



**T. C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERİODONTAL SAĞLIĞIN OLUMSUZ GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Kübra CERAN DEVECİ
PERİODONTOLOJİ**

ADYAMAN

2021



**ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERİODONTAL SAĞLIĞIN OLUMSUZ GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Kübra CERAN DEVECİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Metin ÇALIŞIR**

**Bu Uzmanlık Tezi Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğünce desteklenmiştir.Proje No:DHFDUP/2019-0001**

**ADYAMAN
2021**



UZMANLIK TEZİ TUTANAĞI

Periodontoloji Anabilim Dalımız uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dt. Kübra CERAN DEVECİ** “**Periodontal Sağlığın Olumsuz Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi**” isimli tezi **26/11/2021** tarihinde aşağıda isimleri yer alan jürimiz tarafından incelenerek başarılı bulunmuş ve kendisinin sınava alınmasına karar verilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Mehmet Cenk HAYTAÇ

Üye : Prof. Dr. Yasin ÇİÇEK

Üye : Doç. Dr. Abdulsamet TANIK

Üye : Doç. Dr. Mustafa ÖZCAN

Üye (Tez Danışmanı) : Doç. Dr. Metin ÇALIŞIR

ONAY

Bu çalışma yukardaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cüneyt YILMAZER
Adıyaman Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Dekan V.

Uzmanlık Tezi

Adıyaman 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenimim süresince ve tez çalışmamın hazırlanmasında bilgi, tecrübe ve birikimlerinden yararlandığım, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç.Dr.Metin ÇALIŞIR'a

Eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr.Yasin Çiçek ve Doç.Dr.Abdulsamet TANİK'e

Uzmanlık eğitimim boyunca huzurlu bir çalışma ortamını paylaştığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm Adıyaman Üniversitesi Periodontoloji Kliniği'ndeki asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin hemşire ve personeline,

Çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr.Talip KARAÇOR'a

Hayatım boyunca destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük katkılara sahip olan ve haklarını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana gösterdiği ilgi ve sabrı için sevgili eşim Dr.Mehmet Fatih DEVECİ'ye ve canım oğlum Ali Asaf DEVECİ'ye

Projemizi desteklediği için Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne

Teşekkür ederim.

ÖZET

Periodontal Sağlığın Olumsuz Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, 2017 Dünya Çalıştayı'nda kabul edilen güncel sınıflama sistemini kullanarak, periodontal hastalıkların olumsuz gebelik sonuçları üzerine etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve metot: Bu çalışma, takipleri ve doğumları Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen, 172 birey üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm annelerin yaşı, boyu, kilosu, doğum şekli, toplam gebelik sayısı, eğitim seviyesi, gelir düzeyi, diş fırçalama sıklığı ve ara yüz temizlik ajanı kullanım bilgileri kaydedildi. Anneler, gebelik haftasına ve bebeğin doğum ağırlığına göre test ve kontrol grubu olarak ayrıldı. Gebelik haftası < 37 hafta olan ve/veya bebek doğum ağırlığı < 2500 gr. olanlar test grubu (n=85) oluşturuldu, gebelik haftası $\geq$ 37 hafta olan ve/veya bebek doğum ağırlığı $\geq$ 2500 gr. olanlar ise kontrol grubunu (n=87) oluşturdu. Tüm bireylerden Pİ, Gİ, SK%, SCD ve KAS değerlerini içeren klinik periodontal ve radyografik değerlendirme yapıldı ve güncel sınıflama sistemine göre tanı konuldu. Doğuma en yakın tarihte alınan rutin tetkiklerinden; WBC, HGB, HCT, PLT, MPV ve Ca değerleri incelendi.

Bulgular: Test grubunda Pİ, Gİ, SK%, ve SCD değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Test grubunda KAS değeri daha yüksek olmasına rağmen fark anlamlı değildi ($p=0.058$). Test grubunda WBC ($p=0.020$) ve PLT ($p<0.001$) değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre, periodontal hastalıklar diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Düşük doğum ağırlığı, erken doğum, periodontal hastalıklar, sınıflandırma

ABSTRACT

Effects of Periodontal Health on Adverse Pregnancy Outcomes

Aim: This study aims to evaluate the effects of periodontal diseases on adverse pregnancy outcomes by using the classification system accepted in the 2017 World Workshop.

Material and methods: This study recruited 172 individuals who were monitored during pregnancy and then delivered at the Department of Obstetrics and Gynecology, Adıyaman University Training and Research Hospital. The age, height, weight, mode of delivery, the total number of pregnancies, education level, income level, tooth brushing frequency, and interface cleaning agent usage information of all mothers included the study were recorded. The mothers were divided into test and control groups by their gestational week and the birth weight of their babies. While those with a gestational age <37 weeks and/or baby birth weight < 2500 g were constituted to the test group (n=85), those with a gestational age $\geq$ 37 weeks and/or baby birth weight $\geq$ 2500 g constituted the control group (n=87). Clinical periodontal and radiographic evaluations including PI, GI, PB%, PPD, and CAL values were performed for all individuals, and the diagnoses were made by the applied classification system. The WBC, HGB, HCT, PLT, MPV, and Ca values were examined from the routine examinations performed at the closest date to birth.

Results: PI, GI, PB%, and PPD values in the test group were significantly higher compared to the control group ($p < 0.001$). Although the CAL value was higher in the test group, the difference was not significant ($p = 0.058$). WBC ($p = 0.020$) and PLT ($p < 0.001$) values were significantly higher in the test group.

Conclusion: According to the results of this study, periodontal diseases are associated with adverse pregnancy outcomes independent of other risk factors.

Keywords: Classification, low birth weight, periodontal diseases, preterm birth

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Periodonsiyum.....	4
2.2. Periodontal Hastalık	4
2.2.1. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	5
2.2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	6
2.2.3. Periodontal Hastalıkların Sistemik Hastalıklarla İlişkisi.....	15
2.3. Kadınlarda Görülen Hormonal Değişiklikler ve Periodontal Dokular Üzerine Etkileri.....	16
2.3.1. Puberte	18
2.3.2. Menstruasyon	19
2.3.3. Oral Kontraseptif	20
2.3.4. Polikistik Over Sendromu(PKOS)	20
2.3.5. Menapoz	21
2.3.6. Hormon Replasman Tedavisi (HRT).....	21
2.3.7. Hamilelik	22
2.4. Hamilelikte Görülen Fizyolojik Değişiklikler	22
2.4.1. Hamilelikte Hematolojik Değişiklikler	22
2.4.2. Hamilelikte Kardiyovasküler Değişiklikler.....	23
2.4.3. Hamilelikte Solunum Sistemi Değişiklikleri.....	23
2.4.4. Hamilelikte Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri	23
2.4.5. Hamilelikte Endokrin Sistem Değişiklikleri	24
2.4.6. Hamilelikte İmmünolojik Değişiklikler	24

2.5. Hamileliğin Periodontal Dokular Üzerindeki Etkileri	25
2.5.1. Hamilelik Gingivitisi	26
2.5.2. Piyojenik Granülom.....	26
2.6. Periodontal Hastalığın Hamilelik Sonuçları Üzerine Etkileri	27
2.6.1. Periodontal Hastalığın Erken Doğum ve Düşük Ağırlıklı Doğum Üzerindeki Etkisi	27
2.6.2. Periodontal Hastalığın Preeklampsi Üzerindeki Etkisi	31
2.7. Hematolojik Parametreler	32
2.7.1. Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell=WBC).....	32
2.7.2. Hemoglobin (HGB)	33
2.7.3. Hematokrit (HCT)	33
2.7.4. Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volüm=MPV)	33
2.7.5. Trombositler (Platelet=PLT)	33
2.7.6. Kalsiyum(Ca)	34
3. MATERYAL VE METOT.....	35
3.1. Hastaların Seçimi	35
3.2. Periodontal Muayene	36
3.2.1. Plak İndeksi	36
3.2.2. Gingival İndeks	37
3.2.3. Sondlamada Kanama Yüzdesi.....	37
3.2.4. Sondalama Cep Derinliği	37
3.2.5. Klinik Atışman Seviyesi	38
3.3. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
AAP	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
β	: Beta
Ca	: Kalsiyum
CPITN	: Community Periodontal Index Of Treatment Needs
Cr	:Camplobacter Rectus
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
ED	: Erken Doğum
EFP	: Avrupa Periodontoloji Federasyonu
FSH	: Follikül Stimüle Edici Hormon
Gİ	: Gingival İndeks
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
KAS	: Klinik Ataşman Seviyesi
LH	:Luteinize Edici Hormon
MDP	: Mikrobiyal Dental Plak
mg	: Miligram
MPV	: Mean Platelet Volume (Ortama Trombosit Hacmi)

PI	: Plak İndeksi
P.intermedia	: Prevotella İntermedia
PGE-2	: Prostaglandin E-2
P. gingivalis	: Porphyromonas Gingivalis
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PLT	: Platelet (Trombosit Sayısı)
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
SCD	: Sondalama Cep Derinliği
SK	: Sondalamada Kanama
Th	: T Yardımcı Hücresi
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
VKI	:Vücut Kitle İndeksi
WBC	:White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi)
%	:Yüzde

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Periodonsiyum anatomisi	4
Şekil 2. Periodontal sağlık ve hastalıklar.....	15
Şekil 3. Periodontal hastalığın olumsuz hamilelik sonuçları üzerindeki etkisinin altında yatan patojenik mekanizmalar	31



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	7
Tablo 2. Periodontitisin Evreleri	13
Tablo 3. Periodontitisin Derecelendirmesi	14
Tablo 4. Bireylerin Demografik Özellikleri	39
Tablo 5. Bireylerin Demografik Özellikleri	40
Tablo 6. Bireylerin Obstektif Özellikleri	41
Tablo 7. Bireylerin Oral Hijyen Alışkanlıkları	41
Tablo 8. Bireylerin Periodontal İndeksleri	42
Tablo 9. Bireylerin Periodontal Durumları ve Dağılımı	43
Tablo 10. Bireylerin Hematolojik Parametreleri	43

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar; diş ve dişeti kenarında dental plak birikimine bağlı olarak oluşan, periodontal dokuların (dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemik) yıkımı ile karakterize kronik enflamatuvar hastalıklardır (1, 2). Periodontal hastalıkların oluşumunda primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plaktır (MDP). Ancak hastalığın yaygınlığı ve şiddeti; konak yanıtı, genetik, kişisel faktörler (ağız bakımı, sigara, stres vb.) yaş, ırk, hormonal değişimler (hamilelik, pubertal, postmenapozal dönem vb.) ve çeşitli sistemik durumlardan (obezite, diyabet) etkilenmektedir (3, 4).

Periodontal hastalıklar, günümüze kadar, çeşitli sınıflama sistemleri kullanılarak tanımlanmıştır. En son 2017 Dünya Çalıştayı'nda periodontal sağlık ve hastalık tipleri detaylı olarak güncellenmiştir. Periodontal durumlar 2017 yılında yapılan güncel sınıflamaya göre; periodontal ve gingival sağlık, biyofilm tarafından indüklenen gingivitis, biyofilm tarafından indüklenmeyen gingivitis ve periodontitis olarak ayrılmaktadır. Periodontitis ise 4 evre (evre I, II, III, IV) ve 3 derece (derece A, B, C) olarak tanımlanmıştır (5).

Gingivitis; diş ve dişeti kenarında dental biyofilm birikimi ile başlar. Karakteristik olarak; dişetinde kızarıklık ve ödem, dişeti oluşu sırasında (DOS) artışı, sondlama sonrasında veya spontan kanama görülür. Gingivitiste ataşman ve kemik kaybı görülmez. Sondlamada kanama ve DOS artışı hastalığın en erken iki bulgusudur (6). Sondlamada kanama miktarı, gingivitis şiddeti arttıkça artmaktadır (7). Gingivitis, oral hijyen uygulamaları ile geri dönüşümü olan bir hastalıktır (8).

Sadece dişeti ve altındaki bağ dokusu ile sınırlı olan gingivitis, tedavi edilmediğinde periodontitise dönüşebilir. Periodontitis; güncel sınıflama sistemi olarak kabul edilen, 2017 Dünya Çalıştayı'nda bildirildiği üzere, gingival enflamasyon, klinik ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı ve periodontal cep oluşumu ile karakterizedir. Periodontitis tedavi edilmediği takdirde ise artmış mobilite ve diş kaybına neden olabilen yıkıcı bir hastalıktır (9).

Periodontal hastalıkların için primer etiyolojik faktör olan MDP varlığı, hastalığın başlaması için her zaman tek başına yeterli değildir (10). Bireylerin sistemik faktörlerce düzenlenen immün ve enflamatuvar cevaplarına bağlı olarak; hastalığın kişiyi nasıl etkileyeceği, hangi hızda ilerleyeceği, şiddeti değişmektedir (11, 12). Bireylerdeki var olan sistemik hastalık ve durumlar, konak cevabını etkileyerek periodontal

hastalıkların şiddetini değiştirebilir (13). Diyabet ve hamilelik gibi bazı sistemik durumların periodontal hastalıklar üzerindeki etkileri bilinmektedir (14). Aynı zamanda periodontal hastalıkların da sistemik sağlığı olumsuz etkilediği ve çok sayıda sistemik hastalık için risk faktörü olduğu görüşü son zamanlarda daha fazla kabul görmektedir (15).

Periodontal hastalığın sistemik sağlık üzerindeki olumsuz etkilerini inceleyen birçok araştırma yapılmış ve periodontal hastalığın kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, respiratuar hastalıklar ve olumsuz gebelik sonuçları (erken doğum, düşük doğum ağırlığı) için risk faktörü oluşturabileceği bildirilmiştir (16-20).

Hamilelik kadın yaşamının en önemli ve özel süreçlerinden biri olup pek çok fizyolojik ve immünolojik değişikliklerin meydana geldiği bir dönemdir. Hamilelikte östrojen ve progesteron gibi hormonların artışına bağlı olarak subgingival flora, gingival vaskülarite, periodonsiyumdaki spesifik hücreler ve lokal immün cevapta değişiklikler meydana gelir. Hamilelik sırasında periodontal hastalığın da içinde bulunduğu bazı enfeksiyonlara eğilim artar (21).

Hamileliğin periodontal sağlık üzerine olan olumsuz etkilerinin yanısıra periodontal hastalığın da olumsuz gebelik sonuçları (erken doğum, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diabetes mellitus, hamilelik hipertansiyonu) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22, 23). Yapılan çalışmalarda periodontitisli annelerin erken doğum yapma veya düşük doğum ağırlıklı bebeğe sahip olma riski yedi kat daha fazla bulunmuştur (24, 25).

Erken doğum (ED, hamilelik süresi <37 hafta) ve/veya düşük doğum ağırlığı (DDA, bebeğin doğum ağırlığı <2500gr) neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini oluşturduğu için toplumsal bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir (27-29). ED ve/veya DDA ile ilişkili maternal risk faktörleri arasında; alkol, sigara, hamilelik sırasında ilaç kullanımı, annenin yaşının düşük veya yüksek olması (>34 yaş veya <17 yaş), ırk, düşük sosyoekonomik düzey, düşük vücut kütle indeksi (BMI), hipertansiyon, genitoüriner yol enfeksiyonu, servikal yetersizlik, diyabet, beslenme durumu, stres ve çoğul gebelik bulunmaktadır (30, 31).

Ancak bu risk faktörleri olmamasına rağmen ED ve/veya DDA'lı bebek doğumuyla karşılaşmaktadır. ED ve/veya DDA ile sonuçlanan hamileliklerde enflamatuvar mediyatörlerin klinik ve subklinik genitoüriner yol enfeksiyonlarından bağımsız olarak yükseldiği gözlenmiştir. Bu da farklı enfeksiyon odaklarının hamilelik sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmüştür (32).

Epidemiyolojik, mikrobiyal ve immünolojik çalışmalar periodontal hastalıkların tek başına erken ve düşük ağırlıklı doğum için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (33, 34).

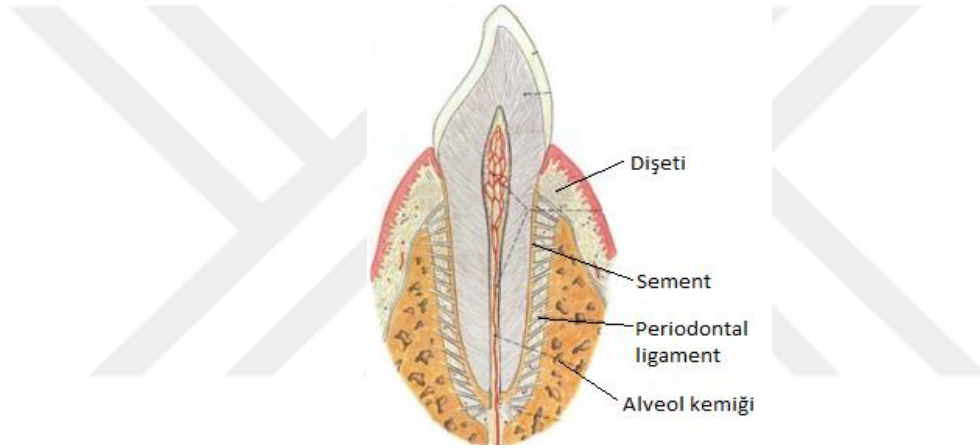
6. Avrupa Periodontoloji  alıştay raporunda periodontal hastalığın olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından, hamilelik planlayan ya da hamile olan kadınların dental muayenelerinin yapılmasını ve gerekli ise olumsuz gebelik sonuçlarından korunmaları için, tedavi almaları önerilmiştir (35).

Literatürde periodontal hastalıkların olumsuz hamilelik sonuçları üzerine etkisine yönelik kuvvetli kanıtlar olmasına rağmen bilgiler tam netleşmemiştir. Konuyu destekleyen çok sayıda epidemiyolojik çalışma olsa da, aksini savunan bilgilerin de varlığı söz konusudur. Periodontal hastalıkların tanımlamasındaki farklılıklar, bu çelişkili sonuçların nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Biz bu çalışmada 2017 Dünya  alıştayında kabul edilen güncel sınıflama sistemini kullanarak, periodontal hastalıkların olumsuz gebelik sonuçları üzerine etkisini yeniden değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodonsiyum

Periodonsiyum terimi, dişlerin etrafındaki dokuları tanımlamak için kullanılır. Köken olarak Yunanca olup, -peri “çevre”, -odonto ise “diş” demektir. Dişeti, periodontal ligament, alveoler kemik ve sement olmak üzere dört ana yapıdan oluşur (Şekil 1). Tüm bu periodontal yapılar; lokalizasyonları, doku bileşenleri, kimyasal ve biyokimyasal kompozisyonları açısından belirgin farklılık göstermesine rağmen tek bir birim olarak fonksiyon göstermektedirler. Bu yapıların birinde gelişen patolojik değişiklik, periodonsiyumun diğer yapılarının korunması, tamiri ve rejenerasyonu üzerinde belirgin etki göstermektedir (36).



Şekil 1. Periodonsiyum anatomisi (37)

2.2. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, patojenik bakteriler ve konak savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasıyla meydana gelen, doku yıkımı ile karakterize olan inflamatuvar kronik bir hastalıktır (38).

Periodontal hastalıkların oluşumunda değişik etiyolojilerden söz edilmekle birlikte, primer etyolojik faktör MDP ve ürünleridir (39). MDP dişler ve protezler üzerinde; mikroorganizmalar, lökositler, desquame epitel hücreleri, tükürük glikoproteinleri ve gıda artığının oluşturduğu organize ve kompleks bir yapıdır. Yapılan çalışmalarda MDP’da 700’ün üzerinde bakteri türü olduğu belirtilmiştir. MDP tükürük proteinleri ile mineralize olarak diş taşına dönüşür. Diş taşları dişeti kenarıyla olan ilişkilerine göre supragingival ve subgingival olarak ikiye ayrılmaktadırlar (40-42).

Periodontal hastalıkların oluşumunda en önemli faktör MDP olsa da; hastalığın başlangıcını, ortaya çıkışını, klinik seyrini ve yıkım hızını konağa bağlı faktörler belirlemektedir. Konağa bağlı faktörler ise; sosyoekonomik durum, stres, sigara, diyabet gibi çevresel ve kazanılmış risk faktörleri ile genetik yatkınlığı içermektedir (43).

2.2.1. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Page ve Schroder, periodontal hastalıkların patogenezi netleştirmek için yaptıkları mikrobiyolojik analizler ve deneysel gingivitis çalışmalarında; periodontal hastalıkların patogenezi histopatolojik, radyografik ve morfolojik değişimleri göz önüne alınarak dört aşamada sınıflandırmıştır (44).

Bunlar;

- Başlangıç lezyon
- Erken lezyon
- Yerleşmiş lezyon
- İlerlemiş lezyon

2.2.1.1. Başlangıç Lezyonu

Dişlerin üzerindeki 2-4 günlük sürede oluşan plak birikimine bağlı değişiklikler “başlangıç lezyonu” olarak tanımlanmaktadır. Başlangıç lezyonu ödem oluşumu, vasküler geçirgenlik artışı ve vazodilatasyon, DOS artışı, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) göçü, nötrofillerin varlığı ve bağ dokusu kaybı ile karakterize subklinik bir tablodur. Serum proteinlerinin dilate kapillerlerden DOS içine çıkması, lokal mikrosirkülasyonda hidrostatik basıncı artırarak DOS akışında artışa neden olmaktadır (45).

2.2.1.2. Erken Lezyon

Plak birikimi devam ederse, 4-10 gün içerisinde “erken lezyon” gelişir. Dişetinde vasküler değişiklikler (kapiller sayısının artışı, vazodilatasyon) ve vasküler geçirgenliğin artışı sonucunda DOS miktarında artış gözlenir. Lezyonun enflamatuvar hücre içeriğini ise lenfosit (ağırlıklı olarak T lenfositler) ve nötrofiller oluşturur. Nötrofiller dokulardan sulkusa doğru göç eder ve bakterileri fagosite eder. Fibroblastlarda dejenerasyon meydana gelir, kollajen ve bağ dokusu yıkımı olur, kollajenin yıkıma uğradığı alanlara ise birleşim epitel ve sulkuler epitel prolifer eder.

Erken lezyon bu aşamada da kalabilir, yerleşik lezyona da ilerleyebilir. Bu evrede klinik olarak sondlamada kanama ve DOS miktarında artış görülebilir (46).

2.2.1.3. Yerleşik Lezyon

Erken lezyonu 2-3 hafta içinde gelişen “yerleşik lezyon” takip eder. Bu aşamada plazma hücreleri histolojik olarak baskın hale gelir. Bağ dokusundaki hasarlanma sonucu, birleşim epiteli apikale doğru yer değiştirerek cep epiteline dönüşür. Rete pegler çevredeki bağ dokusu içine doğru gelişmeye devam eder (47). Klinikte diş eti kanaması ile birlikte renk ve kontur değişiklikleri görülebilir. Lezyon ilerledikçe birleşim epiteli ülser olur ve daha geçirgen hale gelir böylece mikrobiyal ürünlerin girişi artar. Bu durum da sürekli olarak inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine, inflamatuvar sürecin ilerlemesine ve doku yıkımına sebep olur (48).

2.2.1.4. İlerlemiş Lezyon

İlerlemiş lezyon, yerleşmiş lezyonla aynı hücresel yapılanmaya ve özelliklere sahiptir. Histolojik olarak bağ dokuda plazma hücreleri; cep epiteli ve periodontal cep içerisinde ise nötrofiller baskın hücrelerdir. Bu aşamada bağlantı epitelinin apikale migrasyonu başlamış ve periodontal ligament ile alveolar kemikte yıkım meydana gelmiştir. Periodontal ligamentte ve alveolar kemikte meydana gelen yıkımın ana nedeni matriks metalloproteinazlar ve aktive olan osteoklastlardır. Direk doku yıkımı bakteriyel ürünlerin (örneğin proteinazlar, kollajenazlar, hemolizin ve hidrojen sulfide) sitotoksitesi ile meydana gelirken, dolaylı olarak konak hücreleri tarafından salınan başta matriks metalloproteinazlar olmak üzere yıkıcı konak enzimleri tarafından oluşur (49).

2.2.2. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıkların etiyolojisi, patogenezi ve tedavisini hakkında genel bir tanımlama yapmak, hekimlerin ortak bir dil kullanmasını ve bilimsel incelemelerde net bir tanımlama sağlayabilmek amacıyla periodontal hastalıklar, çeşitli sınıflama sistemleriyle tanımlanmıştır (50).

Periodontal dokuları etkileyen hastalıkların veya koşulların uluslararası kabul görmüş en güncel sınıflaması, 2017 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından yapılan çalışmalar sonucunda

sunulmuştur. 2017 çalıştayında evreleme “staging” ve derecelendirme “grading” sistemleri olan çok boyutlu bir sınıflandırma üzerinde karar kılınmıştır (5, 9, 51, 52).

Periodontal hastalık ve durumlar; 1) periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumları, 2) periodontitis ve 3) periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olarak üç ana başlık altında toplanmıştır. Periodontitis ise; nekrotizan periodontal hastalıklar, sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitis ve periodontitis olmak üzere üç başlık altında sınıflandırılmıştır. Daha önce farklı hastalık formları olarak tanımlanan kronik ve agresif periodontitis ise yeni sınıflandırma sisteminde “periodontitis” olarak tek bir kategori altında toplanmıştır (9, 52) (Şekil 2).

Tablo 1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması.

Periodontal sağlık, Gingival Hastalık ve durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar
• Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık • Dental plağa bağlı gingivitis • Dental plağa bağlı olamayan gingival hastalıklar	• Nekrotizan periodontal hastalıklar • Sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitis • Periodontitis	• Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar • Periodontal apseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar • Mukogingival deformiteler ve durumlar • Travmatik Okluzal kuvvetler • Diş ve protez ilişkili faktörler

A) Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar/Durumlar

1. Periodontal sağlık ve gingival sağlık

- Periodonsiyumun etkilendiği klinik olarak gingival sağlık durumu
- Periodonsiyumun etkilendiği/azaldığı klinik olarak gingival sağlık durumu

► Stabil periodontitis hastası

► Periodontitis olmayan hasta

2. Gingivitis: Dental biyofilme bağlı gelişen

- Sadece dental biyofilme ilişkili gingivitis

- Sistemik veya lokal risk faktörleriyle ilişkili gingivitis
- İlaç kullanımına bağlı dişeti büyümeleri
- 3. Gingival Hastalıklar: Dental biyofilme bağlı gelişmeyen
 - Genetik/gelişimsel bozukluklar
 - Spesifik infeksiyonlar
 - İnflamatuar ve immün durumlar
 - Reaktif süreçler
 - Neoplazmalar
 - Endokrin, beslenmeye bağlı ve metabolik hastalıklar
 - Travmatik lezyonlar
 - Gingival pigmentasyonlar

B)Periodontitis

1. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

- Nekrotizan gingivitis
- Nekrotizan periodontitis
- Nekrotizan stomatitis

2. Sistemik Hastalıklarla Birlikte Görülen Periodontitis

3. Periodontitis

a. Evre: hastalığın şiddeti ve karmaşıklığına göre

- ▶ 1. Evre: Başlangıç periodontitis
- ▶ 2. Evre: Orta periodontitis
- ▶ 3. Evre: Şiddetli periodontitis- diş kaybı potansiyeli olan
- ▶ 4. Evre: Şiddetli periodontitis- dentisyon kaybı potansiyeli olan

b. Kapsam ve Yayılım: lokalize, generalize, molar-keser tutulumu

c. Derece: Hızlı ilerleme veya hızlı ilerleme riski, tedaviye beklenen cevaba göre

- ▶ Derece A: Yavaş ilerleyen
- ▶ Derece B: Orta ilerleyen
- ▶ Derece C: Hızlı ilerleyen

C)Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar

1. Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar veya durumlar

2. Diğer periodontal durumlar

- Periodontal apseler
- Endodontik-periodontal lezyonlar

3. Diş çevresindeki mukogingival deformiteler

- Periodontal biyotip
- Gingival/yumuşak doku çekilmeleri
- Kreatinize dişeti yetersizliği
- Azalmış vestibül derinlik
- Anormal frenilum/kas pozisyonu
- Dişeti fazlalığı
- Anormal renk

4. Travmatik oklüzal kuvvetler

- Primer oklüzal travma
- Sekonder oklüzal travma
- Ortodontik kuvvetler

5. Plakla ilişkili gingivitis veya periodontitis gelişimi için predispozan olan protezler veya diş kaynaklı faktörler

- Lokalize diş kaynaklı faktörler
- Lokalize dental protez kaynaklı faktörler

D)) Peri-implant hastalıklar ve durumlar

1. Peri-implant sağlık
2. Peri-implant mukozitis
3. Peri-implantitis
4. Peri-implant yumuşak ve sert doku yetersizlikleri (52)

2.2.2.1. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık, bir bireyin normal fonksiyonuna izin veren, mevcut ya da geçirilmiş hastalıklara bağlı olarak zihinsel veya fiziksel sorunların gelişmediği ve enflamatuvar periodontal hastalıktan arınmış bir durum olarak tanımlanabilir. Herhangi bir klinik gingival enflamasyon belirtisi göstermeyecek şekilde başarıyla tedavi edilmiş gingivitis, periodontitis veya diğer periodontal durumlu kişiler de “periodontal olarak sağlıklı” kabul edilir (53).

2017 Dünya Çalıştayı’nda belirtildiği üzere periodontal ve gingival sağlık; bozulmamış periodonsiyum ile birlikte görülen klinik sağlık ve azalmış periodonsiyum ile birlikte görülen klinik gingival sağlık olarak iki grupta incelenir. “Bozulmamış periodonsiyum ile birlikte görülen klinik sağlık” sonlamada kanama, kızarıklık, ödem, ataşman ve kemik kaybı olmaması ve hastaların asemptomatik olmasıyla karakterizedir. “Azalmış periodonsiyum ile birlikte görülen klinik gingival sağlık” ise azalmış klinik

ataşman ve kemik seviyeleri varlığında sondlamada kanama, eritem, ödem ve hasta semptomlarının olmadığı klinik bir durumdur. Azalmış periodonsiyumda klinik dişeti sağlığı; stabil periodontitis ve non-periodontitis hastalar olarak ikiye ayrılır. Stabil periodontitis; periodontitisin tedavi edildiği, sondlamada kanama, eritem, ödem, derin ceplerin olmadığı, ancak ataşman kaybı ve kemik kaybının olduğu durumu ifade eder. Non-periodontitis bireyler ise dişeti çekilmesi olan ve kron boyu yükseltmesi yapılan kişileri içerir (51).

Periodontal sağlık durumunda kızarıklık, klinik şişlik/ödem veya pü görülmez ve sondlamada kanama ($<10\%$) ve sondlanabilen cep derinliği ($\leq 3\text{mm}$) olacak şekildedir. DOS'da enflamatuvar belirteçler gibi klinik enflamasyon göstergeleri yoktur veya çok düşük seviyededir (53).

Daha önce periodontitis geçirmeyen sağlıklı bireylerin radyografik görüntülemelerinde, alveoler kemik kreti mine-sement birleşiminden 1-3 mm daha apikaldedir; ancak azalmış periodonsiyumda radyografik kemik kaybı bulunacağından, radyografilerin tek başına incelenmesi periodontal sağlığı tanımlamak için yetersiz kalacaktır. Klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir (53-55).

2.2.2.2. Gingivitis

2017 Dünya Çalıştayı'na göre gingival hastalıklar dental plağa bağlı gelişen ve dental plağa bağlı gelişmeyen gingival hastalıklar olarak 2 ana grupta değerlendirilmiştir (51).

Dental plakla ilişkili gingivitis, gingival marjinde ve apikalinde dental plak biyofilm birikiminin bir sonucu olarak meydana gelir (56). Oral hijyenin sağlanması ile geri dönüşümlüdür, bu nedenle plağı kontrol etmek ve dişeti iltihabını önlemek için ağız hijyeni uygulamaları gereklidir (57). Sondlamada kanama ve DOS artışı hastalığın erken iki bulgusudur (6). Gingivitis, azalmış periodonsiyumda ya da periodontitis hikayesi olmayan kişilerde tüm dentisyonun $\geq 10\%$ 'unda sondlamada kanama görülmesi olarak tanımlanır (58, 59). Gingivitisin bir diğer muayene bulgusu ise portakal kabuğu görüntüsünün ödemle birlikte kaybolmasıdır (60).

Çeşitli faktörler gingivitise sebep olabilir. Dental plağın birikmesine sebep olan lokal faktörler, dişeti kenarı sınırlarında ve apikalinde plak birikimini kolaylaştırarak, biyofilmin yapışmasını ve olgunlaşmasını sağlar ve mekanik plak temizliğini zorlaştırır. Tükürük akışının azalması ve kalitesindeki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan, diş yüzeylerinin temizliğinin azalmasına neden olan ağız kuruluğu, dental plağın

uzaklaştırılmasında zorluğa ve dişeti iltihabının artmasına sebep olur. Sistemik risk veya modifiye edici faktörlere bağlı olarak bireylerdeki mevcut olan dental plağa karşı immün enflamatuvar yanıtlar olumsuz yönde etkilenebilir ve şiddetli enflamasyon ile sonuçlanabilir. Sigara, diyabet, şiddetli C vitamini eksikliği, tükürük akışını azaltan ilaçlar, hamilelik, puberte, oral kontraseptifler, menstürel siklus, hematolojik rahatsızlıklar gingivitisi etkileyen sistemik durumlardır (51).

Dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar ise, dental plaktan kaynaklanmayan ve plak uzaklaştırılsa dahi devam eden durumları içerir. Dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar, genetik ve gelişimsel bozukluklar; bakteriyel, viral ve fungal orjinli spesifik enfeksiyonlar; enflamatuvar ve immün lezyonlar; epulis ve granülomlar gibi reaktif durumlar; premalign ve malign neoplazmlar, endokrin ve metabolik bozukluklar; travmatik lezyonlar ve gingival pigmentasyonlar olarak alt başlıklar altında değerlendirilir (61).

2.2.2.3. Periodontitis

Periodontitis, 2017 Dünya Çalıştayı'nda klinik ataşman kaybı ile ortaya çıkan periodontal doku desteği kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep varlığı, gingival enflamasyon ve tedavi edilmediği takdirde artmış mobilite ve diş kaybı ile karakterize yıkıcı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Etiyolojisinde özellikle patojen bakteri türlerinin içeriğinde bulunduğu MDP'ın ve bu sürecin tetiklediği konak cevabının yer aldığı bilinmektedir (9).

Hastalığın patofizyolojisi, konağın proteinazlarının aktivasyonu sonucu marjinal periodontal ligament liflerinin yıkımı ile karakterizedir. Yıkım sonucunda bağlantı epitelinin apikal göçü ve bakteriyel biyofilmin apikale yayılması görülmektedir (5).

2017 Dünya Çalıştayı'nda belirtilen güncel sınıflamada periodontitis tanısı için; birbirine komşu olmayan iki veya daha fazla dişte gözlenebilen interdental klinik ataşman kaybı varlığı ya da yine iki veya daha fazla dişte dişin oral ya da bukkal yüzeylerinde ≥ 3 mm sondlanabilir cep derinliği ile birlikte gözlenebilen ≥ 3 mm klinik ataşman kaybı bulunması gerekmektedir. Ancak travma kaynaklı dişeti çekilmeleri, dişin servikal hattına uzanan çürükler, üçüncü büyükazı dişlerin malpozisyonuna bağlı olarak gelişen ikinci büyükazıların distalindeki klinik ataşman kaybı, marjinal periodonsiyumdan drene olan endodontik lezyonlar ve vertikal kök fraktürlerine bağlı oluşan klinik ataşman kayıpları, periodontitis tanısı için geçerli değildir (9, 62).

Patofizyolojiye dayanarak, periodontitis üç alt başlıkta incelenmiştir:

1. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
2. Sistemik Hastalıklarla Birlikte Görülen Periodontitis
3. Periodontitis

Son sınıflamaya göre periodontitis formları 3 ana başlık (evre, kapsam ve yayılım, derece) halinde incelenmektedir (5, 9).

1. EVRE: Periodontitis evresinin belirlenmesi büyük ölçüde hastalığın şiddetine ve tedavisini zorlaştıran faktörlere bağlıdır.

- Evre 1: Başlangıç periodontitis. İnterdental klinik ataşman kaybı 1-2 mmdir. Periodontal hastalık nedeni ile diş kaybı gözlenmez. Hastalığın erken teşhisi, sıg lezyonlarda geleneksel biyofilm uzaklaştırılması ve oral hijyenin düzeltilmesiyle hastalık kontrol altına alınabilir.
- Evre 2: Orta şiddette periodontitis. İnterdental klinik ataşman kaybı 3-4 mmdir. Periodontal hastalık nedeni ile diş kaybı gözlenmez. Bu aşamada düzenli kişisel ve profesyonel bakteriyel uzaklaştırmayı içeren standart tedavi prensiplerinin uygulanması ile hastalığın kontrol altına alınması gerekmektedir ve birçok vaka için tedavi zor olmamaktadır. Evre II periodontitis hastalarının standart tedavi prensiplerine verdiği yanıtın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir ve belirli hastalar için daha yoğun tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.
- Evre 3: İnterdental klinik ataşman kaybı 5 mm veya daha fazladır. Periodontal hastalık nedeniyle 4 veya daha az diş kaybı vardır. Diş kaybı olmasına rağmen çiğneme fonksiyonu korunur ve periodontitis tedavisi kompleks işlemleri gerektirmez.
- Evre 4: İnterdental klinik ataşman kaybı 5 mm veya daha fazladır. Periodontal hastalık nedeniyle 5 veya daha fazla diş kaybı vardır. Oklüzal travmaya bağlı sınıf 2 veya daha fazla mobilite mevcut olup çiğneme fonksiyonu bozulmuştur. Alveolar sırt defektleri, dişlerde flaring vardır ve kalan diş sayısı 20' den daha azdır.(5)

Tablo 2. Periodontitisin Evreleri

Periodontitisin Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	En derin interdental KAK miktarı	1-2 mm	3-4 mm		≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal üçlü (%15-%33)	Kökün orta ve apikal üçlüsüne uzanır	
	Diş kaybı	Periodontitise bağlı diş kaybı yok		Periodontitise bağlı diş kaybı ≤4	Periodontitise bağlı diş kaybı ≥5
Tedaviyi zorlaştıran faktörler	Lokal Faktörler	▪ Maksimum SD ≤4mm ▪ Horizontal kemik kaybı	▪ Maksimum SD ≤5mm ▪ Horizontal kemik kaybı	▪ Evre II'ye ilave olarak SD≥ 6 mm ▪ Vertikal kemik kaybı≥ 3mm ▪ Sınıf II veya III furkasyon tutulumu ▪ Orta derecede kret defekti	▪ Evre III'e ilave olarak Kompleks reabilitasyon gerektiren durumlar ▪ Çiğneme bozuklukları ▪ Sekonder okluzal travma(mobilite derecesi ≥ 2) ▪ Şiddetli kret defekti ▪ Bitekollaps,drifting, flaring ▪ Kalan diş sayısı 20'den az (10 karşılıklı çift)
Kapsam ve Dağılım	Hastalığın evre tanımına açıklayıcı faktör olarak ilave edilir.		Herbir evre için lokalize (etkilenen diş<%30 , generalize veya molar/kesici paterni olarak tanımlanır.		
KAK:Klinik ataşman kaybı SD:Sondlama derinliği					

2. KAPSAM VE YAYILIM: Hastalığın görüldüğü bölgelere göre yapılan değerlendirmeleri içerir

- Lokalize: Dişlerin < %30'unda meydana gelen periodontitis.
- Generalize: Dişlerin ≥ %30'unda meydana gelen periodontitis.
- Molar-Keser yayımlı periodontitis.

3. DERECE: Hastalığın geçmişteki ilerleme oranı, gelecekteki ilerleme riski ve biyolojik özellikleri hakkında ek bilgiler sağlar. Periodontitis derecesine, sigara ve diyabet gibi risk faktörlerinin varlığı da etki etmektedir

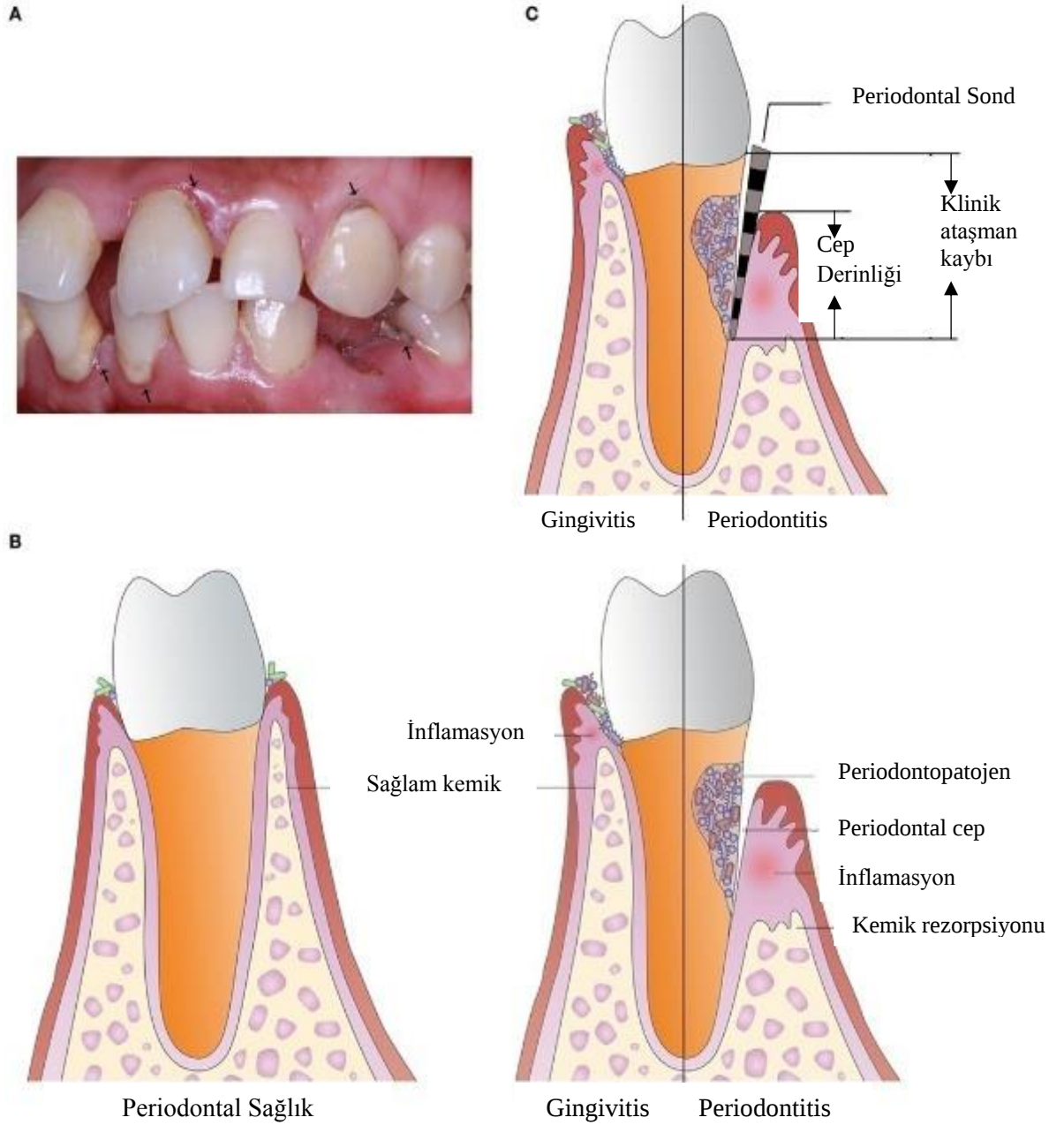
- Derece A: Yavaş ilerleyen periodontitis. 5 yılı aşkın bir sürede klinik ataşman kaybı bulunmaması, kemik kaybı ve yaş oranı <0,25%, ve biyofilm miktarına göre periodontal dokularda düşük seviyede kemik yıkımı gözlenir. Modifiye edici faktörler bakımından sigara kullanımı ve diyabet bulguları bulunmamaktadır.
- Derece B: Orta şiddette periodontitis. 5 yılı aşkın bir sürede <2 mm klinik ataşman kaybı, kemik kaybı ve yaş oranı 0,25 - 1.0% ve biyofilm miktarı ile

bağlantılı kemik yıkımı gözlenir. Modifiye edici faktörler bakımından sigara kullanımı <10 ve HbA1c seviyesi < %7.0 dır

- Derece C: Hızlı ilerleyen periodontitis. 5 yılı aşkın bir sürede ≥ 2 mm klinik ataşman kaybı, kemik kaybı ve yaş oranı $>1,0$ % ve plak miktarını aşan bir kemik yıkımı gözlenir. Modifiye edici faktörler bakımından sigara kullanımı ≥ 10 ve HbA1c seviyesi $\geq$ %7.0 dır.

Tablo 3. Periodontitisin Derecelendirmesi

Periodontitis Derecesi			Derece A:Yavaş ilerleyen	Derece B:Orta derecede ilerleyen	Derece C:Hızlı ilerleyen
Primer kriter	İlerlemenin doğrudan kanıtı	Longitudinal veri(radyografik kemik kaybı veya KAK)	5 yılı aşan sürede kemik kaybı yok	5 yılı aşan sürede < 2mm	5 yılı aşan sürede ≥ 2 mm
		%Kemik kaybı /yaş	<0.25	0.25-1.0	>1.0
	İlerlemenin dolaylı kanıtı	Fenotip	Yoğun biyofilm birikimi ile birlikte düşük düzeyde periodontal yıkım	Biyofilm birikimi ile orantılı periodontal yıkım	Biyofilm miktarı ile orantısız olarak beklenenden fazla periodontal yıkım;hastalığın erken başlangıcını ve/veya hızlı ilerlemesini düşündüren klinik durumlar(molar/keser paterni;standart tedaviye beklenen yanıtın yetersiz oluşu)
	Dereceyi değiştiren etkenler	Risk faktörleri	Diyabet	-	HbA1C <%7.0
			Sigara	-	HbA1C $\geq$ %7.0
Periodontitisin sistemik etkisi	İnflamatuvar yük	Yüksek duyarlılık CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	> 3 mg/L
Biyolojik belirteçler	KAK/Kemik kaybı göstergeleri	Tükrük,diş eti oluk sıvısı,serum	?	?	?
HbA1C:glükolize hemoglobin ,hsCRP:yüksek duyarlılık CRP,KAK:Klinik ataşman kaybı					



Şekil 2. Periodontal sağlık ve hastalıklar. Periodontal hastalık, yaygın görülen dişlerin destek dokularının enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalığıdır A)Periodontal hastalık B) Periodontal sağlık, Gingivitis ve Periodontitis. Gingivitiste ataşman kaybı görülmezken,periodontitiste ataşman ve kemik kaybı mevcuttur.C) Klinik ataşman kaybı periodontal sond ile ölçülür ve mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafedir. Sondalama derinliği, serbest dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe olarak tanımlanır (63).

2.2.3. Periodontal Hastalıkların Sistemik Hastalıklarla İlişkisi

Oral enfeksiyonların vücudun diğer bölgelerini etkileyebileceği düşüncesi yeni değildir. İlk kez 1891 yılında Miller tarafından fokal enfeksiyon teorisi öne sürülmüş ve ağızdaki bakteriler veya bakteri ürünlerinin; pulmoner hastalık, beyin apsesi, gastrik sorunlar gibi olumsuz durumların ortaya çıkmasında etken olabileceği bildirilmiştir. Bu

teorinin sonucunda; o dönemin doktorlarının çoğu, sistemik hastalığa sebep olduğu düşünülen fokal enfeksiyon şüphesi olan kişilerde preventif olarak tüm dişlerin çekilmesini önermekteydiler (64).

Zamanla birçok hastada şüphelenilen fokal enfeksiyon kaynağının uzaklaştırılmasının hastaların tıbbi durumu üzerinde yararlı etkileri olmadığı gösterilmiş ve fokal enfeksiyon teorisinin geçerliliği sorgulanmaya başlanmıştır. 1950 yıllarında fokal enfeksiyon hipotezi geçerliliğini kaybetmiştir (65).

Bununla birlikte, son yıllarda bazı sistemik hastalıklar ile periodontitis gibi lokalize enfeksiyonların birbirlerini etkilediği fikri yeniden gündeme gelmiştir. Offenbacher ve Williams tıpta yeni bir branş olarak ‘periodontal tıp’ terimini tanımlamış ve periodontal hastalıklar ile sistemik durum ve hastalıkların birbirleri ile karşılıklı ilişki içinde olduklarını bildirmişlerdir (66). Yine yapılan çalışmalarla periodontal hastalıkların genel sağlığı etkileyebildiği ve sistemik durumların gidişatını değiştirebileceği ortaya konmuştur (67-69). Amerikan Genel Sağlık Birliği’nin 2000 yılında yayınladığı raporda; ağız-diş hastalıklarının pek çok sistemik hastalık ile ilişkili olabileceğini ve ağız-diş sağlığının genel sağlığın bir parçası olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır ve buna göre ağız sağlığı ile genel sağlık durumu arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (70).

Oral/Periodontal hastalık ile sistemik sağlık ilişkisi değerlendirildiğinde literatürde kardiyovasküler hastalıklar (71), diabetes mellitus (72), olumsuz gebelik sonuçları (73, 74), kronik obstruktif pulmoner hastalıklar (75), metabolik sendrom (76), obezite (77), romatoid artrit (78), kronik böbrek rahatsızlıkları (79), alzheimer (80), çeşitli kanser tipleri (81) ve osteoporoz (82) ile periodontal hastalıklar arası ilişki tespit eden çalışmalar bulunmaktadır.

2.3. Kadınlarda Görülen Hormonal Değişiklikler ve Periodontal Dokular Üzerine Etkileri

Endokrin sistem; hücreler arası iletişimi sağlayarak, vücut işleyişini düzenleyen ve kontrol eden temel sistemler arasındadır. Bu işlevlerini özel bazı hormonları üreten, salgılayan ve depolayan organ ve salgı bezi ağı aracılığıyla sağlar. Hormonlar, hücre veya hücre grubu tarafında oluşturulduktan sonra vücut sıvısına salgılanan kimyasallardır. Vücut bu kimyasallara ihtiyaç duyduğunda gerekli hormonlar uygun miktarlarda kan akımına geçerek hedef dokulara ulaşırlar ve etkilerini gösterirler (84).

Seks hormonlarının periodontal dokulara etkisi 1800'lü yıllardan bu yana bilinen ve araştırılan bir konudur. Bu hormonlar tek başına dişetinde reaksiyona yol açmaz fakat dental plağa verilen doku cevabını değiştirerek dolaylı yoldan etki yaparlar. Dişeti tüm seks hormonları için hedef dokudur. Özellikle kadınlarda puberte, menstruasyon ve hamilelik gibi fizyolojik olan ve hormon replasman tedavisi ile hormonal kontraseptif kullanımı gibi fizyolojik olmayan durumlarda görülen hormonal değişiklikler periodonsiyumda önemli değişikliklere yol açabilmektedir (84,85). Özellikle önceden var olan plağa bağlı gingival hastalıklarda hormonların periodontal dokulara etkileri daha belirgindir.

Primer kadın seks hormonları östrojen ve progesterondur (83). Puberte döneminin başlamasıyla birlikte östrojen ve progesteron hormonları kadınlarda fizyolojik değişikliklere neden olur. Her iki hormonun da ağız boşluğu dahil olmak üzere farklı organ sistemlerini etkileyebilecek önemli biyolojik etkileri vardır (86).

Östrojen: Östrojen; estradiol, estron ve estriol adlarındaki steroid yapıda 3 hormonun genel adıdır. En güçlüsü estradioldür, bunu estron ve estriol takip etmektedir (87). Overlerde gelişmekte olan foliküller ve korpus luteum, plasenta ve adrenal bezlerden üretilir. Östrojenlerin kadınlardaki temel işlevi ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi ve korunması, uterus gelişimi, hipofiz gonadotropinlerinin geri bildirim kontrolleri, vajinal mukoza kalınlaşması ve meme dokusunun gelişimidir. Ayrıca damarlanma üzerinde güçlü etkileri vardır (88).

Östrojen'in periodonsiyuma etkileri

- PMNL fagositozunu stimüle ederken, PMNL kemotaksisini inhibe eder.
- MDP miktarına bağlı olmaksızın gingival inflamasyonun şiddetini artırır.
- Kan damarlarındaki hücresel proliferasyonu artırır.
- Keratinizasyonu azaltırken epitelyal glikojeni artırması sonucunda epitelyal bariyerin etkinliğini azaltır.
- Çeşitli mikroorganizmalara karşı aktivite gösteren tükürük peroksidazını etkiler.
- Kemik iliğinden lökosit üretimini baskılar.
- T hücre aracılı inflamasyonu azaltır.
- İnsan kemik iliği hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder (89).

Progesteron: Steroid yapıda hormonlardan oluşan progestin grubu içinde yer alır. Östrojene benzer yapıdadır. Gebelikte progesteronlar; uterusu gebeliğe, meme bezlerini ise laktasyona hazırlamaktadırlar. Gebelik dışı dönemde overler, testisler, böbreküstü korteksi dahil tüm steroid yapan bezlerden ve korpus luteumdan salgılanırken; gebelik sırasında korpus luteum ve plasentadan dönüşümlü olarak salgılanmaktadırlar (90). Östrojenin aksine progesteronun kan damarları üzerine çok az etkisi vardır. Östrojen reseptör sayısını düşürerek progesteronun etkilerini nötralize etmektedir (83).

Progesteron'un periodonsiyuma etkileri

- Periodontal ligament fibroblastlarının kollajen sentezini inhibe eder.
- Kollajen yapım hızı ve şeklini değiştirerek dişetin yapım-onarım potansiyelini azaltır.
- Vasküler geçirgenliği artırır. Bunun sonucunda dişetinde kanamaya eğilim artar.
- Dişeti oluğu sıvısında PMNL ve prostaglandin E-2(PGE-2) düzeyini artırır.
- Kemik metabolizmasını aktive eder.
- Doku bakım ve tamiri için gerekli olan folatın yıkımını artırır.(86,89)

2.3.1. Puberte

Puberte, cinsel olgunlaşmanın gerçekleştiği, üreme fonksiyonlarının kazanıldığı fiziksel, sosyal ve psikolojik pek çok değişikliğin yaşandığı karmaşık bir dönemdir. Bu dönemde artan kadın seks steroid hormonlarının hem oral dokularda vasküler değişikliklere hem de subgingival mikroflorada değişikliğe yol açarak gingivitis prevalansını arttırdığı düşünülmektedir (91, 92).

Pubertal gingivitis, klinik olarak marjinal dişetinde şiddetli inflamasyonla başlar ve özellikle interdental ve fasiyal bölgelerde dişeti büyümeleri ile karakterizedir (93). Ayrıca dişetinde kanama yatkınlığının arttığı da rapor edilmiştir (91). Prevotella intermedia (P.intermedia), Capnocytophaga, Spiroketler, Actinomycetes sp. ve Eikenella corrodens gibi mikroorganizma türlerinin sayısı, hormonal seviyelerle birlikte artarak pubertal süreçte kanamaya yatkınlığa sebep olmaktadır. P.intermedia'nın, temel bir büyüme faktörü olarak kullandığı menadione (K vitamini) yerine östrojen ve progesteronu kullanabildiği gösterilmiştir (94). Bu, artan östrojen konsantrasyonları ile yüksek P.intermedia sayıları arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (86, 95). Capnocytophaga türlerinin artışı gingival dokularda kanamaya eğilimin artışı ile ilişkili bulmuştur. (91)

Mombelli ve ark. (96) 11-14 yaş arasındaki çocuklarda yapmış oldukları bir çalışmada; puberte gingivitisi gelişen çocuklarda, puberte gingivitisi olmayan çocuklara göre subgingival mikroflorada daha yüksek oranda spiroket, *Capnocytophaga* sp., *Actinomyces viscosus* ve *Eikenella corrodens* türlerinin varlığını gözlemlemişler, ayrıca bu hastalarda, *P.intermedia* sayısının yüksek kanama eğilimi ile ilişkili olduğunu da belirtmişlerdir.

2.3.2. Menstruasyon

Östrojen ve progesteron sekresyonunun artışı ile birlikte endometrium tabakasının periyodik olarak dökülerek kanama ile dışarı atılması menstruasyon olarak tanımlanmaktadır. Menstruasyon genellikle 10-12 yaşlarında başlar ve her 28 günde bir tekrarlanarak 45-50 yaşlarında sona erer (97). Menstruasyon siklusun ilk yarısına (ortalama 14-15 gün) foliküler faz yada proliferatif faz denir. Menstrüel kanama ile başlayıp ovulasyona kadar devam eder. Siklusun ilk dört beş gününde bir önceki siklusta oluşmuş olan endometriumun fonksiyonel tabakası parçalanarak dökülür. Foliküler faz hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salımı ile başlar. GnRH ise ön hipofizden follikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) salgılanmasını uyarır. Menstrüel kanama ile başlayıp ovulasyona kadar devam eden bu fazın ilk dört beş gününde bir önceki siklusta oluşmuş olan endometriumun fonksiyonel tabakası parçalanarak dökülür. Bu fazda FSH etkisiyle büyüyüp olgunlaşan yumurtalıkların folikülünden sentezlenen östradiol, endometrium proliferasyonunu ve progesteron reseptör sentezini uyarır Endometriumun bazal tabakasından yeni siklusla birlikte artan östrojenin proliferatif etkileri ile rejenerasyon başlar. Östrodiol geliştirmekte olan folikül tarafından sentezlenir ve ovülasyondan 2 gün önce en yüksek seviyeye ulaşır. Östrojen endometrium stromal hücreleri, kan damarları ve salgı bezlerinin proliferasyonunu stimüle eder. Foliküler faz tamamlandığında endometrium tabakası 5-6 mm kalınlığa ulaşır. Dolaşımdaki östrojen seviyesinin artması LH'in yüksek miktarda sentez ve salımını tetikler ve bunun sonucunda yumurta fallop tüplerinden aşağı iner. Yaklaşık olarak menstrual siklusun 14. gününde ovulasyon gerçekleşir ve sonra luteal faz başlar. Menstruel siklusun son yarısına luteal faz ya da sekresyon fazı denir. Luteal fazda korpus luteumu (sarı cisimcik) oluşturmuş olan foliküler hücrelerden progesteron ve östrojen sekresyonu gerçekleşir. Eğer fertilizasyon gerçekleşmezse endometriyal bez yapılarında hipertrofi görülür. Endometrium stroması ödemli bir hal alarak genişler. Korpus luteum parçalanır, östrojen ve progesteronun plazma seviyeleri düşer ve

menstrüasyon gerçekleşir. Eğer fertilizasyon gerçekleşirse hamilelik oluşur, korpus luteum ve plasenta östrojen ve progesteronu sentezlemeye devam eder (14, 98, 99).

Genel olarak menstrual dönemde periodonsiyumda belirgin değişiklikler gözlenirse de yapılan çalışmalarda dişetlerinde kanama ve ödem, DOS artışı ve diş mobilitesi rapor edilmiştir. Ayrıca menstrüasyon öncesi foliküler fazda, östrojen ve progesteron artışıyla birlikte DOS artışı da gözlenmiştir. Bununla beraber pek çok çalışma DOS artışını mevcut gingivitisin varlığı ile ilişkili bulmuştur. Ovulasyon sırasında ve menstrüasyondan birkaç gün önce oral mukozada veziküler lezyonlar ve ülserasyonlar rapor edilmiştir. Bununla birlikte, steroid seks hormonlarının vezikül / ülserasyon oluşumunu nasıl etkilediğine dair spesifik mekanizma halen bilinmemektedir (86, 88, 89).

2.3.3. Oral Kontraseptif

Steroid hormon analogu olan oral kontraseptifler, ovulasyonu baskılayarak gebeliği önleyen ilaçlardır. Tıbbi etkilerinin yanı sıra; kolay kullanımı ve kullanıcılara sağladığı rahatlık nedeniyle, popülaritesi ve kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde kullanılan oral kontraseptifler düşük dozlarda östrojen (0.05 mg / gün) ve / veya progestin (1,5 mg / gün) içermektedir (83, 89).

Daha önce yapılan çalışmalarda, oral kontraseptiflerin kullanımının dişetinde inflamasyona neden olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (100, 101). Ancak günümüzde elde edilen veriler bu bulguları desteklememektedir. O dönemdeki çalışmaların sonuçları, kullanılan ilaç konsantrasyonlarının yüksekliği ile ilişkili olup; güncel oral kontraseptiflerin konsantrasyonları, dişetinde klinik değişikliklere neden olmayacak kadar düşük olduğu bilinmektedir (56).

2.3.4. Polikistik Over Sendromu(PKOS)

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda % 6-8 oranında görülen; etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle meydana gelen kompleks, endokrin bir bozukluktur. PKOS tanısı aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı ile konulmaktadır (102).

Başka herhangi hormonal bozukluk ile açıklanamayan;

- 1) Kronik oligo veya anovülasyon,
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
- 3) Overlerde morfolojik olarak çok sayıda kist varlığı.

PKOS ve periodontal hastalıklar inflamatuvar etkilerinden dolayı sistemik tablolar üzerinde benzer etkiler oluşturmakta ve birbirlerinin şiddetini etkilemektedir. Periodontal hastalıklı bireylerde ve PKOS'lu bireylerde; kardiyovasküler hastalıklar, kanser, obezite, tip 2 diyabet gibi birçok sistemik hastalığın şiddeti ve oluşma riski; vücutta bulunan inflamatuvar sitoklerin miktarındaki artışa bağlı olarak artmaktadır. Periodontitisli bireylerde sistemik inflamatuvar yükün artışı, PKOS semptomlarını alevlendirmekte; aynı zamanda PKOS' lu bireylerde dental plağa karşı olan yanıt, sağlıklı bireylere göre daha şiddetli oluşmaktadır (103).

Yapılan çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlara nazaran gingivitisin daha sık görüldüğü ve periodontitise yatkınlığın arttığı rapor edilmiştir (104, 105).

2.3.5. Menapoz

Dünya Sağlık Örgütü; ovaryum aktivitesinin yitirilmesi sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanması menopoz olarak tanımlamaktadır (106). Menopoz döneminde; vazomotor değişiklikler (sıcak basması ve terleme), genitoüriner dokularda atrofi, bilişsel gerileme, psikolojik sorunlar ve östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybı, osteoporoz ve kardiyak problemlerin görülme riski artmaktadır (107). Ayrıca menopoz ile birlikte; ağız içi dokularda kollajenin azalması sonucu mukozal incelme, tükürük sekresyonunda azalma, dilde yanma ile mukozal hassasiyet artışı, çürük insidansında artış, dizestezi (duyu bozukluğu), tat değişiklikleri, atrofik gingivitis, periodontitis ve osteoporotik çene kemiği görülebilir (108).

Östrojen üretiminin azaldığı menopoz döneminde; osteoporozun görülme riskide artmaktadır. Osteoporoz, kemiklerde mineral yoğunluğunun azalması ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Osteoporoz alveol kemiğini daha az miktarda etkilemekle birlikte, osteoporoz ile birlikte periodontal enfeksiyon varlığında kemik kaybı daha hızlı olabilmektedir (109).

2.3.6. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

HRT, perimenapozal veya postmenapozal dönemde görülen klinik semptomları azaltmak ve hastanın yaşam kalitesinin arttırmak amacıyla uygulanmaktadır (110). Bu tedavide ekzojen östrojen ve/veya progesteron verilir (89).

Yapılan çalışmalarda, HRT'nin diş retansiyonunu arttırdığını ve dişsizlik riskini azalttığını, dişeti kanaması ve mandibular kemiğin mineralizasyonu üzerinde de yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir (111-113).

2.3.7. Hamilelik

Hamilelik; ovulasyonun fertilizasyon ile sonuçlanmasıyla başlar. Annede oluşan fizyolojik ve biyolojik değişikliklerle birlikte, oluşan fetusun da büyüme ve gelişimin devam ettiği, doğuma kadar geçen yaklaşık 9 aylık dönem olarak tanımlanmaktadır (114).

Hamilelik süresince birçok hormonda değişiklikler meydana gelmektedir. En belirgin değişiklik östrojen ve progesteron seviyesinde gerçekleşir. Progesteron ilk 7 hafta boyunca korpus luteumdan salgılanır, 7. haftadan sonra plasenta tarafından üretilmeye başlanır. Plasenta, hamilelik süresince fetusa besin sağlamanın yanı sıra hormon dengesini düzenleyen bir endokrin organ gibi davranır. Östrojen ise fetus tarafından üretilir. Hamileliğin sonlarına doğru da serumdaki progesteron ve östrojenin seviyeleri artarak (20mg/gün estrodiol ve 300mg/gün progesteron üretimi) maksimum seviyeye ulaşır. Doğumun gerçekleşmesiyle, östrojen ve progesteron seviyelerinde azalma meydana gelir. Doğumdan sonraki 2-3 gün içinde, hormon seviyesi hamilelik öncesi konsantrasyona ulaşmaktadır (115).

2.4. Hamilelikte Görülen Fizyolojik Değişiklikler

Hamilelik, kadın hayatında anatomik, biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklerin olduğu en önemli ve özel dönemdir. Bu değişiklikler fetus ve plasantanın başlattığı hormonal mekanizmalarla gerçekleşir. Gebelik dışında tespit edildiğinde patolojik olarak kabul edilirken, gebelikte ortaya çıkması fizyolojiktir. Fizyolojik değişiklikler gebelik ve doğum sürecinde oluşabilecek bazı risklerden anne ve fetusu korumakta, fetusun büyüme ve gelişmesini sağlamaktadır (116). Hamilelikte meydana gelen değişiklikler; hematolojik, kardiovasküler, solunum, gastrointestinal, endokrin ve immun sistem olmak üzere tüm vücudu etkilemektedir.

2.4.1. Hamilelikte Hematolojik Değişiklikler

Hamilelikte östrojen seviyesinin artışı, su ve tuz tutulumuna neden olarak kan hacmi %40-50 oranında arttırmaktadır. Ayrıca plazma ve eritrosit oranlarında da %30 artış görülmektedir. Fetusun metabolik ihtiyaçları ve plasental perfüzyonun desteklenmesinde, kan hacmindeki artış büyük fayda sağlamaktadır. Trombosit sayısı azalırken trombosit hacminde artış olur (117). Hemoglobin (Hgb) düzeyinde % 6 oranında değişim meydana gelmekte ve 11.0-12,5 g./dl düzeylerinde görülmektedir (118).

Lökosit sayısı normal seyrederken, nötrofil sayısı artabilir. Nötrofillerin sayı olarak artsa da, adezyon ve kemotaktik fonksiyonları azalmaktadır. Bu azalan nötrofil fonksiyonları, gebelikte otoimmün hastalıklara ve enfeksiyonlara yatkınlığın artmasına yol açmaktadır (119).

Pıhtılaşma faktörlerinde fibrinojen, faktör II. VII. VIII. IX ve X düzeylerinde artış olurken faktör XI ve faktör XIII düzeyinde azalma meydana gelmektedir. Ayrıca IgG ve IgA %20-30 azalırken, IgM değişmez, IgD ise bir miktar artmaktadır (120).

2.4.2. Hamilelikte Kardiyovasküler Değişiklikler

Hamilelik sürecindeki kardiyovasküler sistemdeki değişiklikler birinci trimesterden itibaren başlamaktadır. Bu değişiklikler ikinci trimesterin sonuna kadar artarak devam eder (121). Büyüyen fetüsün metabolik gereksinimlerini karşılamak için gebenin oksijen ihtiyacı giderek artmaktadır. Bundan dolayı kalp, maternal kardiyovasküler sisteme adapte olmak için fetüse yeterli kan akımını sağlamaya çalışır ve kalp atım hacmi artar. 10. haftadan itibaren anlamlı düzeyde artan kan hacmi 30-34. haftalarda en üst seviyeye ulaşır. Kan hacmi ve kalp atım hacmindeki artışa rağmen, kan basıncında artışı olmadığı gibi bir miktar da düşüş görülebilmektedir. Sistolik kan basıncında azalma (10-15 mmHg), daha belirgin olarak diastolik kan basıncında azalma (20-25 mmHg) görülür. Kan basıncı, büyük ölçüde anne pozisyonundan etkilenmektedir. Sırt üstü uzanan gebelerde, büyüyen uterusun vena kava inferiora yaptığı baskı sonucunda kalbe dönen kan miktarı azalmaktadır. Bu durum önce taşikardi, daha sonra ise bradikardi ve hipotansiyona sebep olabilmektedir. Gebelerin bu olumsuz duruma maruz kalmamaları için sol yanlarına yatmaları önerilmektedir (122).

2.4.3. Hamilelikte Solunum Sistemi Değişiklikleri

Hamilelikte bazal metabolizma hızının artmasıyla oksijen tüketiminde ve karbondioksit oluşumunda artış meydana gelmektedir. Bu durum solunum dakika hacminin artmasına neden olmaktadır. Progesteron artışı; göğüs duvarı elastikiyetini artırıp ve hava yollarında dilatasyon meydana getirerek, gebelikte artan oksijen ihtiyacını karşılar ve gaz alışverişi kolaylaştırmaktadır (123-125).

2.4.4. Hamilelikte Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri

Hamilelikte bulantı ve kusma yaklaşık %70-80 oranında görülmektedir. Semptomlar, döllenmeden 2-4 hafta sonra başlar, 9 ila 16 hafta arasında en yüksek

seviyeye ulaşır ve daha sonra şiddeti azalarak kaybolur. Sebebi net olarak bilinmeyen bu durumun, hamilelikteki plasental hormon seviyelerindeki değişiklikler nedeniyle başladığı ve genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği kabul edilmektedir (126). Bulantı ve kusma gebelikte normal bir süreç olarak görülmesine rağmen hamile kadınların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (127). Bulantı ve kusma görülen hamilelerde, yüksek tansiyon ve preeklampsi görülme olasılığı artırmıştır. Progesteron hormonunun artması ve büyüyen uterus nedeniyle gastrointestinal motilitede azalma olmaktadır (128).

2.4.5. Hamilelikte Endokrin Sistem Değişiklikleri

Hamilelik döneminde fetüsün gelişimi, doğumu ve uterus dışında da yaşamını devam ettirebilmesi için annede endokrinolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Hipofiz bezinin hacmi hamilelik sırasında %135 oranında genişler ve GnRH artar. Aynı zamanda adrenal kortekste hormon üretiminde artış meydana gelir. Dolayısıyla glukokortikoid, seks steroid ve mineralokortikoid hormon seviyeleri artmaktadır (129). Tiroid bezi, glandüler, hücresel ve vasküler hiperplaziye bağlı olarak hamilelik sırasında %18 oranında artar (130). Hamilelik döneminde korpus luteum tarafından sürekli üretilen östrojen ve progesteron hormonları, üçüncü trimesterin sonunda hamilelik öncesine kıyasla 30 kata kadar artmış seviyeye ulaşmaktadır (86).

2.4.6. Hamilelikte İmmünolojik Değişiklikler

Hamilelikte maternal immün sistemde bir takım fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu fizyolojik değişiklikler sayesinde fetusun immünolojik reddi önlenir (131).

Hamilelik süresince, annelerin T yardımcı tip 1 (Th 1) lenfositleri ile ilişkili hücre aracılı bağışıklık yanıtı kısmen baskılarken, antikör aracılı yanıt B hücrelerinin çoğalmasını ve uyarılmasını başlatan T yardımcı tip 2 (Th 2) lenfositleri tarafından artmaktadır (132-134). Th1 hücreleri, hücresel bağışık yanıtını arttıran IL-2, interferon c ve TNF- β gibi sitokinleri salgılamak; uyarılmış Th 2 hücreleri, hücre kaynaklı bağışıklık yanıtını baskılayan IL-4, IL-5, IL-10 gibi bir dizi sitokin üretmektedir. Th 1/Th 2 dengesindeki Th 2 lehine olan değişikliğin mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte, hamilelik sırasında değişen progesteron, östrojen ve koryonik gonadotropin seviyelerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Th 1/Th 2 dengesindeki bu

değişiklik, bazı virüsler, *Listeria monocytogenes* ve *Plasmodium falciparum* gibi hücre içi patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır (23).

Hamilelikte hormonal değişiklikler maternal immun sistemi baskılayarak, periodontal inflamasyonun daha şiddetli seyretmesine sebep olmaktadır. Nötrofil kemotaksisi ve fagositozu ile antibody ve CD4 T hücre yanıtında depresyon görülmüştür. Bağışık yanıtının azalması irritasyona cevabı artırır, periodontal enfeksiyonların başlamasını ve ilerlemesini etkileyebilir (14).

İmmün sistem teorisine göre, fetal tolerans için geliştirilen immüno-modülatif değişiklikler, periodontal dokuların hamilelik sırasında dişeti iltihabı geliştirmeye daha yatkın hale gelmesine neden olmaktadır (135).

2.5. Hamileliğin Periodontal Dokular Üzerindeki Etkileri

Periodontal hastalıklar ve hamilelik arasındaki ilişki yıllardır incelenmektedir. 1778'de Vermeeren, hamilelikte diş ağrılarından bahsetmiş, Pitcairn 1818'de, gebelikte gingival hiperplazi tanımlamış ve 1877'de Pinard ilk gingivitis vakasını kaydetmiştir (136).

Hamilelik sırasında başta östrojen ve progesteron olmak üzere pek çok hormon seviyesinde artış olmaktadır. Günde 20 mg estradiol, 300 mg progesteron üretimi vardır, bu düzeyler menstrual dönemde görülen seviyelerden oldukça fazladır (x10 kat progesteron x30 kat östrojen) (137, 138).

Yapılan çalışmalarda, dişetinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak sistemik hormonal değişikliklerin periodontal hastalıkların patogenezinde etkili olduğu söylenebilir (139).

Hamilelikte östrojen ve progesteron seviyelerindeki artış, dişeti bağ dokusunu etkileyerek epitelin keratinizasyon derecesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durumun epitelin bariyer fonksiyonunun azalmasına neden olduğu düşünülmektedir (140). Ayrıca cinsiyet steroid hormonları; DNA sentezinde gerekli olduğu için hücre bölünmesinde önemli rol oynayan folik asit metaboizmasını artırarak doku tamirini inhibe eder (141-143).

Östrojen ve progesteron seviyelerindeki artış, subgingival alanı anaerobik mikroorganizmalar için uygun hale getirir. *P.intermedia*, *Camplobacter rectus* (Cr) ve *Bacteriodes* türleri gibi bazı periodontopatojenler hamilelikte artar. Bu patojenlerdeki artış sonucu, plak kompozisyonu değişir ve periodontal hastalığa yatkınlık görülür. Çalışmalara göre hamile kadınlarda *P. intermedia* seviyesinin hamile olmayanlara göre

daha fazla olduğu gösterilmiştir. P. intermedia'nın menadion yerine büyüme faktörü olarak progesteron ve östrojeni kullanabilmesi hamilelikte P. intermedia seviyesinin artışına neden olduğu düşünülmektedir (144, 145).

Ayrıca gebelerde sık görülen özefagal reflü ve sabah bulantıları, dişlerdeki asidik erozyonlara ve ağız kuruluğuna (xerestomia) neden olabilmektedir. Bu durumda asidik erozyon nedeniyle mine yüzeylerinde perimilolizis olarak adlandırılan kayıplar görülebilir (146).

2.5.1. Hamilelik Gingivitisi

Hamilelik gingivitisi, ilk kez 1877 yılında Pinard tarafından tanımlanmıştır (147). Dişetlerinde eritem, ödem, hiperplazi ve kanama eğiliminde artış ile karakterize olup histolojik olarak hamilelikle ilişkili olmayan gingivitise benzerdir. Hamilelik öncesi mevcut olan periodontal durum, gebelik sürecindeki periodontal hastalığın şiddetini ve ilerleme hızını etkileyebilmektedir (148). Hamilelik gingivitisin görülme prevalansı %36-100 arasında değişiklik göstermektedir (149). Daha çok interproksimal ve anterior bölgeler etkilenmektedir. Klinik çalışmalar hamilelik sırasında değişen subgingival plak içeriğinin ve sistemik hormonal aktivitenin gingival inflamasyonun yaygınlığında ve ciddiyetinde bir artışa neden olduğunu bildirmiştir, bu durum doğum sonrası hormon seviyelerinin normale dönmesi ile birlikte azalır (150).

2.5.2. Piyojenik Granülom

Piyojenik granülom; hamilelik epulisi, hamilelik tümörü veya granüloma gravidarum olarak da adlandırılmakta olup, genellikle hamileliğin ikinci veya üçüncü ayında görülen benign vasküler bir lezyondur. Hamileliklerin %0,2 ile %9,6'sında görülmektedir (14, 89, 151). Piyojenik granülom, lokal iritanlara karşı aşırı enflamatuvar yanıt sonucu gelişir. Bu lezyon hızla büyür ve kanamaya eğilimi artar, daha sonra nodüler ve hiperplastik yapıya dönüşür (14). Dil, dudaklar, bukkal mukoza ve damakta görülebildiği gibi en fazla etkilenen bölge dişetidir. Lezyon saplı veya sapsız olabilir (152). Görünümü morumsu kırmızı renkten koyu maviye kadar değişiklik gösterebilir. Östrojenin makrofajlardaki vasküler endotelial büyüme faktörünü artırması, progesteronun vasküler yanıtı indüklemesi, lokal etkenler ve bakteriler lezyonun gelişmesine katkıda bulunur (136). Genellikle doğum sonrası hormonal değişikliklerin ortadan kalkmasıyla boyutlarında gerileme görülebildiğinden tedavi doğum sonrasına ertelenmelidir. Lezyon fonksiyonel sorunlara neden oluyorsa tercihen

ikinci trimesterde lokal anestezi altında çıkarılabilir. Hamilelik sırasında ağız hijyenin yetersiz olması ve hormon seviyesindeki değişikliklere bağlı olarak; piyojenik granülomalar cerrahi tedavi sonrası tekrarlayabilir. Hamilelik sırasında optimum ağız hijyeni gebelik tümörünün oluşumunu önlemek için çok önemlidir (153, 154).

2.6. Periodontal Hastalığın Hamilelik Sonuçları Üzerine Etkileri

Preeklampsi, eklampsi, erken membran rüptürü, ED ve DDA gibi olumsuz gebelik sonuçlarının tümü maternal ve neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu olumsuz sonuçlar aynı zamanda ciddi bir halk sağlığı sorunudur (155).

Son yıllarda; hamileliğin periodontal dokulara olan etkisi dışında, periodontal hastalıklarında hamilelik üzerine olan etkileri gündeme gelmiştir. Maternal periodontal hastalık, bakterilerin ve enflamatuar aracılardan kan yoluyla ağız boşluğundan fetal plasenta ünitesine yayılmasına neden olarak hamileliği olumsuz yönde etkileyebilir.

İlk kez Offenbacher ve ark. (26) 1996 yılında periodontal hastalık ile ED ve DDA (<37 hafta ve <2500 g) arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Periodontal sağlığın hamilelik ve hamilelik sonuçları üzerine olumsuz etkileri olduğunu gösteren birçok epidemiyolojik, mikrobiyolojik ve immünolojik çalışma yapılmıştır (26, 156-158).

Hamilelikle ilgili en çok rastlanan olumsuz durumlar düşük, ED, çok erken doğum, DDA, çok düşük doğum ağırlığı, preeklampsidir (159, 160). Tüm bu olumsuzluklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sosyal, medikal ve ekonomik açıdan bireysel ve toplumsal problemlere neden olmaktadır. Bebeklerin mortalite ve morbiditesinin majör sebeplerinden biri olan ED prevalansının giderek artması etiyolojik faktörlerinin daha çok sorgulanmasını gerektirmektedir. Periodontal hastalığın olumsuz gebelik sonuçları için bağımsız bir risk faktörü olarak doğrulanması halk sağlığı açısından büyük önem taşır çünkü periodontal hastalık hem önlenabilir hem de tedavi edilebilir bir hastalıktır. Gebelik öncesi veya sırasında periodontal sağlığın iyileştirilmesi, bu olumsuz gebelik sonuçlarının ortaya çıkmasını önleyebilir ve böylece maternal ve perinatal morbidite ve mortalite azalır.

2.6.1. Periodontal Hastalığın Erken Doğum ve Düşük Ağırlıklı Doğum Üzerindeki Etkisi

Dünya Sağlık Örgütü; 20-37 gebelik haftaları arasında gerçekleşen doğumları ED olarak tanımlanmaktadır. 32 haftadan önce gerçekleşenler çok erken doğum olarak

kabul edilirken, 20. gebelik haftası öncesi doğumlar düşük olarak isimlendirilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılında yayınladığı raporda, tahmini olarak her yıl 15 milyon bebek miadına ulaşmadan erken doğmaktadır, bu oranda ülkemizde dahil olduğu 184 ülkede doğan bebeklerin %5-18'ine karşılık gelmektedir (161-164).

Doğum ağırlığının 2500 gr.'dan düşük olması, DDA olarak tanımlanmıştır. 1500 gr.' dan daha az ağırlıkta olmasına ise çok düşük doğum ağırlığı denmektedir. 1000 g altı ise aşırı düşük doğum ağırlığı olarak kabul edilmektedir (159, 165, 166). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 20 milyondan fazla DDA'lı bebek doğmaktadır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013 verilerine göre kayıt altına alınan bebeklerden %10'u DDA' na sahiptir (167).

ED ve DDA yenidoğan mortalite ve morbiditesinin önemli bir nedenidir. Bu yüzden ED ve DDA'na sebep olacak risk faktörlerini iyi bilmek ve yönetmek gerekmektedir. DDA ve ED için birçok risk faktörü sayılabilir. Erken veya geç yaşta hamilelik, etnik özellikler, düşük sosyoekonomik düzey, doğum öncesi yetersiz bakım, ilaçlar, alkol veya sigara bağımlılığı, servikal yetersizlik, az veya aşırı kilo alımı, diyabet, yüksek tansiyon, genitoüriner sistem enfeksiyonları, çoğul hamilelikler, toksik ürünlere maruz kalma, anne ve fetüse ait çevresel ve genetik faktörler olarak sıralanabilir (158, 168). Maternal enfeksiyonlar, DDA ve ED görülmesinde %30-%50 oranında etkili olan ana faktörlerden biridir. Özellikle uterusun servikal bölgesinde enfeksiyonun bulunması, ED ve DDA riskini artırmaktadır. Gebeliğin 28. haftasından önce doğum yapan kadınların %80'inde intrauterin enfeksiyona ilişkin kanıtlar bulunmaktadır; zamanında doğum yapan kadınlarda ise bu oran %10-15'tir (23, 169, 170).

Tüm bu risk faktörlerine rağmen, ED ve DDA doğumların patogenezi tam olarak bilinmemektedir. ED'ların yarısına yakının idiyopatik olduğu tahmin edilmekte olup, normal doğum sürecinin idiyopatik aktivasyonu veya farklı bir patolojik mekanizmadan kaynaklandığı hala araştırılmaktadır (171). ED ve DDA'lerin %25'inde yukarıda saydığımız risk faktörlerinin hiç birisi bulunmamaktadır (26). Olumsuz gebeliklerin üriner sistem enfeksiyonları, servikal, vajinal ve koryoamniotik enfeksiyonlar gibi pek çok maternal enfeksiyon ile ilişkili olduğu bilinmesi üzerine, annede bulunan periodontal hastalık gibi genital olmayan enfeksiyonların da, bakteri ve ürünleri tarafından üretilen inflamatuvar mediatorler aracılığıyla ED ve DDA'na neden olabileceğini düşündürmektedir (172). Periodontal hastalık gibi uzak enfeksiyonlar, gelişmekte olan fetusu direkt veya indirekt etkileyerek hamilelik sonucunu etkileyebilir

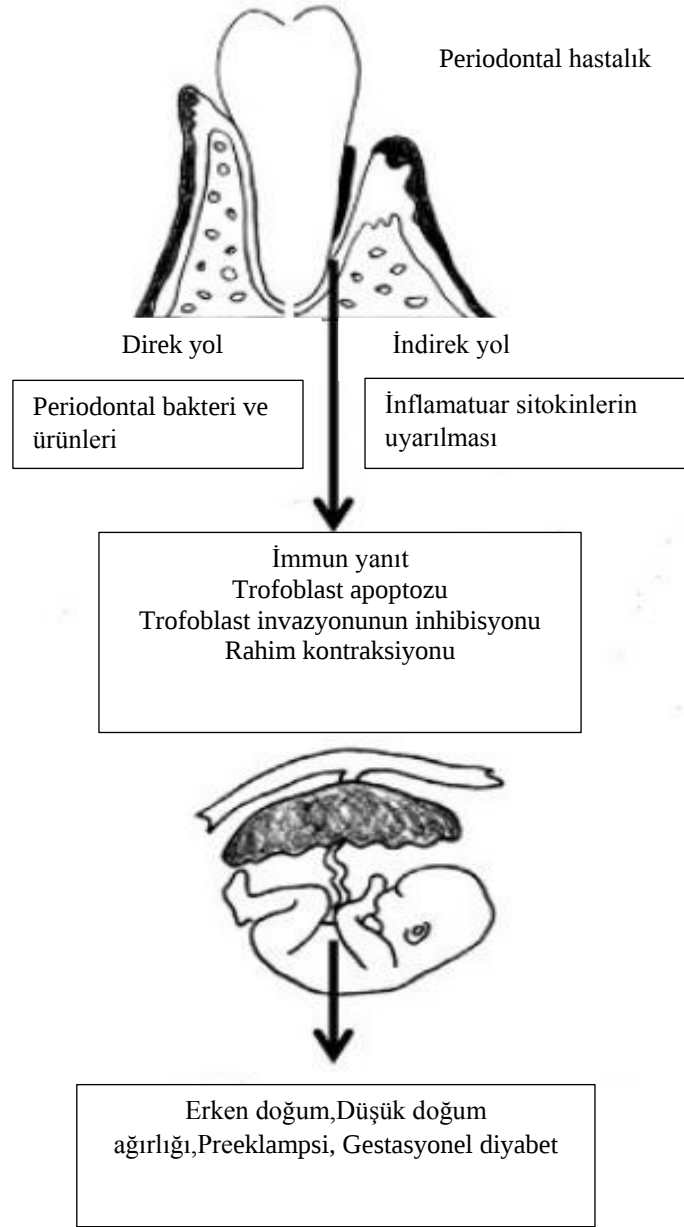
(173). Oral mikroorganizmalar ve/veya ürünleri hematojen yolla veya genitoüriner sistem aracılığıyla fetal-plasental üniteye direk ulaşabilir. İndirek olarak da periodontal dokularda lokal olarak üretilen enflamatuvar mediatörler, (IL-1 β , PGE-2, TNF- α gibi) ve/veya mikrobiyal bileşenler karaciğere ulaşır; sitokin üretimini ve akut faz protein cevabını artırır, bu daha sonra fetal-plasental üniteyi etkiler (Şekil 3). Amniyotik sıvının mikrobiyal invazyonu, lökositlerin bölgeye göçünü ve sitokin yapımını artırdığı düşünülmektedir; bu da nötrofillerin aktivasyonunu arttırmakta, servikal olgunlaşmayı ve açılmayı, fetal membranların açığa çıkmasını, zayıflamasını ve prostaglandin salınımını arttırarak uterusun kasılmasını uyarak erken membran rüptürüne neden olabilmektedir (174).

İlk defa 1931 yılında periodontal hastalığın hamile birey ve gelişen fetus üzerine zararlı etkileri olabileceği Galloway tarafından ileri sürülmüştür. Galloway, periodontal hastalığın periodonsiyumun gram negatif anaerobik enfeksiyonu olduğunu, bu mikrobiyal değişimin hamile anneler ve gelişmekte olan fetus üzerine olumsuz etkilerde bulunabileceğini bildirmiştir (175). 1998 yılında Offenbacher ve ark. (176) 124 kadında yapmış oldukları bir çalışmada, ED ve DDA ile periodontitis arasındaki ilişkinin enfeksiyon kaynaklı olduğu bildirilmiş bilinen diğer risk faktörleri açısından kontrol edildiğinde, periodontitisi olan bireylerde, erken doğum riskinin 7,5-7,9 kat fazla olduğu bulunmuştur.

Son zamanlarda periodontal hastalıkların ED ve DDA ile ilişkisine yönelik yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, iltihabi mediatörlerin bu olumsuz sonuçlardan sorumlu olduğunu vurgulamaktadır (177, 178). Dasanayake ve ark. (173) hamile 448 kadının ikinci trimester döneminde 18 bakteri için serum immünglobulin (Ig)-G düzeylerini ölçmüş ve düşük ağırlıklı doğum grubunda Porphyromonas gingivalis (P. Gingivalis) karşı Ig-G normal doğum ağırlığına sahip olan gruba göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Lin ve ark. (179) yaptığı bir hayvan çalışmasında, P. gingivalis ile enfekte edilen maternal fare serumunda TNF- α , IL-6 ve IL-10 miktarının enfekte edilmeyen farelere göre önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Periodontal enfeksiyon durumunda, bakteriyel aktivasyonla IL-1 β , TNF- α , PGE-2 gibi sitokinlerin artışı hücrel bağışıklığı uyarak düşük doğum ağırlığına neden olabilmektedir (22). Bakteri ve bakteri ürünlerine karşı oluşan iltihabi yanıt, PGE-2, TNF- α ve proenflamatuvar sitokinlerin arttırarak; doğumun başlaması, servikal dilatasyon, uteral kontraksiyon ve erken doğuma neden olabilmektedir (31, 177, 178).

2012 yılında Avrupa konsensus kılavuzunda, periodontal hastalığın gelişmekte olan fetusu direkt olarak etkilediği ve mikroorganizma ile ürünlerinin hematolojik olarak yayıldığı ve daha sonra fetoplasental üniteye inflamatuvar/bağışıklık yanıtına neden olduğunu bildirilmiştir (175, 180). Normal doğum için gerekli olan sitokinlerden TNF-a ve PGE-2, enfeksiyon durumunda yüksek seviyelere ulaşarak erken doğum eylemini tetikleyebilir. Aynı zamanda DOS'da ki PGE-2 ile amniyon sıvısı içindeki PGE-2 arasında pozitif ilişki bulunmuştur (26, 181). Periodontal hastalık varlığında oral fırsatçı patojenler ve/veya onların ürünleri, hematojen yolla prematüriteye neden olabilirler. *Fusobacterium nucleatum* yaygın bir oral bakteri türü olup, ED yapan kadınların amniyon sıvısı kültürlerinde de görülmüştür (182).

McGaw ve ark. (33) 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada tüm ED vakalarının %18.2'sinin nedeni olarak periodontal hastalık gösterilmiştir. Enfeksiyon, ED ve DDA'nın ana nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Enfeksiyon durumunda sitokin (IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi) üretiminin önderlik ettiği, sonrasında prostaglandinlerin açığa çıkmasıyla devam eden hücresel immunitenin aktivasyonu söz konusudur. Enfeksiyon durumunda bu mediatorlerin anormal üretimi, ED ve DDA'yı tetikleyebilir.



Şekil 3. Periodontal hastalığın olumsuz hamilelik sonuçları üzerindeki etkisinin altında yatan patojenik mekanizmalar. Direk yol periodontal patojenlerin periodontal ceplerden feto-plasental birime yayılmasıdır. İndirek yol lokal ve sistemik olarak üretilen inflamatuvar mediatörler fetal-plasental üniteyi dolaşır ve etkiler (183).

2.6.2. Periodontal Hastalığın Preeklampsi Üzerindeki Etkisi

Preeklampsi; kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ve proteinüri ile karakterize olan, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan ve doğumdan sonra da 4 haftaya kadar devam edebilen multisistemik bir hastalıktır. Prevelansı %7-10 arasında olsa da, halen tüm dünyada anne ve bebeğin mortalite ve morbiditesi artıran önemli nedenlerin ilk sıralarında yer almaktadır (184). Preeklampsinin etiyolojisi halen tam olarak bilinmese de enfeksiyon, kronik hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği,

obezite, çoğul gebelikler, ileri anne yaşı (>35), genetik yatkınlık, anne vasküler sisteminin endotelyal disfonksiyonu, immünolojik faktörler sorumlu tutulmaktadır (185, 186).

Periodontal hastalık ile preeklampsi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışma, Çanakçı ve ark. (187) tarafından yapılmış ve preeklampitik kadınlarda periodontal hastalık görülme olasılığının normotansif hamile kadınlara göre 3.47 kat daha fazla olduğunu bildirilmiştir. Kumar ve ark. (188) 504 hamilede yaptığı kohort çalışmasında periodontal hastalık ile preeklampsi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Contreras ve ark. (189) 130 preeklampitik ve 243 normotansif hamile bireyle yaptıkları çalışmada preeklampsi olan hamilelerde klinik ataşman kaybını ve *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* ve *Eikenella corrodens* gibi periodontopatojenlerin sayısını kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Shailesh Varshney ve ark. (190) yaptıkları çalışmalarında; preeklampitik hamilelerin periodontal hastalığa yakalanma olasılığının normotansif hamile kadınlardan 4.33 kat daha fazla olduğunu göstermiştir.

2.7. Hemotolojik Parametreler

Klinik laboratuvar testleri, hastalıkların teşhis ve tedavisinin yönlendirilmesinde basit, ucuz ve yaygın kullanılabilir bir yöntem olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

2.7.1. Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell=WBC)

Beyaz kan hücresi, lökosit veya akyuvar olarakta isimlendirilir. Granüllü (nötrofil, eozinofil ve bazofil) ve granülsüzler (monosit ve lenfosit) olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Çekirdek ve organelleri bulunan, beyaz renkli ve hareketli bu hücrelerin yaşam süreleri kanda 4-8 saattir. Normal değerleri 4-11 bin/ mm³ dir. Enfeksiyon hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, lösemiler, stres, yanık gibi doku zedelenmeleri, kemik iliğini ilgilendiren hastalıklarda lökosit sayısı artar (191, 192). Çalışmalar periodontitisli hastalarda daha yüksek lökosit sayısının olduğunu rapor etmiştir (193, 194). Aynı zamanda periodontal tedaviden sonra lökosit sayısında azalmanın olduğunu belirtilmiştir. Christian ve ark. (195) agresif periodontitisli 27 hastada cerrahi olmayan tedaviden sonra azalmış lökosit sayısını rapor etmişlerdir.

2.7.2. Hemoglobin (HGB)

Eritrosit içerisinde yer alan, dört adet Hem proteinin birleşmesinden meydana gelir. Dokulara oksijen ve dokulardan karbondioksit taşınmasından sorumludur. Yaş ve cinsiyete göre değişkenlik gösterir. Yetişkin erkeklerde 13.5-17.5 g/dl, kadınlarda 12-16 g/dl seviyelerindedir (191, 192). Kronik inflamasyonun eritrosit sayılarını ve morfolojisini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir Bazı çalışmalarda HGB değerinin periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrole göre daha düşük olduğu bulunmuştur (196, 197).

2.7.3. Hematokrit (HCT)

Eritrositlerin total kan hacmine oranı olup, yüzdelik dilim olarak ifade edilir. Yetişkin erkeklerde %40-53, kadınlarda %36-46 arası normal kabul edilir (191, 192). Periodontitisli hastaların HCT değerlerinin düştüğü gösterilmiştir (197).

2.7.4. Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volüm=MPV)

Normal değeri 6.0-13.2 fL olarak kabul edilir (191, 192). Son zamanlarda, MPV birçok kronik hastalıkta inflamasyon, hastalık aktivitesi ve antiinflamatuvar tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (198). İnflamasyonun derecesi düşük olduğunda büyük olan trombositlerin tromboza yakalanmasıyla MPV değerleri artarken, yüksek dereceli inflamatuvar koşullarda büyük trombositlerin tüketimi MPV düzeylerinde bir düşüşe neden olur (199). Wang ve ark. (200) şiddetli periodontitisli hastalarda MPV düzeylerinin kontrol grubundakilerden anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır.

2.7.5. Trombositler (Platelet=PLT)

Kemik iliğinde megakaryosit olarak adlandırılan büyük öncül hücrelerden meydana gelen küçük, çekirdeksiz hücrelerdir. Normal değerleri 150-400 bin/ mm³ arasındadır (198). Genellikle, inflamatuvar ve enfeksiyöz prosesler aktif PLT sayısında artışla sonuçlanmaktadır ve bu fenomenin adı “reaktif trombositosis”tir. Periodontitisli hastaların PLT sayısında bir artmanın olabilmesi de düşünülebilir. Japonya’da, kesitsel epidemiyolojik bir çalışmada yükselmiş PLT sayısı, daha yüksek Community Periodontal Index Of Treatment Needs (CPITN) değerleri ile ilişkilendirilmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada, şiddetli kronik periodontitis vakalarında PLT sayısının arttığını bildirmiştir (201).

2.7.6. Kalsiyum(Ca)

Kalsiyum vücudumuzda en fazla bulunan minerallerden birisidir. %99'u kemik ve dişlerin yapısı içerisinde, hidroksi apatit kristalleri $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ şeklinde bulunmaktadır. Serumdaki normal değeri yaklaşık 8.5-10.5 mg/dL dir (202).

Literatür incelendiğinde, periodontal hastalığın olumsuz gebelik sonuçları üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Periodontal hastalık tanı ve ölçüm kriterlerinin farklı olması, çalışmalar arasındaki heterojenliğin nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamız, 2017 Dünya Çalıştayı'nda kabul edilen güncel sınıflama sistemini kullanarak, periodontal hastalıkların olumsuz gebelik sonuçları üzerine etkisini yeniden değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hastaların Seçimi

Bu çalışma, takipleri ve doğumları Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen 172 birey üzerinde yapıldı. Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20/03/2019 tarihinde 2019/2-16 numarası ile onay alındı. Katılımcılara çalışmanın amacı, içeriği ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildikten sonra katılım için yazılı olarak aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya başlandı.

Yaş aralığı 18-35 olan anneler, gebelik haftasına ve bebeğin doğum ağırlığına (WHO, 1996) göre iki gruba ayrıldı. Gebelik haftası < 37 hafta olan ve/veya bebek doğum ağırlığı < 2500 gr. olanlar olumsuz sonuçlanan gebelik olarak kabul edilip, test grubu (n=85) olarak tanımlandı. Gebelik haftası ≥ 37 hafta olan ve/veya bebeğin doğum ağırlığı ≥ 2500 gr. olanlar ise kontrol grubunu (n=87) oluşturdu. Gebelik haftası; son adet tarihine ve ultrason muayenesine göre belirlendi. Bebeklerin doğum ağırlıkları, aynı hassas tartı ile doğum salonunda ölçüldü.

Doğum yapan annelerden; gebelik sonuçlarını etkileyebilecek sistemik, genetik veya metabolik hastalığı olanlar, sigara ve alkol kullananlar çalışmaya alınmadı. Herhangi bir hormon tedavisi alanlar, son 6 ay içinde herhangi periodontal tedavi görmüş ve son 3 ay içerisinde antibiyotik ve anti-inflamatuvar ilaç kullananlar çalışmadan hariç tutuldu. Preeklampsi / eklampsi, plasenta previa, abruptio plasenta, poli / oligohidramnios, uterus veya servikal malformasyonlar, gestasyonel diyabet, çoğul gebelik gibi olumsuz gebelik sebebi olabilecek durumlara sahip anneler çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya alınan tüm annelerin yaşı, boyu, kilosu, doğum şekli ve toplam gebelik sayısı kaydedildi. Sosyokültürel ve ekonomik düzeylerini belirlemek amacıyla; annenin eğitim seviyesi ve gelir düzeyi öğrenildi. Annelerin oral hijyen alışkanlığını tespit etmek amacıyla diş fırçalama sıklığı ve ara yüz temizlik ajanı kullanıp kullanmadığı öğrenildi.

Annelerin sistem üzerinden laboratuvar tetkikleri tarandı. Son 1 ay içerisinde doğuma en yakın alınan rutin tetkiklerinden; WBC, HGB, HCT, PLT, MPV ve Ca değerleri kaydedildi.

3.2. Periodontal Muayene

Annelerin periodontal muayeneleri; doğumlarından sonra 1 ay içinde, Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Değerlendirmeler kendi içinde kalibre olmuş tek bir klinisyen tarafından Williams periodontal sondu (Hu Friedy Chicago Illinois USA) kullanılarak, supin pozisyonunda ve bir ışık kaynağı yardımıyla yapıldı.

Üçüncü molar dişler değerlendirme dışı tutuldu. Periodontal ölçümlere aşağıdaki dişler dahil edildi:

7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7
7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7

Bireylerde tüm ağız sondlanabilen cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri yapıldı, plak indeksi (Pİ) (203) gingival indeks (Gİ) (204) sondlamada kanama yüzdesi (SK%)(205) skorları belirlendi. Alınan indeksler sonrasında ortalama değerler elde edildi.

Bireylerin klinik ve radyografik muayenelerini takiben, periodontal durumunun değerlendirilmesinde ve klinik açıdan periodontal tanısında, 2017 yılında AAP ve EFP tarafından yapılan yeni periodontal hastalık sınıflaması ve kriterleri kullanıldı.

Periodontal ve dental muayeneden sonra, şiddetli maloklüzyonu olan, ağız solunumu yapan ve hatalı restorasyonları olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.2.1. Plak İndeksi

Diş yüzeylerindeki plak oluşum ve birikim miktarını ölçmek için Silness ve Loe'nün Plak İndeksi (203) kullanıldı. Her dişin distal, mezial, vestibül ve palatinal olmak üzere 4 yüzeyinden Pİ ölçümleri kaydedilip, değerler toplanıp dörde bölünerek her bir dişe ait Pİ skoru saptandı. Pİ skorları:

0: Hiç bakteri plağı yok.

1: Sondun sulkustan gezdirilmesiyle fark edilebilen ancak çıplak gözle görülmeyen plak varlığı.

2: Dişeti kenarı ve diş yüzeyinde gözle gözlenen plak varlığı.

3: Dişeti kenarı ve diş yüzeyinde gingival sulkusu ve interdental bölgeyi kaplayan yoğun plak varlığı.

3.2.2. Gingival İndeks

Dişeti enflamasyon düzeylerini belirlemek için Loe ve Silness'in Gingival İndeksi (Gİ) (204) kullanıldı. Her dişin distal, mezial, vestibül ve palatinal olmak üzere 4 yüzeyinden Gİ ölçümleri kaydedilip, değerler toplanıp dörde bölünerek her bir dişe ait Gİ skoru saptandı.

Gİ Skorları:

0: Sağlıklı dişeti.

1: Hafif enflamasyon, ödem ve renk değişimiyle karakterize dişetin görüldüğü ancak sondlamada kanamanın olmaması.

2: Orta dereceli enflamasyonun olduğu, ödematöz ve kırmızı, parlak dişetiyle birlikte sondlamada kanamanın varlığı

3: Şiddetli enflamasyon, ödem ve belirgin kırmızılık ile ülserasyonlar ve spontan kanama varlığı

3.2.3. Sondlamada Kanama Yüzdesi

Periodontal sondun gingival sulkus içinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirilmesiyle, dişetinde kanamanın mevcut olup olmaması durumu değerlendirildi. Kanamanın olduğu bölgelerde (+), kanamanın olmadığı bölgelerde (-) işaretleri kullanıldı. Toplam değerlerin ortalaması yüzde cinsinden hesaplandı (205).

$$SK\% = \frac{\text{Tüm SK (+) olan yüzeylerin toplamı} \times 100}{\text{Diş sayısı} \times 4}$$

3.2.4. Sondalama Cep Derinliği

Williams Periodontal Sondu (Hu Friedy Chicago Illinois USA) yardımıyla her bir dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü. Ölçümlerde sondun kendi ağırlığı kadar, yaklaşık 0.25N kuvvet uygulayarak, ölçüm yapılmasına ve periodontal sondun dişin uzun aksına paralel olmasına dikkat edildi. Daha sonra altı noktadan alınan ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak hastalara ait ortalama SCD hesaplandı.

3.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi

Periodontal hastalığın derecesini belirlemek için klinik ataşman seviyeleri ölçüldü. KAS cebin tabanı ile mine-sement sınırı arasındaki mesafenin milimetrik değeridir. Ölçümler Williams Periodontal Sondu (Hu Friedy Chicago Illinois USA) kullanılarak kaydedildi. Her bir dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) ölçüm yapılarak, her diş için ölçülen değerlerin toplamı 6'ya bölündü ve dişe ait ortalama KAS hesaplandı. Tüm dişlerdeki ortalama KAS toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama KAS hesaplandı.

3.3. İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Ki-kare ve Fisher Exact testi kullanıldı. İstatiksel analizler için SPSS for Windows version 24.0 paket programı kullanıldı. Bulgular $\pm$ SD kullanılarak verildi ve $p < 0,05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, test grubunun (n=85) yaş ortalaması 29.8 ± 5.8 iken kontrol grubunun n=(87) yaş ortalaması 31 ± 5.32 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ve vücut kite indeksi (VKI) değerlerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Bireylerin Demografik Özellikleri

	Test grubu (n=85)	Kontrol grubu (n=87)	p
Yaş (yıl) (ort. $\pm$ SD)	29.8 ± 5.8	31 ± 5.32	$p = 0.123^{(a)}$
VKI(kg/m ²)(ort. $\pm$ SD)	26.73 ± 3.9	28.35 ± 5.19	$p = 0.055^{(a)}$
Zayıf (<18.5)(n,%)	0	0	
Normal(18.5-25)(n,%)	28 (32.9)	23 (26.4)	
Hafifkilolu(>25)(n,%)	42 (50.6)	37 (42.7)	$p = 0.12^{(b)}$
Obez (>30)(n,%)	15 (17.6)	27 (31.0)	

VKI: Vücut kitle indeksi a:Student t b: Ki kare

Bireylerin meslekleri incelendiğinde test grubunda %91.8'inin (78/85) ev hanımı olduğu %8.2'sinin (7/85) çalıştığı tespit edildi. Kontrol grubunda ise %94.3 (82/87) ev hanımı olduğu %5.7'sinin(5/87) çalıştığı saptandı. Gruplar arasında mesleki dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Bireylerin eğitim düzeyi; test grubunda %65.9 düşük (ilköğretim), %22.4 orta (lise) ve %11.8 yüksek (üniversite) düzeyinde olduğu, kontrol grubunda ise %56.3 düşük (ilköğretim), %32.2 orta (lise) ve %11.5 yüksek (üniversite) düzeyde olduğu belirlendi. Gruplar arasında eğitim düzeyi yönünden istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Bireyler gelir seviyelerine göre üç gruba ayrıldı. Bu gruplardaki oranlar sırasıyla, test grubundaki bireylerde %32.9, %42.4 ve %24,7; kontrol grubundaki bireylerde ise %32.2, %40.2 ve %27.6 olarak tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Bireylerin Demografik Özellikleri

	Test grubu (n=85)	Kontrol grubu (n=87)	p
Meslek (n,%)			
Ev hanımı	78 (91.8)	82 (94.3)	p=0.564 ^(b)
Çalışıyor	7 (8.2)	5 (5.7)	
Akraba evliliği (n,%)			
Var	19 (22.4)	29 (33.3)	p=0.108 ^(b)
Yok	66 (77.6)	58(66.7)	
Gelir seviyesi (n,%)			
<2000 tl	28 (32.9)	28(32.2)	p=0.909 ^(b)
2000-3000 tl	36 (42.4)	35(40.2)	
>3000 tl	21 (24.7)	24(27.6)	
Eğitim düzeyi (n,%)			
İlköğretim	56 (65.9)	49 (56.3)	p=0,338 ^(b)
Lise	19 (22.4)	28 (32.2)	
Üniversite	10 (11.8)	10 (11.5)	

b: Ki kare ve Fisher exact

Bireylerin obsteriktif bulguları karşılaştırıldığında, test grubundaki annelerin bebeklerinin ortalama doğum haftası 31.65 ± 3.63 iken, ortalama doğum ağırlığı 1795.65 ± 689.49 gramdır. Kontrol grubundaki annelerin bebeklerinin ortalama doğum haftası ise 38.78 ± 1.18 ve bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3295.92 ± 380.05 gramdır (Tablo 6).

Test grubundaki annelerin %52.9'u erkek bebek dünyaya getirirken kontrol grubunda bu oran %41.4'tür. Bebeklerin cinsiyetine göre dağılımda grupların istatistiksel olarak benzer olduğu tespit edildi ($p > 0.05$). Test grubundaki annelerin %70.6'sı sezeryan ile %29.4'inin normal vajinal yolla doğum yaptığı, kontrol grubundaki annelerin ise %40.2 sezeryan ile %59.8'inin normal vajinal yolla doğum yaptığı belirlendi. Gruplar doğum şekli açısından kıyaslandığında, test grubunda sezeryan ile doğumun fazla olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p < 0.05$) Test grubundaki gebelerin %29.4(25/85)'sı ilk gebelik olduğu, kontrol grubunda ise %26.4 (23/87)'ünün ilk gebelik olduğu saptandı. Gruplar arasında annenin toplam gebelik sayısı açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$)(Tablo 6).

Tablo 6. Bireylerin Obstrekatif Özellikleri

	Test Grubu (n=85, %100)	Kontrol Grubu (n=87, %100)	p
Doğum ağırlığı (gr) (ort. $\pm$ SD)	1795.65 $\pm$ 689.49	3295.92 $\pm$ 380.05	p<0.001^{*(a)}
Doğum haftası (hafta) (ort. $\pm$ SD)	31.65 $\pm$ 3.63	38.78 $\pm$ 1.18	p<0.001^{*(a)}
Bebğin cinsiyeti (n,%)			
Erkek	45 (52.9)	36 (41.4)	p=0.129 ^(b)
Kız	40 (47.1)	51 (58.6)	
Doğum şekli(n,%)			
Sezeryan	60 (70.6)	35 (40.2)	p<0.001^{*(b)}
Normal doğum	25 (29.4)	52 (59.8)	
Toplam gebelik sayısı (n,%)			
İlk gebelik	25 (29.4)	23 (26.4)	p=0.664 ^(b)
≥ 2 gebelik	60 (70.6)	64 (73.6)	

*: P<0,05 a:Student t b: Ki kare

Bireylerin diş fırçalama sıklığı ve arayüz fırçası kullanımı açısından değerlendirildi. Diş fırçalama sıklığı düzenli fırçalayanlar, düzensiz fırçalayanlar ve hiç fırçalamayanlar olarak gruplandırıldı. Test grubunun %71.8 (61/85) düzenli, %27.1 (23/85) düzensiz fırçaladığı ve % 1.2 (1/85)'si hiç fırçalamadığı tespit edildi. Kontrol grubunun ise %63.2(55/87) 'si düzenli, %32.2 (28/87)'sinin düzensiz fırçaladığı ve %4.6 (4/87)'sının hiç fırçalamadığı saptandı. Arayüz temizlik araçlarının kullanımı ise test grubunda %5.9 (5/85) kontrol grubunda ise %3.4 (3/87) oranında olduğu belirlendi. Her iki grup arasında bireylerin oral sağlığa uygunluk alışkanlıkları açısından istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Bireylerin Oral Hijyen Alışkanlıkları

	Test Grubu (n=85, %100)	Kontrol Grubu (n=87, %100)	p
Diş fırçalama sıklığı (n,%)			
Düzenli	61 (71.8)	55 (63.2)	p=0.267 ^(b)
Düzensiz	23 (27.1)	28 (32.2)	
Hiç	1 (1.2)	4 (4.6)	
Arayüz temizlik araçlarının kullanımı (n,%)			
Var	5 (5.9)	3 (3.4)	p=0.494 ^(b)
Yok	80 (94.1)	84 (96.6)	

b: Fisher exact

Bireylerin periodontal indeksleri değerlendirildi. Pİ, test grubunda 1.29 ± 0.37 , kontrol grubunda ise 1.01 ± 0.46 ($p < 0.01$); Gİ test grubunda 0.96 ± 0.36 , kontrol grubunda ise 0.66 ± 0.46 ($p < 0.01$); SK% test grubunda 70.26 ± 20.81 , kontrol grubunda ise 46.77 ± 29.14 ; SCD, test grubunda 2.42 ± 0.45 , kontrol grubunda ise 2.07 ± 0.47 ($p < 0.01$) olarak hesaplandı, Değerlerin test grubunda yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Klinik ataşman seviyesi ise iki grup arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 8).

Tablo 8. Bireylerin Periodontal İndeksleri

	Test grubu (n=85)	Kontrol grubu (n=87)	p
Pİ (ort. $\pm$ SD)	1.29 ± 0.37	1.01 ± 0.46	$p < 0.001^{*(a)}$
Gİ (ort. $\pm$ SD)	0.96 ± 0.36	0.66 ± 0.46	$p < 0.001^{*(a)}$
SK% (ort. $\pm$ SD)	70.26 ± 20.81	46.77 ± 29.14	$p < 0.001^{*(a)}$
SCD (mm) (ort. $\pm$ SD)	2.42 ± 0.45	2.07 ± 0.47	$p < 0.001^{*(a)}$
KAS(mm) (ort. $\pm$ SD)	0.72 ± 1.25	0.39 ± 0.95	$p = 0.058^{(a)}$

*: $p < 0,05$ a: Student t

Sonuç olarak bireylerin periodontal durumu tanımlandı. Test grubunda 5 (%5.9) kişi, kontrol grubunda ise 24 (%27.6) kişi periodontal olarak sağlıklı bulundu. Test grubunda 58 kişiye gingivitis, 21 kişiye periodontitis evre I ,1 kişiye ise de periodontitis evre II tanısı kondu. Kontrol grubunda ise 50 kişi gingivitis, 12 kişi periodontitis evre I,1 kişi de periodontitis evre II olarak tanımlandı. Periodontal durum açısından kıyaslandığında test grubunda periodontal hastalık oranı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.01$) (Tablo 9).

Tablo 9. Bireylerin Periodontal Durumları ve Dağılımı

	Test grubu (n=85, %100)	Kontrol grubu (n=87, %100)	p
Periodontal Hastalık (n,%)	80 (94.1)	63 (72.4)	p<0.001^(b)
	Test grubundaki periodontal hastalar (n=80, %100)	Kontrol grubundaki periodontal hastalar (n=63, %100)	
Gingivitis (n,%)	58 (72.5)	50 (79.37)	p<0.343 ^(b)
Periodontitis evre I(n,%)	21 (26.25)	12 (19.04)	p<0.310 ^(b)
Periodontitis evre I(n,%)	1 (1.25)	1 (1.59)	p<1.000 ^(b)

*: p<0,05 b: Ki kare ve Fisher exact

Annelerin laboratuvar tectikleri kıyaslandığında, HGB, HTC, MPV değeri her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05) PLT ve WBC değeri yüksekliği test grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.01) (Tablo 10).

Tablo 10. Bireylerin Hematolojik Parametreleri

	Test grubu (n=85, %100)	Kontrol grubu (n=87, %100)	p
WBC (x10 ³ /mm ³) (ort. ±SD)	11.96±3.92	10.55±2.45	p=0.020^(a)
HGB (g/dL) (ort. ±SD)	11.72±1.22	11.78±1.71	p=0.198 ^(a)
HTC (%) (ort. ±SD)	35.89±3.19	36.39±3.57	p=0.344 ^(a)
PLT (x10 ³ /mm ³) (ort. ±SD)	258.32±69.93	225.07±65.77	p<0.001^(a)
MPV(fL) (ort. ±SD)	8.78±1.78	8.86±1.92	p=0.802 ^(a)
Ca(mg/dL) (ort. ±SD)	8.70±0.41 (n=56)	8.83±0.51 (n=60)	p=0.055 ^(a)

WBC: Beyaz Kan Hücresi HGB: Hemoglobin HTC: Hematokrit PLT: Trombosit Sayısı MPV: Ortalama Trombosit Hacmi *p<0.05 a: Student t

5.TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar etyopatolojisinde mikroorganizmalar, konak immün yanıtı, çevresel ve genetik faktörlerin çok yönlü etkileşiminden kaynaklanan mekanizmaların yer aldığı; periodonsiyumda enflamasyon ve yıkımla karakterize, kronik enfeksiyöz hastalıklardır (205). Yapılan çalışmalar, periodontal hastalıklar ile sistemik hastalıklar veya koşullar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Sistemik hastalık veya koşullar; dokularda ve immün sistemde değişiklikler meydana getirerek, periodontal hastalığın ilerleyişini hızlandırmakta ve şiddetini artırabilmektedir (206).

Kadın yaşamının önemli ve çok özel bir dönemi olan hamilelik sürecinde yaşanan hormonal değişiklikler ve immün yanıtta azalmanın sonucu olarak, iritasyona cevap artar ve periodontal enfeksiyonların klinik ve biyolojik özellikleri etkilenir. Halk arasında, kadınlarda her hamileliğin bir diş kaybına neden olduğu düşüncesi bulunmaktadır. Hamilelik ve diş kaybı üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, hamilelik sürecinde dişeti iltihabının dağılımının ve şiddetinin arttığına yönelik görüş birliği bulunmaktadır (23). AAP ve EFP tarafından 2017 yılında yapılan ve Dünya çalıştayında yayınlanan konsensus raporuna göre; gebeliğin periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olduğu konusu hala güncelliğini korumaktadır (51).

Hamilelik döneminde meydana gelen periodontal hastalıkların yalnızca anne adayını değil, aynı zamanda bebeği de etkilediği bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, periodontal hastalığın hamileler üzerinde ED, DDA, düşük ve preeklampsi gibi çeşitli olumsuz etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur (66, 207, 208). Bununla birlikte; periodontal hastalığın hamile kadınları hamile olmayan kadınlardan daha fazla etkilemediğini ve periodontal hastalık parametrelerinin hamileliğin ilerlemesi ile anlamlı bir korelasyon göstermediğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (23, 159, 209).

Hem ED hem de DDA; neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir ve hayatta kalanlarda, öğrenme bozukluklarının yanı sıra nörogelişimsel, solunum, kardiyovasküler ve metabolik anomaliler ortaya çıkabilmektedir. Bu sonuçlar aynı zamanda ciddi bir halk sağlığı sorunudur (210). Son yıllarda, erken doğum oranı artmıştır ve dünya çapında yaklaşık % 10'dur. 2012'de ABD'deki tüm yenidoğanların %8'i 2500 gramın altında ve üçte ikisi erken doğmuştur. 17 yaş altı veya 34 yaş üstü olmak, ırk, düşük sosyoekonomik durum, aile içi şiddet, çoğul gebelik, önceki erken

doğum hikayesi, stres veya depresyon, sigara, alkol kullanımı, arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus ve genitoüriner sistem enfeksiyonlar ED ve/veya DDA ile ilişkili birincil risk faktörlerindendir (211). Erken doğumların %50'sinin nedeni hala belirsiz olsa da, nedenin anne kaynaklı genital olmayan enfeksiyonlar olabileceği artan kanıtlarla desteklenmektedir (206).

Hamile deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, subkütan olarak oluşturulan *P. gingivalis* enfeksiyonunun hamilelik sonuçlarına etkisi değerlendirilmiştir. Periodontal hastalığın primer patojeni olan *P. gingivalis*'in fetal gelişim kısıtlılığına ve fetal mortaliteye neden olduğu belirtilmiştir. Bu durumun biyokimyasal olarak serum TNF- α ve PGE-2 düzeyinde yükselme, IL-10 düzeyinde ise azalma ile ilişkili olabileceği savunulmuştur (22).

İlk klinik çalışma ise 1996'da Offenbacher ve ark. (26) tarafından yayınlanmıştır ve periodontitis ile ED ve DDA arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir. Bulut ve ark. (170) tarafından, Türk popülasyonunda periodontal hastalığı olan kadınların ED yapma olasılığının, periodontal olarak sağlıklı olanlara göre 1.48 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Toygar ve ark. (158) ülkemizde 3576 yeni doğum yapan (doğumdan sonraki 24 saat içinde) annenin CPITN skorlarını kullanarak yaptıkları çalışmada, erken ve düşük ağırlıklı doğum periodontal durum ile ilişkili bulunmuştur.

Vivares-Builes ve ark. (157) 2003-2016 yılları arasında yapılan 19 sistematik derleme /meta-analizi incelemiştir. Sonuçlar periodontal hastalığın klinik bulguları (SK ve KAS) ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu derlemede ağız sağlığı ile gebelik sonuçları arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren sonuçlara rağmen çalışmalardaki değerlendirme kriterlerinde ve periodontal durumun belirlenmesinde standardizasyon eksiklikleri olduğu belirtilmiştir (157).

Moliterno ve ark. (212), Lopez, Smith ve Gutierrez (213), Tellapragada ve diğ. (214), Reza-Karimi ve diğ. (215), Heimonen ve diğ. (216), Mathew ve diğ. (217) ve Govindaraju ve diğ. (218) aktif maternal periodontal hastalık varlığı ile ED ve/veya DDA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, periodontal hastalığın erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz gebelik sonuçları için bir risk faktörü olduğunu belirtilmiştir (219-222).

Ali ve Abidin (223) tarafından yapılan bir başka çalışmada, periodontitis varlığının olumsuz gebelik sonuçlarını etkileyip etkilemediği değerlendirilmiştir. 28-36.

gebelik haftaları arasında gebe kadınlar üzerinde yapılan prospektif kohort çalışmasında periodontitis, ED veya DDA için bir risk faktörü olarak gösterilmemiştir.

2016 yılında Corbella ve ark. (224) tarafından yapılan sistematik derlemede, periodontitisin ED ve DDA için bir risk faktörü olabileceği sonucuna varmıştır. Ancak daha kesin bir nedensel ilişki belirlemek ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin olumsuz gebelik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Periodontal hastalığı tanımlamak için farklı kriterlerin kullanılması, çalışmalar arasındaki heterojenliğin nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Offenbacher ve ark. (26, 225) periodontitisin 4 mm veya daha fazla ataşman kaybına karşılık geldiğini belirtmişlerdir. Lopez ve ark. (213) tüm dişlerin altı bölgesini incelemiş ve 4 ve daha fazla dişte $CD \geq 4$ mm ve $KAS \geq 3$ mm varlığını periodontal hastalık olarak tanımlamıştır. Dasanayake ve ark. (226) ve Davenport ve ark. (32) periodontitisi teşhis etmek için CPITN indeksini kullanmıştır.

İspanya'da yapılan bir kohort çalışmasında yayınlanmış çeşitli periodontal hastalık tanımları kullanılmıştır. Araştırmacılar, periodontal hastalık sınıflandırması farklı olan 14 çalışma incelenmiş ve periodontitisli hastalarda ED ve DDA prevalansının, kullanılan periodontal hastalık tanımlamasına bağlı olarak %2.2 ile %70.8 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (227).

ED ve DDA tanımları iyi oluşturulmuş olsa da, periodontal araştırmada periodontitisin tanımı konusunda henüz bir fikir birliğine varılmamıştır, bu klinik verilerin yorumlanmasını, karşılaştırılmasını ve doğrulanmasını optimize etmek için gereklidir (228).

2011 yılında Matevosyan ve ark. (229) iki değişken arasında bir ilişki bulamamış, ancak periodontal hastalığın teşhisi için konsensüs kriterlerinin gerekliliğini belirtmiştir. Konsensüs kriterlerinin kullanılması daha kesin, güvenilir ve tekrarlanabilir araştırma yapılmasını mümkün kılmaktadır.

Yapılan çalışmalardaki karşıt görüşlerin, periodontal durumun tanımlanmasındaki farklılıktan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Biz çalışmamıza dahil edilen bireylerin periodontal durumlarını, 2017 yılında yayımlanan son konsensüs raporundaki kriterleri referans alarak değerlendirdik. 2017 yılında, yıllardır onkolojide kullanılan evreleme ve derecelendirme kavramaları periodontoloji alanına uyarlanmıştır. Evreleme (evre I-IV) ve derecelendirme (derece A-C) yaklaşımı ile hem hastalığın şiddeti ve kompleksliği hem de hastalığın ilerleme riski ve standart tedaviye

verilen cevabı değerlendirilerek periodontitisin sınıflandırılmasında yeni bir çerçeve sağlanmıştır. Sondlamada kanamanın gingivitisin tanısında birincil parametre olması gerektiğine karar verilmiştir. Ayrıca periodontitisin başarılı bir şekilde tedavisinin tamamlanmasından sonraki sondalamada kanama ve cep derinliği durumu baz alınarak periodontal sağlık ve dişeti iltihabını da tanımlanmıştır. Gingivitisin periodontal sağlık durumuna dönebileceği, ancak periodontitisin başarılı tedavisinden sonra bile hastanın hala periodontitis hastası olarak adlandırılmasını ve nüksü önlemek için yaşam boyu destekleyici bakım gerektiği kabul edilmiştir (52).

172 gönüllü bireyde yaptığımız çalışmamızda; gebelik sonuçlarını etkileyebilecek sistemik, genetik veya metabolik hastalığı olan, sigara ve alkol kullanan, gestasyonel diyabet, çoğul gebelik gibi olumsuz gebelik sebebi olabilecek durumlara sahip anneler çalışma dışında bırakıldılar. Yukarıda bahsedilen kriterler, ED ve/veya DDA'na neden olabileceği bildirilen risk faktörlerindendir. Periodontal hastalığın ED ve DDA üzerine etkisini ortaya koymak amacıyla bu risk faktörleri elimine edilmek istenmiştir.

Periodontal hastalık için risk faktörü olduğu bilinen, şiddetli maloklüzyonu olan, ağız solunumu yapan ve hatalı restorasyonları olan bireyler çalışma dışında tutuldular.

Bazı çalışmalar, genç (<18) veya ileri (>35) anne yaşının olumsuz hamilelik sonuçları için risk faktörü olduğunu belirtirken (230-232) yaşın etkisinin olmadığını belirten çalışmalar da (29, 32, 233) bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen bireylerde ortalama yaş aralığı test grubunda $29,8 \pm 5,8$ iken kontrol grubunda $31 \pm 5,32$ olarak kaydedilmiştir ve iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Anne yaşının bebeğin doğum haftası ve ağırlığına anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Aynı zamanda diş fırçalama sıklığı ve ara yüz temizlik araçlarının (ara yüz fırçası, diş ipi) kullanımı gruplar arası benzer bulunmuştur.

Hamile kadınlarda periodontal sağlığın incelendiği çalışmalarda, eğitim ve/veya gelir düzeyinin düşmesi ile periodontal sağlık hakkında yeterli bilincin oluşmadığı, bakımın azaldığı ve periodontal durumun kötüleştiği bildirilmiştir (234-237). Bizim çalışmamızda gruplar benzer eğitim ve sosyoekonomik duruma sahipti.

Lohana ve ark. (238) boy ya da kilonun erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlığına ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. VKI değerlerinin düşük (<18.5) ya da yüksek (>30) oluşunun erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlığına sebep olabileceği savunmuşlardır. Buduneli ve ark. (239) düşük VKI'nin erken doğum ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise boy, kilo veya VKI'nin ile doğum

sonuçlarını etkilemediğini belirtilmiştir (173, 240, 241). Çalışmamızda kilogram cinsinden vücut kitlesi, metre cinsinden vücut uzunluğunun karesine bölünerek VKI hesaplanmıştır. Test grubundaki bireylerin VKI ortalaması $26,73 \pm 3,9$ iken kontrol grubunun VKI'si $28,35 \pm 5,19$ arasında idi. VKI değerleri ile hamilelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Lohana ve ark. (238) erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanan doğumlarda doğum şeklinin daha çok sezaryan olduğunu rapor etmişlerdir. Bunun yanı sıra, doğum şekli ile erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirten çalışmalar da bulunmaktadır (30, 242-244). Bizim bulgularımızda Lohana ve ark. çalışmasına benzer olarak erken doğum yapan ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeği olan anneler bebeklerini daha çok sezeryan ile dünyaya getirmişlerdir. Bu sezeryan oranının fazla olmasının gebeliklerin olumsuz sonuçlanması ve acil doğum gerekliliği ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde, önceki doğum sayısının (245, 246) doğum sonuçlarında etkili olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra, etkili olmadığı da (32, 247-249) ifade edilmektedir. Offenbacher ve ark. (26), önceki doğum sayısının erken doğum/düşük doğum ağırlığı riskini arttırdığını belirlemişlerdir. Çalışmamızda ise önceki doğum sayısı iki grup arasında benzerdir.

Test ve kontrol grubunu seçerken benzer demografik özelliklere sahip bireyleri çalışmaya dahil etmemiz iki grup arasında sağlıklı karşılaştırma yapmamızı sağlamıştır.

Çalışmamızda hastaların periodontal durumlarını belirlemek amacıyla Pİ, Gİ, SCD, SK% ve KAS gibi klinik periodontal indeksler kullanılmıştır.

Pİ, diş yüzeyindeki plak miktarını değerlendirerek ağız hijyen seviyesini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (203). Bazı çalışmalarda, dental plak miktarı ile erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlığının ilişkili olduğu bildirilmiştir (231, 234, 246). Bizim çalışmamız da test grubundaki annelerin Pİ değerleri kontrol grubundaki annelere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Gİ ile dişetinin rengi, kıvamı ve kanamanın varlığı değerlendirilerek enflamasyonun derecesi tespit edilmektedir (204). Yapılan çalışmalarda, dişetindeki enflamasyonun erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlığı riskini arttırdığı rapor edilmiştir (231, 234, 246). Bizim çalışmamızda ED yapan ve/veya DDA'lı bebeğe sahip olan annelerin Gİ değerleri istatistiksel olarak yüksekti.

SK, yüzde cinsinden ifade edilerek dişeti oluşu veya periodontal cep içerisindeki enflamasyon hakkında bilgi vermektedir. Enflamasyon boyutunu değerlendirmede daha

objektif bir yöntemdir (250, 251). Marakoglu ve ark. (241) ED yapan ve düşük doğum ağırlığına sahip bebek dünyaya getiren annelerin SK% değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer olarak, çalışmamızda test grubundaki annelerin SK % kontrol grubundaki annelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.

SCD periodontal hastalığın mevcut durumunu ve şiddetini belirlemek amacıyla kullanılan bir parametredir. Klinik ataşman seviyesi geçmiş dönemde meydana gelen periodontal yıkımın seviyesini tespit etmede etkili bir parametredir. SCD ile KAS birlikte kullanılarak, bireyin geçmişten günümüze kadar olan periodontal durumu değerlendirilir (250, 251). Lopez ve ark. (213) erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebeği olan bireylerde SCD'ni daha yüksek bulmuşlardır. Jarjoura ve ark. (252) 203 birey ile yaptıkları çalışmada erken doğum yapan bireylerde ataşman kaybının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda test grubundaki annelerin SCD değerleri kontrol grubundaki annelere göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. KAS ise test grubunda daha fazla olmasına rağmen fark anlamlı değildir.

Periodontal hastalık ve olumsuz hamilelik sonuçları arasındaki ilişki kadar periodontal tedavinin hamilelikteki potansiyel yararları ile ilgili araştırmalar, günlük dental pratikte klinik bir rehber tanımlayabilmek için oldukça faydalıdır. Hamilelikte yapılan periodontal tedavinin olumsuz hamilelik sonuçlarının azaltılmasındaki etkisine ilişkin çalışmalar da farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Lopez ve ark. (253), Offenbacher ve ark. (177), Jeffcoat ve ark. (254) periodontal tedavinin olumsuz hamilelik sonuçlarının insidansını azalttığını göstermişlerdir. Bununla birlikte, Michalowicz ve ark. (255), Horton ve ark. (256), Xiong ve ark. (257) ve Han (258), periodontal tedavinin olumlu bir etkisi gözlemlenmemişlerdir.

Ortaya çıkan kanıtlar, periodontal hastalık tedavisinin olumsuz hamilelik sonuçlarını azaltabileceği hipotezini desteklemek veya reddetmek için yetersizdir. Ancak bu sonuçlar, periodontal hastalığın erken doğum ve düşük doğum ağırlığı için bir risk faktörü olmadığını göstermez. Daha sağlam kanıtlar elde etmek için periodontitis için açık, geniş kabul görmüş tanı kriterlerine dayanan daha yüksek kaliteli klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca yapılan periodontal müdahalenin başarısız olmasının birçok nedeni olabilir. Periodontal tedavinin zamanının doğru olmaması, periodontal tedavi süresinde muhtemel risk faktörlerinin annede geri dönüşümsüz hasara sebep olması ve yapılan tedavinin yetersiz olması bu nedenler arasında düşünülebilir (210).

Hematolojik parametreler, periodontal hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tanısı ve prognozunun belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. WBC düzeyi bireyde sistemik bir enfeksiyon ya da inflamasyon varlığının belirteçidir. PLT ise mediatör sağlayarak lokal inflamatuvar yanıtı sürdürür (259).

Yapılan çalışmalara göre periodontal hastalığın yaygınlığı ve şiddeti arttıkça beyaz kan hücre sayısının arttığı belirtilmiştir (260, 261). Başta *P. gingivalis* olmak üzere dental plak bakterilerinin trombosit seviyelerinde ve aktivasyonunda bir artışa neden olduğunu gösterilmiştir (262). Lökositler ve PLT, periodontal patojenlere yanıt olarak yükselir ve periodontal tedaviden sonra düşer (263).

Bizim çalışmamızda da erken doğum yapan ve/veya düşük doğum ağırlığına sahip olan annelerin periodontal durumları sağlık bebek dünyaya getiren anneler kıyasla daha kötü bulunmuştur. Buna paralel olarak periodontal durumu daha kötü olan test grubunda WBC ve PLT değeri istatistiksel olarak yüksekti. Bu sonuç literatür ile uyumludur (193, 264, 265).

Bulgularımız periodontal hastalığın, erken doğum/düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabileceğini göstermektedir. Ülkemizde ve dünya genelinde farklı zamanlarda yapılan pek çok çalışma da bulgularımızı destekler niteliktedir. Ancak tam olarak bir neden sonuç ilişkisinden bahsedebilmek için periodontal durumların tanımlanmasında konsensus kriterlerinin kullanıldığı daha detaylı, yüksek standardizasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. Gruplar arasında yaş, vki, sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyi bakımından anlamlı fark bulunmamıştır.
2. Gruplar arasında Pİ, Gİ, SK%, ve SCD erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebek dünyaya getiren kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
3. Erken doğum ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebek dünyaya getiren kadınlarda WBC ve PLT değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksektir.
4. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak periodontal hastalığın erken doğum ve düşük doğum ağırlığına neden olmuş olabileceği gösterilmiştir.
5. Enflamatuvar periodontal hastalığın, iyi bir ağız bakımı ile önlenebileceği göz önüne alınarak; hamile bireylere uygulanacak ağız hijyeni eğitimi ve motivasyonunun erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz hamilelik sonuçlarından korunmada önemli faydalar sağlayabileceği görülmektedir.
6. Anne adayları, hamilelik süreci öncesi mutlaka bir diş hekimi kontrolünden geçmeli ve hamilelik sırasında ise tedavi için en uygun dönem olan 2. trimesterde mevcut periodontal hastalıkların tedavisi yaptırmalıdır. Böylece hamilelik sürecinin hem anne hem de çocuk sağlığı açısından sağlıklı ilerlemesi ve sağlıklı sonuçlanması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cochran DL. Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *J Periodontol* 2008; 79 (8): 1569-76.
2. Tonetti MS, Van Dyke TE, working group 1 of the joint EFPAAPw. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology* 2013; 84: 24-9.
3. Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2010; 37 (3): 230-40.
4. Pretzl, B, El Sayed N, Cosgarea R, Kaltschmitt J, Kim TS, Eickholz P. et al. IL-1-polymorphism and severity of periodontal disease. *Acta Odontol Scand* 2012; 70 (1): 1-6.
5. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 2018; 89 (1): 159-72.
6. Huang S, Li, Z, He T, Bo C, Chang J, Li L, et al. Microbiota-based signature of gingivitis treatments: a randomized study. *Sci Rep* 2016; 6 (1): 1-9.
7. Fabbro MD, Francetti L, Bulfamante G, Cribiù M, Miserocchi G, Weinstein R L. Fluid dynamics of gingival tissues in transition from physiological condition to inflammation. *J Periodontol* 2001; 72 (1): 65-73.
8. Sheiham, A. Impact of dental treatment on the incidence of dental caries in children and adults. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25 (1): 104-12.
9. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich, T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018; 89 (1): 173-82.
10. Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (6): 108-29.

11. Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol* 1992; 63 (4): 338-55.
12. Bouchard P, Malet J, Borghetti A. Decision-making in aesthetics: Root coverage revisited. *Periodontol 2000* 2001; 27 (1): 97-120.
13. Gulati M, Anand V, Govila V, Jain, N. Host modulation therapy: An indispensable part of perioceutics. *J Indian Soc Periodontol* 2014; 18 (3): 282-8.
14. Mealey BL, Moritz A.J. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol 2000* 2003; 32 (1): 59-81.
15. Cohen DW, Friedman L, Shapiro J, Kyle GC. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy. *J Periodontol* 1969; 40 (10): 563-70.
16. Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Boggess KA, Auten Jr, RL, Beck JD, Offenbacher, S. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001; 6 (1): 175-82.
17. Beck JD, Eke P, Heiss, G, Madianos P, Couper D, Lin D, Offenbacher S. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation* 2005; 112 (1): 19-24.
18. Lin D, Moss K, Beck JD, Hefti A, Offenbacher, S. Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. *J Periodontol* 2007; 78 (5): 833-41.
19. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis* 2008; 14 (3): 191-203.
20. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000* 2013; 62 (1): 271-86.
21. Kinane DF, Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000* 2007; 43 (1): 278-93.
22. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun* 1994; 62 (10): 4652-55.

23. Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2013; 61 (1): 160–76.
24. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366 (9499): 1809-20.
25. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6 (1): 164-74.
26. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67 (10): 1103-13.
27. Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, Sivapathasundaram V, Fearne JM, Curtis MA. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Periodontol 2000* 2000; 23: 142-50.
28. Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 2005; 76 (2): 161-5.
29. Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffmann T. Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. *J Periodontal Res* 2005; 40 (4): 339-45.
30. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Turkoglu O, Kose T, Dahlen G. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (2): 174-81.
31. Agueda A, Echeverria A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13 (9): 609-15.
32. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res* 2002; 81 (5): 313-18.
33. McGaw T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birthweight infants. *J Can Dent Assoc* 2002; 68 (3): 165-69.
34. Tucker R. Periodontitis and pregnancy. *J R Soc Promot Health* 2006; 126 (1): 24-7.

35. Kinane D, Bouchard P, Group E of European Workshop on Periodontology. Periodontal diseases and health: consensus report of the sixth European workshop on periodontology. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (8): 333-7.
36. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000* 2000; 24 (1): 28-55.
37. <http://disetisagligi.blogspot.com/2016/06/nedir-kavramlar-periodonsiyum.html>.
38. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR CF 2011. CCP. No Titl.
39. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1997; 14: 112-43.
40. Socransky SS, Haffajee AD, Dzink JL. Relationship of subgingival microbial complexes to clinical features at the sampled sites. *J Clin Periodontol* 1988; 15 (7): 440-4.
41. Kroes I, Lepp PW, Relman DA. Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96 (25): 14547-52.
42. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001; 183 (12): 3770-83.
43. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 1997; 14: 9-11.
44. Page RC, Schroeder HE (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab invest* 1976; 34 (3): 235-49.
45. Schenkein H. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70 (4): 457-70.
46. Payne W, Page RC, Ogilvie A, Hall W. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *Journal of periodontal research* 1975; 10 (2): 51-64.
47. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000* 2017; 75 (1): 116-51.

48. Preshaw, P.M. (2014). Periodontal Pathogenesis. In Newman, M.G. (Ed.), *Carranza's Clinical Periodontology Expert Consult*. Twelfth edition, Maryland Heights: Elsevier, 78-80.
49. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 2008; 79 (8): 1560–8.
50. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999; 4 (1): 1–6.
51. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P et al. 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. *J Periodontol* 2018; 89 (1): 74-84.
52. G Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (20): 1-8.
53. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol* 2018; 9 (1): 9-16.
54. Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. *J Periodontol* 1959; 30 (1): 7-16.
55. Wikner S, Söder PÖ, Frithi, L, Wouters F. The approximal bone height and intrabony defects in young adults, related to the salivary buffering capacity and counts of *Streptococcus mutans* and *lactobacilli*. *Arch Oral Bio* 1990; 35: 213-15.
56. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque–induced gingival conditions. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (20): 17-27.
57. Haraszthy VI, Zambon JJ, Sreenivasan PK. The antimicrobial efficacy of commercial dentifrices. *Gen Dent* 2010; 58 (1): 50-5.
58. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (20): 44-67.

59. Ramseier CA, Mirra D, Schütz C, Sculean A, Lang NP, Walter C, et al. Bleeding on probing as it relates to smoking status in patients enrolled in supportive periodontal therapy for at least 5 years. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (2): 150-9.
60. Orban B. Clinical and histologic study of the surface characteristics of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1948; 1(9): 827-41.
61. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Clin Periodontol* 2018; 45 (20): 28-43.
62. Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, Dye BA, Eaton KA, Eke PI, et al. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (5): 407-12.
63. Ren H, Du M. Role of maternal periodontitis and preterm birth. *Front Immunol* 2017; 8: 139.
64. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Lancet* 1891; 138 (3546): 340-2.
65. Pallasch, TJ, Wahl MJ. The focal infection theory: appraisal and reappraisal. *J Calif Dent Assoc* 2000; 28 (3): 194-200.
66. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol 2000* 2000; 23: 9-12.
67. Scannapieco FA. Systemic effects of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005; 49 (3): 533-50.
68. Seymour RA. Is gum disease killing your patient? *Br Dent J* 2009; 206 (10): 551-2.
69. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69 (1): 137-43.
70. Oral Health in America: A Report of the Surgeon General(Executive Summary), <http://nidcr.nih.gov/DataStatistics/SurgeonGeneral/Report/ExecutiveSummary.htm>, Kasim 2016.
71. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154 (5): 830-7.

72. Taiyeb-Ali TB, Raman RP, Vaithilingam RD. Relationship between periodontal disease and diabetes mellitus: an Asian perspective. *Periodontology 2000* 2011; 56 (1): 258-68.
73. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res* 2002; 81 (1): 58-63.
74. Boggess KA, Beck JD, Murtha AP, Moss K, Offenbacher S. Maternal periodontal disease in early pregnancy and risk for a small-for-gestational-age infant. *Am J Obstet and Gynecol* 2006; 194 (5): 1316-22.
75. Hayes C, Sparrow D, Cohen M, Vokonas PS, Garcia RI. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. *Ann Periodontol* 1998; 3 (1): 257-61.
76. Li Y, Lu Z, Zhang X, Yu H, Kirkwood KL, Lopes-Virella MF et al. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res* 2015; 94 (2): 362- 70.
77. Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL. Association between periodontal disease and overweight and obesity: a systematic review. *J Periodontol* 2015; 86 (6): 766-76.
78. Payne JB, Golub LM, Thiele GM, Mikuls TR. The link between periodontitis and rheumatoid arthritis: a periodontist's perspective. *Curr Oral Health Rep* 2015; 2 (1): 20-9.
79. Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Artese HPC, Feres M, et al. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (5): 443-56.
80. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8 (3): 196-203.
81. Eliot MN, Michaud DS, Langevin SM, McClean MD, Kelsey KT. Periodontal disease and mouthwash use are risk factors for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Causes Control*. 2013; 24 (7): 1315-22.

82. Lin TH, Lung CC, Su HP, Huang JY, Ko PC, Jan SR et al. Association between periodontal disease and osteoporosis by gender: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (7): e553.
83. Çağlayan G. Periodontoloji ve İmplantoloji, 1.Baskı. İstanbul: Quintessence Yayıncılık; 2018, 575.
84. Klokkevold PR., Mealey BL. Influence of systemic disorders and stress on the periodontium: *Carranza's Clinical Periodontology* ed. 10, 2006, 284-311.
85. Palmer P., Soory M. Modifying factors: diabetes, puberty, pregnancy and the menopause and the tobacco smoking clinical periodontology and implant dentistry. Lindhe J, Karring T, Lang NP eds, ed. 4, New York: Blackwell Publishing; 2003, 179-972.
86. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang H-L: Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2003; 30 (8): 671–81.
87. Nakamura R, Yamamoto N, Shiina N, Miyaki T, Ikebe D, Itami M, et al. Impact of host and histopathological factors on the discrepancies in estrogen receptor, and progesterone receptor, and HER2 status between core needle biopsy and surgically excised tumors. *Breast* 2016; 26: 141-47.
88. Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontol 2000* 2013; 61 (1): 69-88.
89. Guncu GN, Tozum TF, Çağlayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium--review of literature. *Aust Dent J* 2005; 50 (3): 138-45.
90. Williams BW. (1999). Physiology of labor. Obstetrics and Gynecology. 2nd edition. Section 1. 31-39.
91. Gusberti FA, Mombelli A, Lang NP, Minder CE. Changes in subgingival microbiota during puberty. A 4-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1990; 17 (10): 685-92.
92. Lindhe J, Brånemark PI. Changes in microcirculation after local application of sex hormones. *J Periodontal Res* 1967; 2 (3): 185- 93.
93. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000* 2013; 62 (1): 59-94.

94. K S Kornman, W J Loesche Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun* 1982; 35 (1): 256-63.
95. Markou E, Eleana B, Lazaros T, Antonios K. The Influence of Sex Steroid Hormones on Gingiva of Women. *Open Dent* 2009; 5 (3): 114-9.
96. Mombelli A, Lang NP, Burgin WB, Gusberti FA. Microbial changes associated with the development of puberty gingivitis. *J Periodontal Res* 1990; 25 (6): 331-8.
97. Esin K, Köksal E, Hızlı H, Garipağaoğlu M. Menstrual Döngünün Vücut Bileşimine Etkisi SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2016; 7 (2): 23-7.
98. Yen SSC. The Human Menstrual Cycle: Neuroendocrine Regulation. In: Yen SSC, Jaffe RB, ed. *Reproductive Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991. p. 276.
99. Laufer N, Navot D, Schenker JG. The pattern of luteal phase plasma progesterone and estradiol in fertile cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143 (7): 808-13.
100. Ottomo-Corgel J, Steinberg BJ. Periodontal medicine and the female patient. In: Rose LF, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW, eds. *Periodontal Medicine*. Hamilton, Ontario, BC: Decker Inc, 2000: 151-67.
101. Kaufman AY. An oral contraceptive as an etiologic factor in producing hyperplastic gingivitis and a neoplasm of the pregnancy tumor type. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 28 (5): 666-70.
102. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yıldız BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9.
103. Öztürk Tonguç M, Cengiz G. Polikistik over sendromu ve periodontal durum ilişkisi. Ünsal E, editör. *Kadın Hastada Periodontal Tedavi*. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri* 2020 p. 46-51.
104. Dursun E, Akalın FA, Güncü GN, Çınar T, Aksoy NY, Tözüm TF, et al. Periodontal disease in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95 (1): 320-3.
105. Karacaoğlu F. Polikistik over sendromu ve periodontal sağlık arasındaki ilişki. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg* 2015; 25 (13): 64-71.

106. Usalan G, Toraman Alkurt M, Peker İ, Altunkaynak B. Menopoz Sonrası Dönemdeki Kadınlarda Diş Kaybına Neden Olan Etkenlerin Değerlendirilmesi *Hacettepe Üniv. Diş Hek. Fak. Derg* 2007; 31 (4): 89-95.
107. Edwards BJ, Li J. Endocrinology of menopause. *Periodontol 2000* 2013; 61 (1): 177– 94.
108. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc.* 2002; 133 (1): 73–81.
109. Geurs NC. Osteoporosis and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007; 44: 29-43.
110. Wilklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality Of Life Of Postmenopausal Women On A Regimen Of Transdermal Estradiol Therapy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study, *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168 (3): 824-30.
111. Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med* 1997; 102 (6): 536-42.
112. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, et al. Periodontal status of women taking post-menopausal estrogen supplementation. *J Periodontol* 1993; 64 (10): 957-62.
113. Paganini-Hill A. The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. *Arch Intern Med* 1995; 155 (21): 2325-9.
114. Jukic AM, Baird DD, Weinberg CR, McConaughy DR, Wilcox AJ. Length of human pregnancy and contributors to its natural variation. *Hum Reprod* 2013; 28 (10): 2848-55.
115. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5 (1): 27-53.
116. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27(6): 791-802.
117. Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Maternal hematologic changes during pregnancy and the effect of iron status on preterm delivery in a West Los Angeles population. *Am J Perinatol* 1998; 15 (9): 515-22.

118. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy N, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* 2016; 27 (2): 89-94.
119. Lapp CA, Thomas ME, Lewis JB. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. *J Periodontol* 1995; 66 (4): 279-84.
120. Sarıyıldız T, Akdağ T. Some hematological and metabolic changes observed in pregnancy. *J Clin Anal Med* 2013; 4 (3): 245-8.
121. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998; 54 (6): 2056-63.
122. Fairley-Hamilton D. The Mother and fetus in pregnancy. Obstetrics and Gynaecology. 2th edition, London, 2004, s: 83-94.
123. Prowse CM, Gaensler EA. Respiratory and acid-base changes during pregnancy. *Anesthesiology* 1965; 26: 381-92.
124. Lucius H, Gahlenbeck H, Kleine HO, Fabel H, Bartels H. Respiratory functions, buffer system, and electrolyte concentrations of blood during human pregnancy. *Respir Physiol* 1970; 9 (3): 311-17.
125. Sharma R, Kumar A, Aneja GK. Serial changes in pulmonary hemodynamics during pregnancy: a non-invasive study using doppler echocardiography. *Cardiol Res* 2016; 7 (1): 25-31.
126. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S, Nausea and Vomiting of Pregnancy- What's New? *Auton Neurosci* 2017, 202: 62-72.
127. Chortatos A, Haugen M, Iversen PO, Vikanes A, Eberhard-Gran M, Bjelland EK, et al. Pregnancy complications and birth outcomes among women experiencing nausea only or nausea and vomiting during pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 138.
128. Parry E, Shields R, Turnbull AC. Transit time in the small intestine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Commonw* 1970; 77 (10): 900–1.
129. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988; 85 (2): 217–20.

130. Endocrinology of Pregnancy Last Update: December 7, 2015.
131. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett* 2014; 162 (1): 41-8.
132. Poole JA, Claman HN. Immunology of pregnancy. Implications for the mother. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26 (3): 161-70.
133. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (9): 1192-9.
134. Schumacher A, Wafula PO, Bertoja AZ, Sollwedel A, Thuere C, Wollenberg I. Mechanisms of action of regulatory T cells specific for paternal antigens during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (5): 1137-45.
135. Raber-Durlacher JE, Zeijlemaker WP, Meinesz AAP, Abraham-Inpijn L. CD4 to CD8 Ratio and In Vitro Lymphoproliferative Responses During Experimental Gingivitis in Pregnancy and Post-Partum. *J Periodontol* 1991; 62: 663-7.
136. Prabhu A, Mahajan R, Rajbhoj S, Sura S. Periodontal Therapy in Female Patients – A Review. *J Med and Dent Sci Res* 2014; 1 (2): 14-21.
137. Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southren AL. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol and Metab* 1982; 54 (3): 608-12.
138. Vittek J, Gordon GG, Rappaport SC, Munnangi PR, Southren AL. Specific progesterone receptors in rabbit gingiva. *J Periodontal Res* 1982; 17 (6): 657-61.
139. Gornstein RA, Lapp CA, Bustos-Valdes SM, Zamorano P. Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 1999; 70 (6): 604-9.
140. Abraham-Inpijn L, Polsacheva OV, RaberDurlacher JE. The significance of endocrine factors and microorganisms in the development of gingivitis in pregnant women. *Stomatologiia (Mosk)* 1996; 75 (3): 15-8.
141. Pack ARC, Thomson ME. Effects of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol* 1980; 7 (5): 402–14.

142. Thomson ME, Pack ARC. Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol* 1982; 9 (3): 275–80.
143. Willershausen B, Lemmen C, Hamm G, Sonnabend E. Human fibroblast cultures are under the influence of the hormones estradiol and progesterone. *Dtsch Zahnarztl Z* 1986; 41 (10): 976–8.
144. Jensen J, Liljemark W, Bloomquist C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol* 1981;52(10):599-602
145. Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontal Res* 1980; 15 (2): 111-22.
146. El-Ashiry G, El-Kafrawy AH, Nasr MF, Younis N. Comparative study of the influence of pregnancy and oral contraceptives on the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 30 (4): 472-5.
147. Pinard A, Pinard D. Treatment of the gingivitis of puerperal women. *Dental Cosmos* 1877; 19: 327.
148. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12 (3): 20-8.
149. Figuero E, Carrillo-de-Albornoz A, Martín C, Tobias A, Herrera D. Effect of pregnancy on gingival inflammation in systemically healthy women: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (5): 457–73.
150. Gursoy M, Pajukanta R, Sorsa T, Könönen E. Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 576–83.
151. Ferris GM. Alteration in female sex hormones: their effect on oral tissues and dental treatment. *Compendium*, 1993; 14 (12): 1558-64.
152. Cruz LE, Martos J. Granuloma gravidarum (pyogenic granuloma) treated with periodontal plastic surgery. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109 (1): 73-4.
153. Gondivkar SM, Gadbail A, Chole R. Oral pregnancy tumor. *Contemp Clin Dent* 2010; 1 (3): 190-2.

154. Silk H, Douglass AB, Douglass JM, Silk L. Oral health during pregnancy. *Am Fam Physician* 2008; 77 (8): 1139-44.
155. Abati S, Villa A, Cetin I, Dessole S, Lugliè PF, Strohmer L, et al. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26 (4): 369–72.
156. Da Silva HEC, Stefani CM, Melo NDS, Lima ADAD, Rösing CK, Porporatti AL, et al. Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis. *Syst Rev* 2017 10; 6 (1): 197.
157. Vivares-Builes AM, Rangel-Rincón LJ, Botero JE, Agudelo-Suárez AA, Gaps in Knowledge About the Association Between Maternal Periodontitis and Adverse Obstetric Outcomes: An Umbrella Review. *J Evid Based Dent Pract* 2018; 18 (1): 1-27.
158. Toygar HU, Seydaoglu G, Kurklu S, Guzeldemir E, Arpak N. Periodontal health and adverse pregnancy outcome in 3,576 Turkish women. *J Periodontol* 2007; 78 (11): 2081-94.
159. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes--systematic review. *J Periodontol* 2013; 84 (4): 181-94.
160. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006; 113 (2): 135-43.
161. World Health Organization (WHO) (2018) Preterm Birth. Erişim tarihi: 14.02.2021, <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/preterm-birth> Guimaraes AN.
162. Guimarães AV, Silva-Mato A, Cota LOM, Siqueira FM, Costa FO. Maternal periodontal disease and preterm or extreme preterm birth: an ordinal logistic regression analysis. *J Periodontol* 2010; 81 (3): 350-8.
163. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371 (9067): 164–75.

164. Challis JR. Understanding pre-term birth. *Clin Invest Med* 2001; 24 (1): 60–7.
165. Wardlaw T, Blanc A, Zupan J, Åhman E. (2004) Low Birth Weight: country, regional and global estimates, World Health Organization & UNICEF. NewYork .
https://www.unicef.org/publications/files/low_birthweight_.
166. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006; 94 (1): 10-21.
167. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara 2014.
168. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications *J Am Dent Assoc* 2006; 137 (2): 7-13.
169. Shanthi V, Vanka A, Bhambal A, Saxena V, Saxena S, Kumar SS. Association of pregnant women periodontal status to preterm and low-birth weight babies: A systematic and evidence-based review. *Dent Res J* 2012; 9 (4): 368-80.
170. Bulut G, Olukman O, Calkavur S. Is there a relationship between maternal periodontitis and pre-term birth? A prospective hospital-based case-control study. *Acta Odontol Scand* 2014; 72 (8): 866-73.
171. Haram K, Mortensen JHS, Wollen A-L. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82 (8): 687–704.
172. Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E. The association between Porphyromonas gingivalis-specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol* 2001; 72 (11): 1491-7.
173. Sanz M, Kornman K; working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013; 84 (4): 164-9.
174. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342 (20): 1500-7.
175. Galloway CE. Focal infection. *Am J Surg* 1931; 14: 643–5.

176. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3 (1): 233-50.
177. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S,McKaig RG, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (1): 29–36.
178. MD, Simpson KL, Keelan JA. Paradoxical proinflammatory actions of interleukin-10 in human amnion: potential roles in term and preterm labour. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (8): 4149-52.
179. Lin D, Smith MA, Champagne C, Elter J, Beck J, Offenbacher S. *Porphyromonas gingivalis* infection during pregnancy increases maternal tumor necrosis factor alpha, suppresses maternal interleukin-10, and enhances fetal growth restriction and resorption in mice. *Infect Immun* 2003; 71 (9): 5156-62.
180. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol*. 2013; 84 (4): 170-80.
181. Gibbs, S.R. Relationship between infections and adverse pregnancy outcomes. An overview. *Ann Periodontol* 2001; 6 (1): 153-63.
182. Hill B. Preterm birth: Associations with genital and possibly oral microflora. *Ann Periodontol* 1998; 3 (1): 222-32.
183. Aizawa SK, Aizawa S, Hayakawa S, Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45 (1): 5-12.
184. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG.Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2 (6): 484-94.
185. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray CG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353: i1753.
186. Kunnen A, van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, Van Pampus MG, Faas MM. Periodontal disease and pre-eclampsia: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2010; 37 (12): 1075-87.

187. Canakcı V, Canakcı CF, Canakcı H, Canakcı E, Cicek Y, Ingec M. Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44 (6): 568-73.
188. Kumar A, Begum N, Prasad S, Lamba AK, Verma M, Agarwal S. Role of cytokines in development of pre-eclampsia associated with periodontal disease - Cohort Study. *J Clin Periodontol* 2014; 41 (4): 357-65.
189. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol*, 2006; 77 (2): 182-8.
190. Varshney S, Gautam A. Poor. Periodontal health as a risk factor for development of pre-eclampsia in pregnant women. *J Indian Soc of Periodontol* 2014; 18 (3): 321-5.
191. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Hematopoietic and Lymphoid Systems In: Robbins Basic Pathology 9.ed. Philadelphia. 2012: 407-60.
192. Blood cells, Immunity and blood coagulation Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 13th. Mississippi 2016: 445-93.
193. Monteiro AM, Jardim MA, Alves S, Giampaoli V, Aubin EC, Neto AM, et al. Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80 (3): 378-88.
194. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (23): 2099-107.
195. Christan C, Dietrich T, Hagewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after nonsurgical therapy. *J Clin Periodontol* 2002; 29 (3): 201-6.
196. Anand PS, Sagar DK, Ashok S, Kamath KP. Association of aggressive periodontitis with reduced erythrocyte counts and reduced hemoglobin levels. *J Periodont Res.* 2014; 49 (6): 719-28.

197. França LFC, Silva FRP, Lenardo D, Alves EHP, Nascimento HMS, Silva IAT. Comparative analysis of blood parameters of the erythrocyte lineage between patients with chronic periodontitis and healthy patients: Results obtained from a meta-analysis. *Arch Oral Biol* 2019; 97: 144-9.
198. Zhan Y, Lu R, Meng H, Wang X, Sun X, Hou J The role of platelets in inflammatory immune responses in generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2017 ;44 (2): 150-7.
199. Gasparyen AY, Ayvazyan L, Mikhaliadis DP, Kitas GD.MPV: A link between thrombosis and inflammation. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (1): 47-58.
200. Wang X, Meng H, Xu L, Chen Z, Shi D, Lv D. Mean platelet volume as an inflammatory marker in patients with severe periodontitis *Platelets* 2015; 26 (1): 67-71.
201. Romandini M, Laforí A, Romandini P, Baima G, Cordaro M. Periodontitis and platelet count: A new potential link with cardiovascular and other systemic inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 2018; 45: 1299–310.
202. Hancı V, Özbilgin Ş, Kalsiyum Dengesi Bozuklukları: Hipokalsemi-Hiperkalsemi *Yoğun Bakım Dergisi* 2018; 12 (1): 43-58.
203. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontol scand*, 1964; 22 (1): 121-35.
204. Løe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*. 1963; 21 (6): 533-51.
205. Slots J. Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontol 2000* 2013; 62 (1): 7-19.
206. Mealey BL. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol 2000* 1999; 21: 197-209.
207. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (2): 135.e1-7.
208. Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, Reyes L, Kramer BW, Vanterpool SF, et al. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR Clin Trans Res* 2018; 3 (1): 10-27.

209. Tettamanti L, Lauritano D, Nardone M, Gargari M, Silvestre-Rangil J, Gavoglio P, et al. Pregnancy and periodontal disease: does exist a twoway relationship? *Oral Implantol (Rome)* 2017; 10 (2): 112-8.
210. Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, Pozo E, et al. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31 (5): 597-602.
211. Bey A, Gupta ND, Khan S, Ashfaq N, Hadi SA. Periodontitis: a significant risk factor for preterm low birth weight (PTLBW) babies. *Biol Med* 2011; 3 (2): 158-63.
212. Moliterno LF, Monteiro B, Figueredo CM, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (8): 886-90
213. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: A randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73 (8): 911-24.
214. Tellapragada C, Eshwara VK, Bhat P, Acharya S, Kamath A, Bhat S, et al. Risk factors for preterm birth and low birth weight among pregnant indian women: A hospital-based prospective study. *J Prev Med Public Health* 2016; 49 (3): 165-175.
215. Reza Karimi M, Hamissi JH, Naeini SR, Karimi M. The relationship between maternal periodontal status of and preterm and low birth weight infants in iran: A case control study. *Glob J Health Sci* 2015; 8 (5): 184-8.
216. Heimonen A, Janket SJ, Kaaja R, Ackerson LK, Muthukrishnan P, Meurman JH. Oral inflammatory burden and preterm birth. *J Periodontol* 2009; 80 (6): 884-91.
217. Mathew RJ, Bose A, Prasad JH, Muliylil JP, Singh D. Maternal periodontal disease as a significant risk factor for low birth weight in pregnant women attending a secondary care hospital in south india: A case-control study. *Indian J Dent Res* 2014; 25 (6): 742-7.
218. Govindaraju P, Venugopal S, Shivakumar MA, Sethuraman S, Ramaiah SK, Mukundan S. Maternal periodontal disease and preterm birth: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol* 2015; 19 (5): 512-5.
219. Turton M, Africa CWJ. Further evidence for periodontal disease as a risk indicator for adverse pregnancy outcomes. *Int Dent J* 2017; 67 (3): 148–56.

220. Mattheus D, Shannon M, Lim E, Gandhi K. The association between socio-demographic factors, dental problems, and preterm labor for pregnant women residing in Hawai'i. *Hawaii J Med Public Health* 2016; 75 (8):2 19–27.
221. Perunovic NDj, Rakic MM, Nikolic LI, Jankovic SM,Aleksic ZM, Plecas DV. The association between periodontal inflammation and labor triggers (elevated cytokine levels) in preterm birth: a cross-sectional study. *J Periodontol* 2016; 87 (3): 248–56. 257.
222. Márquez-Corona MDL, Tellez-Girón-Valdez A, Pontigo-Loyola AP, Islas-Zarazúa R, Robles-Bermeo NL, Gonzalez-López BS. Preterm birth associated with periodontal and dental indicators: a pilot case-control study in a developing country. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34 (5): 690-5.
223. Ali T, Abidin K. Relationship of periodontal disease to preterm low birth weight infants in a selected population- a prospective study. *Community Dent Health* 2012; 29 (1): 100-5.
224. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int* 2016; 47 (3): 193-204.
225. Offenbacher S, Beck JD, Lieff S, Slade G. Role of periodontitis in sys-temic health: spontaneous preterm birth. *J Dent Educ* 1998; 62 (10): 852-8.
226. Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a riskfactor for low birth weight. *Ann Periodontol* 1998; 3 (1): 206-21.
227. Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A,Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (5): 385-97.
228. Borrell L, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (6): 132–58.
229. Matevosyan NR. Periodontal disease and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283 (4): 675-86.
230. Offenbacher S.,Beck JD. Periodontitis: a potential risk factor for spontaneous preterm birth. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22 (2): 17-20.

231. Moss KL, Beck JD, Offenbacher S. Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (5): 492-8.
232. Hujoel PP, Lydon-Rochelle M, Robertson PB, del Aguila MA. Cessation of periodontal care during pregnancy: effect on infant birthweight. *Eur J Oral Sci* 2006; 114 (1): 2-7.
233. Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (1): 1-5.
234. Radnai M, Gorzo' I, Nagy E, Urbán E, Novák T, Pál A. A possible association between preterm birth and early periodontitis: Pilot study. *J Clin Periodontol* 2004; 31 (9): 736–41.
235. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Sivapathasundram V, Fearn JM, Curtis MA. The east London study of maternal chronic periodontal disease and preterm low birth weight infants: study design and prevalence data. *Ann Periodontol* 1998; 3 (1): 213–21.
236. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65 (5): 663–737.
237. Dickute J, Padaiga Z, Grabauskas V, Nadisauskiene RJ, Basys B, Gaizauskiene A. Maternal socio-economic factors and the risk of low birth weight in Lithuania. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40 (5): 475–82.
238. Lohana MH, Suragimath G, Patange RP, Varma S, Zope SA. Prospective Cohort Study to Assess and Correlate the Maternal Periodontal Status with Their Pregnancy Outcome. *J Obstet Gynaecol India* 2017; 67 (1): 27-32.
239. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Türkoğlu O, Dahlen G. Evaluation of the relationship between smoking during pregnancy and subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (1): 68–74.
240. Pitiphat W, Joshipura KJ, Gillman MW, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36 (1): 3-11.

241. Marakoglu I, Gursoy UK, Marakoglu K, Cakmak H, Ataoglu T. Periodontitis as a risk factor for preterm low birth weight. *Yonsei Med J* 2008; 49 (2): 200-3.
242. Bosnjak A, Relja T, Vucicevic-Boras V, Plasaj H, Plancak D. Pre-term delivery and periodontal disease: a case-control study from Croatia. *J Clin Periodontol* 2006; 33 (10): 710-6.
243. Vettore MV, Leao AT, Leal Mdo C, Feres M, Sheiham A. The relationship between periodontal disease and preterm low birthweight: clinical and microbiological results. *J Periodontal Res* 2008; 43 (6): 615-26.
244. Meurman JH, Furuholm J, Kaaja R, Rintamaki H, Tikkanen U. Oral health in women with pregnancy and delivery complications. *Clin Oral Investg* 2006; 10 (2): 96-101.
245. Bassani DG, Olinto MT, Kreiger N. Periodontal disease and perinatal outcomes: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007; 34 (1): 31-9.
246. Santos-Pereira SA, Giraldo PC, Saba-Chujfi E, Amaral RL, Morais SS, Fachini AM, et al. Chronic periodontitis and pre-term labour in Brazilian pregnant women: an association to be analysed. *J Clin Periodontol* 2007; 34 (3): 208-13.
247. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001; 109 (1): 34-9.
248. Marin C, Segura-Egea JJ, Martinez-Sahuquillo A, Bullon P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (3): 299-304.
249. 249.Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJ, Dos Santos CA, Soledade KR, Magalhaes M. et al. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol* 2007; 34 (11): 957-63.
250. Machtet EE, Christersson LA, Grossi SG, Dunford R, Zambon JJ, Genco RJ et al. Clinical criteria for the definition of —established periodontitis. *J periodontol* 1992; 63 (3): 206-14.
251. Page, RC, Eke PI, Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J periodontol* 2007; 78 (7): 1387-99.

252. Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *American J Obstet Gynecol* 2005; 192 (2): 513–19.
253. Lopez NJ, Da Silva ID, Ipinza J, Gutierrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005; 76 (11): 2144-53.
254. Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: Successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG* 2011; 118 (2): 250-6.
255. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth *N Engl J Med.* 2006; 355 (18): 1885-94.
256. Horton AL, Boggess KA. Periodontal disease and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39 (1): 17-23.
257. Xiong X, Buekens P, Goldenberg RL, Offenbacher S, Qian X. Optimal timing of periodontal disease treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes: Before or during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (2): 111.e1-6.
258. Han YW. Oral health and adverse pregnancy outcomes - what's next? *J Dent Res.* 2011; 90 (3): 289-93.
259. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2007; 14 (1): 55–61.
260. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, Velden UVD. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71 (10): 1528-34.
261. Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell counts: Links with myocardial infarction? *Scott. Med* 1993; 38 (3): 73-4.
262. Loubakos A, Yuan, YP, Jenkins AL, Travis J, Andrade-Gordon P, Santulli R, et al. Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: a new trait in microbial pathogenicity. *Blood* 2001; 97 (12): 3790–7.

263. Acharya AB, Shetty IP, Jain S, Padakannaya I, Acharya S, Shettar L Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in chronic periodontitis before and after nonsurgical therapy. *J Indian Soc Periodontol* 2019; 23 (5): 419-23.
264. Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J. Clin Periodontol* 1999; 26 (10): 664–72.
265. Papapanagiotou D, Nicu E, Bizzarro S, Gerdes V, Meijers J, Nieuwland R. Periodontitis is associated with platelet activation. *Atherosclerosis* 2009; 202 (2): 605–11.

