



FATİH CÖMERT

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS DOKTORA TEZİ)

**GESTASYONEL DİYABETLİ HASTALARIN VE SAĞLIKLI
GEBELERİN PERİODONTAL MİKROBİYOLOJİK
PROFİLLERİ**

FATİH CÖMERT

DANIŞMAN
PROF. DR. ÜLKÜ BAŞER

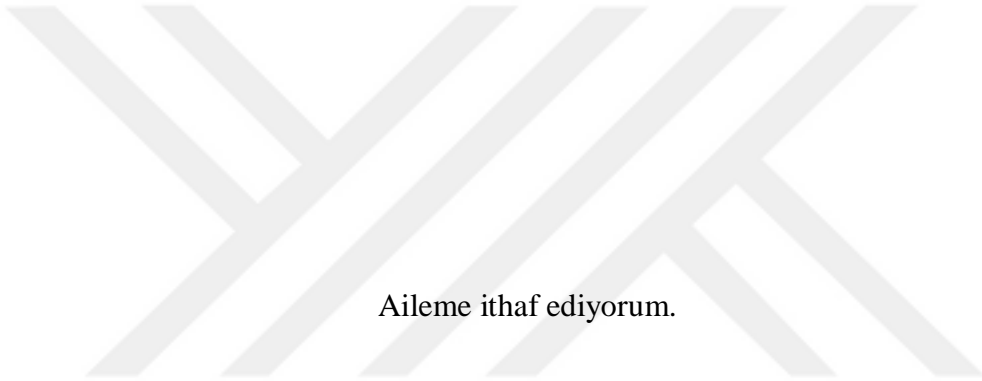
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2022

TEZ ONAYI



İTHAF



Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca periodontoloji bilimini bana öğreten, değerli bilgi ve tecrübesini benimle düşünmeden paylaşan, bu mesleği öğrenmemde ve tezimi oluşturmamda yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Ülkü Başer'e,

Anabilim dalı başkanlığı altında araştırma görevlisi olmaktan gurur duyduğum, hem eğitmen hem öğretmen olarak mesleğimi ve kişiliğimi geliştirmemde büyük katkıları olan, rahle-i tadrısından geçtiğim için şanslı olduğum, saygıdeğer ve sevgideğer, kıymetli hocam Prof. Dr. Funda Yalçın'a,

Kendi öğrencilerinden beni ayırt etmeyen, destek ve katkıları ile bana yol gösterici olan sevgili hocam Prof. Dr. Gülden Işık'a,

Doktora eğitimim boyunca klinik ve teorik olarak destek ve katkıları için sayın hocam Prof. Dr. Korkud DEMİREL'e ve Prof. Dr. Serdar Çintan'a,

Doktora eğitimime katkılarından ötürü Doç. Dr. Ali Çekici, Doç. Dr. Emine Çiftçibaş, Doç. Dr. Duygu Yaman'a ve Doç. Dr. Aslı Koçak Öztuğ'a,

Tezin tüm aşamalarında gösterdiği destek ve yakınlık ile mesleki katkılarından dolayı, sayın hocam Prof. Dr. E.Nursen Topçuoğlu ve Prof. Dr. Oya Demirci'ye,

Fakülte hayatımın bana kazandırdığı, bu zorlu eğitim döneminden keyif almamı sağlayan, beraber çalışmaktan keyif aldığım başta Dt. Onur Öz, Dr. Dt. Özgür Özgünler, Uzm. Dt. Oya Kaya Şimşek, Dr. Dt. Rümeyza Cihangir'e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Güzel enerjisiyle yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, çok sevdiğim sekreterimiz Ayşegül Çiftçi Güler ve tüm emektar çalışma arkadaşlarımıza,

Hayatım boyunca manevi desteklerini her an hissettiğim, her zaman koşulsuz yanımda olan sevgili aileme, ablam, eniştem ve canım Mustafam'a,

teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 34298

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodontal Sağlık.....	3
2.2. Periodontal Hastalık.....	6
2.3. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması.....	7
2.3.1. Gingivitis	7
2.3.2. Periodontitis	8
2.4.Enflamasyon.....	16
2.5. Mikrobiyal Virülans Faktörleri.....	17
2.6. Konağa Ait Enflamatuvar Medyatörler.....	19
2.7. Periodontal Mikrobiyoloji	20
2.7.1. Plakın Yapısı ve Kompozisyonu.....	20
2.7.2. Plak Hipotezleri	22
2.7.3. Periodontopatojenler	24
2.8. Gebelik.....	30
2.8.1. Kadın Cinsiyet Hormonlarının Periodontal Dokular Üzerine Etkileri.....	31
2.8.2. Gebelikte Bağ Dokusu.....	34
2.8.3. Gebeliğin Periodontal Sağlık Üzerine Etkileri	35
2.8.4. Gebelikte Subgingival Florada Mikrobiyal Değişiklikler	36
2.9. Diyabet	36
2.9.1. Tip II DM'nin Periodontal Hastalıklar Üzerindeki Etkisi	38
2.9.2. Periodontal Hastalıkların Tip II DM Üzerine Etkisi	39
2.10. Gestasyonel Diyabet	40

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	43
3.1. Periodontal Sağlığın Değerlendirilmesinde Kullanılan Klinik İndeksler ve Skorları ..	47
3.1.1. Plak İndeksi (Pİ)	47
3.1.2. Gingival İndeks (Gİ)	47
3.1.3. Dişeti Kenar Konumu (DKK).....	48
3.1.4. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)	48
3.1.5. Sondalamada Kanama (SK).....	48
3.1.6. Klinik Ataşman Düzeyi (KAD)	48
3.1.7. PİSA ve PESA	49
3.1.8. Çürük, Eksik ve Dolgulu Dişler (DMFT).....	49
3.1.9 Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	49
3.2. Subgingival Plak Örneklerinde qPCR Analizinin Yapılması	50
3.3. İstatistiksel Yöntem	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	69
5.1. Demografik Verilerin Tartışması.....	73
5.2. Klinik Periodontal Verilerin Tartışması.....	75
5.3. Mikrobiyolojik Verilerin Tartışması.....	79
6. SONUÇLAR	85
KAYNAKLAR	87
HAM VERİLER.....	105
FORMLAR	116
GÖNÜLLÜ ONAY FORMU.....	123
ETİK KURUL KARARI	Error! Bookmark not defined.
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	128
ÖZGEÇMİŞ	129

TABLULAR LİSTESİ

- Tablo 1:** GDM ve kontrol grubu hastaların periodontal durumlarına göre sınıflandırılması
- Tablo 2:** *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.denticola* ve *T.forsythia* 'nın primer dizimleri
- Tablo 3:** qPCR deneyleri reaksiyon içeriği
- Tablo 4:** qPCR koşulları
- Tablo 5:** Gruplara göre demografik verilerin karşılaştırılması
- Tablo 6:** Gruplara göre periodontal teşhislerin karşılaştırılması
- Tablo 7:** Gruplara göre nicel demografik, gestasyonel ve doğumsal verilerin karşılaştırılması
- Tablo 8:** Gruplara göre periodontal klinik indekslerin karşılaştırılması
- Tablo 9:** Periodontal duruma bakılmaksızın çalışma/kontrol gruplarının periodontopatojen sayılarının karşılaştırılması
- Tablo 10:** Periodontal teşhise ve gruplara göre periodontopatojen sayılarının karşılaştırılması
- Tablo 11:** Yaş dağılımlarının ve GDM varlığı/yokluğunun PİSA değeri ile karşılaştırılması
- Tablo 12:** Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi
- Tablo 13:** Gestasyonel diyabete etki eden risk faktörlerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmesi
- Tablo 14:** *P.gingivalis* sayısına etki eden faktörlerin yol analizi ile belirlenmesi
- Tablo 15:** *P.intermedia* sayılarına etki eden faktörlerin yol analizi ile belirlenmesi
- Tablo 16:** *T.forsythia* sayılarına etki eden faktörlerin yol analizi ile belirlenmesi
- Tablo 17:** *T.denticola* sayılarına etki eden faktörlerin yol analizi ile belirlenmesi
- Tablo 18:** Gruplarda hasta sayısı bazında bakterilerin var/yok durumları

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Gebelik hormonlarının periodontal hastalıkla zaman seyri

Şekil 2: Osteoklast farklılaşma yolu

Şekil 3: GDM ve kontrol gruplarının çalışmaya dahil edilme akış şeması



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

°C	santigrat derece
İst	istatistik
kDa	kilodalton
Kg	kilogram
m ²	mertekare
Mak	maksimum
mg / mL	miligram / mililitre
mg/dL	miligram / desilitre
Min	minimum
mm	milimetre
nm	nanometre
Ort	ortalama
pH	potansiyel Hidrojen
Ss	standart sapma
µl	mikrolitre
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
BANA	Benzoyl-DL Arginin-Naphthylamid
GH	Büyüme hormonu
CRP	C-reaktif protein
DMFT	Çürük, Eksik ve Dolgulu Dişler
DM	Diabetes mellitus
DKK	Dişeti Kenar Konumu
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
eDNA	Ekstrasellüler DNA
Ct	Eşik değeri döngüsü
Fim	Fimbrilin
FSH	Folikül Stimüle edici Hormon
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GG	Generalize gingivitis

Gİ	Gingival İndeks
GLUT-4	Glukoz transporter-4
GCT	Glukoz yükleme testi
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Eden Faktör
HbA1c	Hemoglobin A1c
AGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri
RAGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü
IgA	İmmüoglobulin-A
IgG	İmmüoglobulin-G
hPGH	İnsan Plasental Büyüme Hormonu
IRS- 1	İnsülin Reseptör Substratı-1
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
ICAM	İntersellüler Adezyon Molekülü
qPCR	Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu
KAD	Klinik Ataşman Düzeyi
KAD	Klinik Ataşman Düzeyi
LG	Lokalize gingivitis
LPS	Lipopolisakkartiler
LH	Lüteinize edici Hormonları
Msp	Major kılıf proteini
M-CSF	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MMP	Matriks Metalloproteinaz
NK	Natural Killer
NF	Nüklear Faktör
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OPG	Osteoprotegerin
PİSA	Periodontal Enflame Yüzey Alanı
PESA	Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı
PDL	Periodontal Ligaman
Pİ	Plak İndeksi
PAI	Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PMNL	Poli Morf Nüveli Lökositler

PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PG	Prostaglandinler
PARS	Proteinaz Aktivasyon Reseptörlerini
ROS	Reaktif Oksijen Radikallerinin
RANKL	Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa
SK	Sondalamada Kanama
SCD	Sondalanabilir Cep Derinliği
SK	Sondlamada Kanama
TLR	Toll Benzeri Reseptörler
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü- Beta
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
Th	Yardımcı T hücresi

<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
<i>C. rectus</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
<i>E. corrodens</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>P.melaninogenica</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>S. sputigena</i>	<i>Selenomonas sputigena</i>
<i>T. denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>
<i>T. forsythia</i>	<i>Tannerella forsythia</i>

ÖZET

Cömert F. Gestasyonel Diyabetli Hastaların Ve Sağlıklı Gebelerin Periodontal Mikrobiyolojik Profilleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2022.

Çalışmamızın amacı; Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısı almış bireyler ve sağlıklı gebelerde; periodontal klinik parametreler ve subgingival plak örneklerinde dört periodontopatojeni (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, ve *Treponema denticola*) değerlendirilerek; GDM ile periodontal enflamasyon ve subgingival mikrobiyotaya arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yüzbir (101) GDM'li birey çalışma grubuna ve 98 sağlıklı gebe kontrol grubuna dahil edilmiştir. Medikal ve dental anamnez alınmış, periodontal klinik ölçümleri kaydedilmiş, subgingival plak örneği toplanmış ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyon (qPCR) analizi yapılmıştır.

GDM grubunun periodontal klinik parametreleri ve periodontal yüzey alan enflamasyon (PİSA) değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Periodontitis tanılı birey sayısı çalışma grubunda kontrol grubundan daha fazla bulunmuştur.

Subgingival plaktaki *P.gingivalis* sayısı iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmayacak seviyelerde benzer çıkmıştır. PİSA değeri arttıkça ve periodontitis teşhisi kötüleştikçe *P.gingivalis* sayısının arttığı tespit edilmiştir. *P.intermedia* gebelik haftası ilerledikçe daha fazla tespit edilmiş, sayı olarak kontrol grubunda çalışma grubundan daha fazla bulunmuştur. *T.forsythia* sayısı arttıkça GDM riskinin 1,208 kat arttığı bulunmuştur. *T.fosythia* sayısı hem PİSA değerinin artması hem periodontal teşhisin kötüleşmesi hem de bireyin GDM olması ile ilişkili bulunmuştur. *T.denticola* sınırlı gebede tespit edilmekle birlikte, GDM olmayan grupta GDM grubuna göre daha yüksek sayıda bulunmuştur. *T.denticola*'nın Gİ ve PİSA ile ilişkili olması bu patojenin periodontitisin aktif süreci ile ilgili olduğunu gösterirken; GDM ile ilişkisi belirlenmemiştir.

Gebelikte değişen periodontal enflamasyon ve hormonal duruma GDM'nin eşlik etmesi subgingival florada periodontopatojen sayılarında farklılığa neden olmuştur. Özellikle *T.forsythia*'nın GDM ve periodontal enflamasyon arasındaki ilişkide rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler; Gestasyonel Diyabet, periodontitis, subgingival flora, periodontopatojen, gingivitis

Araştırma projemiz (dosya numarası: 2019/22), İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından kabul edilmiştir. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 34298

ABSTRACT

Cömert F. Periodontal Microbiological Profiles of Individuals with or without Gestational Diabetes Mellitus. Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Periodontology. PhD Thesis. Istanbul. 2022.

The aim of this study is to evaluate the association between gestational diabetes mellitus (GDM) and periodontal inflammation by means of periodontal pathogens [*Porphyromonas gingivalis* (P.g), *Prevotella intermedia* (P.i), *Tannerella forsythia* (T.f), and *Treponema denticola* (T.d)] and clinical periodontal parameters.

101 GDM (study group) and 98 non-GDM (control group) were included in the study. Clinical periodontal parameters were recorded, subgingival plaque samples were collected and analyzed by using qualitative polymerase chain reaction (qPCR).

Clinical periodontal parameters and periodontal inflammation surface area (PISA) values were higher in GDM group. GDM participants who diagnosed with periodontitis was found to be more than non-GDM group.

The number of *P.gingivalis* was similar in the two groups. The number of *P.gingivalis* increased as the PISA value increased. *P.intermedia* increased as the week of gestation increased. *P.intermedia* was found to be higher in non-GDM. The risk of GDM increased 1,208 times as the number of *T.forsythia* increased. *T.forsythia* was found to be associated with increased PISA value, periodontal diagnosis, and GDM. *T.denticola* was found in higher in non-GDM group. Even though it was detected in a limited group of participants, the correlation of *T.denticola* with GI and PISA indicates that this pathogen is related to the periodontal disease activity; not with GDM.

The fluctuation of hormones and compromised periodontal status during pregnancy accompanied by GDM resulted with a difference of the periodontopathogen numbers in the subgingival flora. It was concluded that especially *T.forsythia* may play a role in the association between GDM and periodontal inflammation.

Keywords; Gestational Diabetes Mellitus, periodontitis, subgingival flora, periodontopathogen, gingivitis

Our research project (file number: 2019/22) was accepted by the Istanbul University Faculty of Dentistry Clinical Research Ethics Committee. It was supported by the Scientific Research Projects Unit. Project No: 34298

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin salgısının ve/veya etkisinin kısmi olarak eksikliği yada yokluğu neticesinde vücut metabolizmasında bozukluklarla sonuçlanan kronik kan glukoz seviyesi yüksekliğini kapsayan bir takım metabolizma hastalığının genel adıdır [1]. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) birincil olarak gebelikte peydah olan ya da gebelik esnasında tanısı konan glukoz tolerans bozukluğunu ifade etmekte ve gebeliklerin %7'sinde görülmektedir [1].

Periodontal sağlık; periodonsiyumda anatomik değişikliklerin gözlenmediği ve periodontal enflamasyonun histolojik belirtilerinin olmadığı stabil durumdur. Periodontal hastalıklar, konağın immün / enflamatuvar yanıtı ile mikroorganizmalar arasındaki etkileşimleri içeren karmaşık bir biyolojik süreçtir. Patogenezi çok faktörlü ve oldukça karmaşıktır. Bunun sebebi, asıl etiyojik nedenin biyofilm içinde yer alan zengin bir mikrobiyata olması yanında, konak cevabını yönlendiren birçok genetik, çevresel ve sistemik faktörün periodontal hastalığın başlamasında, ilerlemesinde ve şiddetinde rol oynamasıdır. En sık görülen hastalıklardan biri olan gingivitis, bir dizi enflamatuvar reaksiyon sonucunda oluşan, sabit ve yapışık dişetini içeren ve destekleyici periodontal dokularda herhangi bir yıkım oluşturmeyen bakteriyel kaynaklı bir iltihabi durumdur [2] [3]. Periodontitis, konağın savunma unsurlarının mikrobiyal etmenler ile karşılıklı mücadelesi neticesinde dişetinde başlangıç gösteren enflamasyonun periodontal ligamente (PDL) ulaşması ve alveol kemiğinin rezorbe olması sonuca ulaşan, çok faktörlü, kronik bir hastalığa verilen isimdir [4].

Gebelik sürecinde, “*Fusobacterium nucleatum (F.nucleatum)*, *Treponema denticola (T.denticola)*, *Tannerella forsythia (T.forsythia)*, *Campylobacter rectus (C.rectus)*, *Eikenella corrodens (E. corrodens)* ve *Selenomonas sputigena (S. Sputigena)*” gibi anaerobik Gram-negatif bakterilerde artış meydana gelmektedir [5]. Gingivitisin etiopatogenezinde de önemli rol oynadığı bilinen *Porphyromonas gingivalis (P.g)* ve *T.denticola* dahil olmak üzere periodontopatojenlerin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu çeşitli yayınlarla bildirilmiştir [6]. Ayrıca, kötü glisemik kontrolün, bu iki patojenle birlikte subgingival enfeksiyona yol açtığı tespit edilmiştir [7].

Çalışmamızda GDM'li bireylerle, sağlıklı gebeler arasında periodontal durum, klinik ve mikrobiyolojik açıdan incelenmiş, aralarındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sağlıklı gebeler ve GDM'li bireylerin periodontal ölçümleri yapılmış, subgingival plak örneklerinde ‘‘*P.gingivalis*, *Prevotella intermedia (P.i)*, *T.forsythia*, ve *T.denticola*’’ sayıları Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) teknikleri ile analiz edilmiş, sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hazırlanan anket ile bireylerin demografik ve sistemik verileri karşılıklı olarak analiz edilmiştir. Bu örneklem büyüklüğünde, hem periodontal durumların, demografik verilerin; hem de mikrobiyolojik verilerin birlikte değerlendirildiği çalışma literatürde sınırlı olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızdan çıkan bulgular, GDM'nin peridontal dokulara etkisinin, subgingival plak periodontopatojenleri üzerinden değerlendirileceği yeni araştırmalara öncülük niteliği taşımaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

Ağız içerisinde dişleri ve çevre dokuları destekleyen; dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementten meydana gelen yapıya periodonsiyum denir [8]. Periodonsiyumun temel fonksiyonları; dişi desteklemek, ağız mikroflorasına karşı korumak ve dişin kemiğe tutunmasını sağlamaktır [9].

Dişeti; ağız boşluğunu kaplayan, histolojik olarak epitel ve bağ dokularından oluşan koruyucu bir yapıdır [8]. Alveolar kemik, PDL ile birlikte dişleri desteklemeye yardımcı olur [8]. Yumuşak bir bağ dokusu olan periodontal ligament, dişin alveol kemiğine bağlanmasını sağlar ve oklüzal kuvveti iletirken sert dokular arasında bir yastık görevi görür [8]. Sement, kökleri kaplayan kalsifiye bir bağ dokusudur [8].

2.1. Periodontal Sağlık

“Sağlık tanımı yapılırken yalnız hastalık veya sakatlık olmaması durumundan ziyade, fiziki, ruhi ve sosyal bakımdan tam iyilik halini ifade etmektedir” [10]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan bu ifadeye göre periodontal sağlık dendiği zaman, iltihabi periodontal hastalıkların gözlenmediği ve bundan kaynaklı bireyin standart fonksiyonlarını gerçekleştirerek, geçirmiş olduğu periodontal hastalığa bağlı gelişmiş herhangi bir akli veya fiziki sonuçtan şikayetçi olmadığı durum olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım bütünsel olup ve hasta bilgilerinden kaynak alsa dahi periodontal hastalıkların tedavisinde kullanmak için pratik olmayan kısıtlayıcı bir tanımdır. Periodontal sağlığı kısaca, iltihabi periodontal hastalıklığın olmadığı durum ifade edebiliriz. Yani gingivitis veya periodontitis esnasında görülen iltihabın olmaması bu sağlık tanımlaması adına ön koşul olduğu manasına gelmektedir [11]. Periodontal sağlığın tanımlanması, hastalığın değerlendirilmesi ve anlamlı tedavi sonuçlarının belirlenmesi için hayati bir referans görevi görür.

Periodonsiyumun durumuna (yapısal ve klinik olarak sağlam veya azalmış) ve göreceli tedavi sonuçlarına bağlı olarak 4 periodontal sağlık seviyesi önerilmiştir [3]:

1) Yapısal olarak sağlam ve iltihaplanmamış periodonsiyum ile bozulmamış periodontal sağlık

2) Yapısal ve klinik olarak sağlam (bozulmamış) periodonsiyum ile iyi korunmuş klinik periodontal sağlık

3) Azalmış periodonsiyumda periodontal hastalık stabilitesi

4) Azalmış periodonsiyumda periodontal hastalığın remisyonu veya kontrolü

Klinik Periodontal Sağlığın Parametreleri

Periodontal sağlığın parametreleri mikrobiyolojik, konakla ilişkili ve çevresel olmak üzere 3 ana kategoriye ayrılır [12].

Klinik periodontal sağlığın parametreleri [3];

1.Klinik periodontal sağlığın mikrobiyolojik parametreleri

- Supragingival plak bileşenleri
- Subgingival biyofilm bileşenleri

2.Klinik periodontal sağlığın konakla ilişkili parametreleri

- Lokal Predispozan Faktörler
 - Periodontal cep
 - Dental restorasyonlar
 - Kök anatomisi
 - Dişin pozisyonu ve Çapraşıklık
- Sistemik faktörler
 - Konak immün yanıtı
 - Sistemik sağlık
 - Genetik faktörler

3.Klinik periodontal sağlığın çevresel parametreleri

- Sigara
- İlaçlar
- Stres
- Beslenme

Predispozan faktörler, dental plağın birikmesine katkıda bulunan herhangi bir ajan veya durum olarak tanımlanmaktadır (örneğin, diş anatomisi, diş pozisyonu, restorasyonlar). Modifiye edici faktörler bireyin subgingival plak birikimine (örneğin, sigara, sistemik koşullar, ilaçlar) yanıt verme şeklini değiştiren herhangi bir ajan veya durum olarak tanımlanmaktadır [3].

Plak ve Klinik Periodontal Sağlık

Subgingival Biyofilm

Periodontal hastalığın başlamasında biyofilmin etkisi bilinmektedir fakat hastalığın ilerleyişinde patojen mikroorganizmalara doğru geçiş gerekmektedir [13]. Gram pozitif ve fakültatif anaeroplardan oluşan subgingival mikrobiyal plak varlığında sağlıklı diş-dişeti ilişkisi kurulabilirken, hastalık durumunda Gram negatif anaeroplardan ve hareketli çomakların sayısı artmaktadır. Bu durum disbakteriyoz ya da disbiyoz olarak isimlendirilir [14].

Sağlıklı bir bireyde, oral flora bakterileri ve eksojen patojenlere direnç sağlayan konak arasında bir homeostatis söz konusudur. Ancak periodontitiste, destek dokuların kaybı sonucu oluşan periodontal cepler yeni bir subgingival rezervuar yaratır. Cep içerisine dişeti oluşu sıvısının akışının artması ve çevresel değişimin etkisiyle homeostasis bozulur ve bu durum bölgeyi hastalığa yatkın hale getiren disbiyozise neden olur. Dengenin bozulmasında en mühim etiyojik faktör mikrobiyal dental plak ve içeriğindeki akümülyasyonun değişmesidir [15].

Gingivitis ve periodontitis ile ilişkili subgingival biyofilmin bakteriyel bileşimi, mikroçevresi ile aktif etkileşimlerden kaynak almaktadır. Mikrobiyal bileşim, karşılıklı uyum içinde bir arada bulunan simbiyont organizma topluluğudur. Bununla beraber dişeti dokularındaki iltihap veya biyofilmdeki henüz tanımlanamayan diğer süreçlerin sonucunda çevre değişirse; disbiyoz durumu oluşur. Disbiyoz sonucunda biyofilmin daha virülan bileşenlerinin artmasıyla da periodontal iltihap alevlenebilir [16].

Gingivitis, spesifik olmayan (doğal) subgingival mikrobiyotaya nispeten spesifik olmayan bir iltihabi yanıt olarak düşünülebilir. Sonuçta meydana çıkan iltihap ve periodontitis oluşumu ile mikrobiyal bileşimde bir değişim meydana gelir ve bilinen birkaç patojen ortaya çıkar. Bu durum da konak kaynaklı doku hasarının fazlaşmasına neden olur. Bu nedenle periodontal sağlığın elde edilmesi veya idamesi için, subgingival mikrobiyotaya bileşiminin dişeti sağlığıyla uyumlu olacak şekilde manipüle edilmesi gerekmektedir [17].

Ağız Hijyeni

İyi ağız hijyeni her zaman periodontal sağlığın temeli olarak kabul edilmiştir [18]. Periodontal sağlık genellikle iyi bir birrysel ağız hijyeni ve düzenli uzman bakımın kombinasyonu ile sağlanır [19]. Plakın periodontitis gelişme olasılığının sadece %20'sini oluşturduğu, bu nedenle de modifiye edici faktörlerin periodontal hastalıkların gelişmesinde doğrudan ve dolaylı riskin kalan %80'inden sorumlu tutulabileceği unutulmamalıdır [20]. Oral hijyenin, periodontal sağlığa kavuşulmasında ve sürdürülmesinde en mühim faktördür fakat başka faktörler de vardır. Periodontal sağlığın sağlanması veya sürdürülmesi için diğer faktörler de ele alınmalıdır [3].

2.2. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıklar günümüzde basit bakteri kaynaklı enfeksiyonlar olarak görülmekten ziyade; subgingival mikrobiyota, konağın immün-enflamatuvar yanıtı ve modifiye edici çevresel faktörler arasında kompleks bir etkileşim içinde olan, çok faktörlü yapıya sahip kompleks hastalıklardır [21]. Gingivitis genellikle mikrobiyal dental plak birikimi ile başlayan, dişeti kızarıklığı, ödem, kanama ile ilerleyen ve periodontal ataşman kaybının olmaması ile karakterize bölgeye özgü iltihabi bir durum olarak kabul edilmektedir [12]. Dental plakın neden olduğu dişeti iltihabı, çeşitli sistemik ve oral faktörler tarafından modifiye edilmektedir [22]. Bağlantı epitelinin dişin kök yüzeyi boyunca apikale doğru migre olması ve periodontal ligament yıkımı ile alveoler kemiğin devam eden rezorpsiyonu periodontitisin temel özellikleridir [23]. Bireyin periodontitis olmasının hayat kalitesinde yarattığı olumsuz etki sebebiyle toplum için bir sağlık problemi olmasından ve sık görülen sistemik hastalıklardan da etkilenmesinden ötürü tedavinin başarıya ulaşması, ileri aşamaya geçmeden önlemesi ve gerekli tedbirlerin alınması büyük önem taşımaktadır [24].

2.3. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar, klinisyenlere diağnoz, prognoz ve tedavi planlamasının belirlenmesi açısından günümüze kadar farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. 2017 Uluslararası Periodontoloji Workshop'unda hem Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) hem de Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun kabul ettiği sınıflamada genel olarak Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumları olarak iki ana kategoriye ayrılmıştır [25].

Çalışmamızda 2017 Periodontal Hastalıklar Sınıflaması kullanılmıştır.

2.3.1. Gingivitis

Dişeti oluğunda çoğalan bakteriler ve konak yanıtı arasındaki dengenin konak aleyhine bozulması ile gelişen ve dünya nüfusunun %70'inden fazlasını etkileyen enflamatuvar hastalık gingivitis olarak tanımlanmaktadır [26]. Dişeti enflamasyonunun klinik olarak belirtileri; ödem ve fibrozise bağlı dişeti sınırlarında genişleme, dişeti renginin kırmızı veya mavimsi mora dönmesi, dişeti oluğu sıvısının sıcaklığının artışı, sondalamada kanama (SK), dişeti eksudasının artışıdır [27]. Gingivitisin ilk klinik göstergeleri, sondalamada kanama ve artmış dişeti oluğu sıvısı (DOS)'dır. SK enflamasyonun şiddetine, süresine bağlı olarak değişmektedir [28].

Gingivitisin patogenezi 3 ilerleyen aşamayı ifade eden başlangıç, erken ve yerleşmiş olmak üzere 3 dereceli lezyon gelişimi gösterir [28]. İlk olarak başlangıç lezyonuna baktığımızda kılcal damarların genişlemesi ile kan akımında meydana gelen artışla lökositlerin mikroorganizma saldırısına yanıtı ve endotel hücrelerinin aktivasyonu neticesinde geliştiğinden bu aşamada klinik belirti alınmamaktadır[28]. Erken lezyon aşamasında kapiller damar artışı ve kapiller ağın genişlemesi ve kolajen yıkımındaki artış olması ile, dişetinde eritem ve sondalamada kanama gibi klinik belirtiler gözlenmektedir [29]. Yerleşmiş lezyon aşamasında venöz kan akımındaki bir aksaklık ve kan akımında bir yavaşlama görülmektedir. Bu aşamada dişetindeki kızarıklık ve kanamada artış görülmektedir [28]. Hastalık ilerlemiş lezyona ulaştığında enflamasyon alveol kemiğine uzanmıştır ve 'yıkım aşaması' diye tabir edilen

dönem başlamıştır. İlerlemiş lezyon aşamasında periodontitis benzeri görüntüler izlenmektedir [30].

Dişeti hastalıkları ‘dental biyofilm kaynaklı dişeti hastalıkları’ ve ‘dental biyofilm kaynaklı olmayan dişeti hastalıkları olmak üzere iki geniş kategoride toplanmıştır. Dental biyofilm kaynaklı olmayan dişeti hastalıkları mikrobiyal dental plağın neden olmadığı ve bu nedenle plağın uzaklaştırılması ile çoğu zaman eski haline dönmeyen bir durumu ifade etmektedir. ‘Dental plak kaynaklı gingivitis’ bozulmamış periodonsiyumda oluşabileceği gibi azalmış periodonsiyum durumunda da gelişebilmektedir [31].

2.3.2. Periodontitis

Periodontitis, mikroorganizmalar ile ilişkili kronik, çok faktörlü, dişin destek dokularının ilerleyen yıkımı ile karakterize iltihabi bir hastalıktır [32]. Periodontal cep gelişimi ve dişetinde kanama, klinik ataşman düzeyi (KAD) ve radyografik olarak alveol kemiğinde kayıp izlenmesi ile belirgin olan periodontal doku desteğinin kaybıdır. Yaygınlığının yüksek oluşu sebebiyle periodontitis, diş kaybıyla çiğneme fonksiyonu ve estetiği olumsuz etkileyen, yaşam kalitesini bozan mühim bir halk sağlığı problemidir. Periodontitis, dişsizlik ve çiğneme bozukluğunun önemli bir bölümünü oluşturur ve dentisyonda ileri tedavi ihtiyacı doğurmakla birlikte genel sağlık açısından olumsuz bir durum yaratır [32].

Periodontal hastalıklar, periodonsiyumda izlenen kronik enflamatuvar bir hastalık olup aşamalı ilerleyen bir özelliğe sahiptir. Dişeti enflamasyonu tedavi edilmediği zaman bu enflamasyon bağlantı epiteli ve alveol kemiğine ulaşır diş kaybına kadar gidebilen bir başlangıç durumudur [33]. Kronik periodontitiste belli mikroorganizmalar, metabolik artıkları ve bunlara karşı gelişen konak immünoenflamatuvar yanıtı ile periodontal ligamette devam edici yıkım gerçekleşir, sonuçta gelişen ataşman kaybı da periodontitisi gingivitisten ayırmayı sağlayan en önemli klinik belirteçtir.

Periodontal cep, dişeti oluşunun patolojik olarak derinleşmesini ifade etmektedir. Dişeti oluşundaki derinlik artışı, dişeti kenarının koronale doğru ilerlemesi, ataşmanın apikale göç etmesi veya bu iki durumun bir arada izlenmesi ile gelişebilmektedir [30]. Kemik üstü ve kemik içi olmak üzere iki farklı şekilde periodontal cep gelişebilmektedir. Eğer cep tabanı alveoler kemiğin apikalinde konumlanmışsa kemik içi periodontal cep; cep tabanı alveoler kemiğin koronalinde konumlanmışsa kemik üstü cep olarak tanımlanmaktadır [28].

Cep gelişimi, dişeti oluşunun duvarını döşeyen bağ dokusunda ortaya çıkan enflamasyon sonucu başlamaktadır. Sağlam oluk epiteli ve bağlantı epiteli, periodonsiyum dokularını bakteriyel invazyona karşı koruyan kısımlardır. Sağlıktan hastalığa doğru geçişte, mikroorganizma kolonizasyonunun ve artık ürünlerinin artmasının, proenflamatuvar mediyatörlerin salınımını indüklediği ve kolajen fibrillerinde yıkıma sebebiyet verdiği bilinmektedir. Meydana gelen bu invazyon ve yıkım neticesinde enflamatuvar hücrelerin sayısı artmakta ve ödem gelişmektedir [28].

Periodontitis Sınıflandırması

2018 periodontal hastalık sınıflamasına göre periodontitis, , birbirine kontağı olmayan iki ya da daha fazla dişler arası ataşman kaybı olması veya 3 milimetreden fazla periodontal cep ile, bukkal veya 3 mm veya üzeri KAD olması olarak tanımlanmıştır [34].

Patofizyolojiye dayanarak, üç farklı periodontitis tanımlanmıştır.

1-Nekrotizan periodontitis

2-Sistemik hastalıkların bulgusu olarak periodontitis

3-Periodontitis

Ayırıcı tanı, nekrotizan periodontitisin spesifik belirti ve semptomlarına ve konak immün yanıtı değiştiren yaygın olmayan sistemik hastalığın olup olmasına dayanır. Nekrotizan periodontitis, ağrı öyküsü, dişeti sınırında ülserasyon varlığı veya karakteristik olarak kesilmiş papillalarının bulunduğu bölgelerde fibrin birikintileri ve bazı durumlarda marjinal alveolar kemiğin açığa çıkması ile karakterizedir [34].

Periodontitisi tanımlarken; evreleme “staging” ve derecelendirme “grading” sistemine sahip bir periodontal hastalık sınıflandırması geliştirilmiştir.

Evre I periodontitis, ataşman kaybının erken aşamalarını temsil etmektedir. 1-2 mm interdental KAD, koronal üçlüde %15'ten az radyografik kemik kaybı, maksimum sondalanabilir cep derinliği 4 mm ve daha az olan genellikle yatay kemik kaybı ile karakterizedir. Periodontitise bağlı diş kaybı yoktur.

Evre II periodontitis, dişin destek dokularına periodontitis kaynaklı karakteristik hasarların tanımlandığı yerleşmiş periodontitisi temsil eder. 3-4 mm interdental KAD, koronal üçlüde %15-%33

arası radyografik kemik kaybı, sondalanabilir cep derinliği 5 mm ve daha az olan, genellikle yatay kemik kaybı ile karakterizedir. Periodontitise bağlı diş kaybı yoktur.

Evre III periodontitiste, ataşman bileşenlerine ciddi hasar başlamıştır ve gerekli tedavi yapılmadığında diş kaybına sebep olabilmektedir. Bu dönem kökün yarısına kadar ulaşan, furkasyon tutulumu olan, kemik içi defektlerin tedaviyi komplike hale getirdiği derin periodontal lezyonların varlığı ve periodontal diş kaybı öyküsü ile karakterizedir. 5 mm veya daha fazla interdental ataşman kaybı, radyografik olarak orta ve apikal üçlüye uzanan kemik kaybı, periodontitis sebebiyle kaybedilen diş sayısı 4 veya 4'ten azdır. Sondalanabilir cep derinliğinin 6 mm olması veya 6 mm'yi geçmesi, dikey kaybın 3 mm veya 3 mm'den fazla olması, furkasyon defektinin sınıf 2 veya 3 olması ve orta derece sırt rezorpsiyonları karmaşıklığı etkiler.

Evre IV'e geldiği zaman hastalık artık ileri aşamaya geçmiş durumdadır . Periodontal destek dokular önemli ölçüde hasar görmüştür ve fazla sayıda diş kayıplarına neden olabilir. Çiğneme fonksiyonunun kaybına neden olur. Bu aşama, kökün apikal kısmına uzanan derin periodontal lezyonların varlığı ile 5 ve üzeri çoklu diş kaybı öyküsü ile karakterizedir. Genellikle sekonder oklüzal travma ve diş kaybının sekelleri nedeniyle dişlerde hipermobile, kapanış bozuklukları ve kaymalar görülür. Tedavi olarak çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonu ve restorasyonu gerekir.

Derece, periodontitisin ilerleme hızının geçmiş verilere dayanarak yapılan bir analiz olmakla birlikte, hastalığın ilerleme olasılığının belirlenmesi, tedavinin mümkün olan olumsuz sonuçlarının analizi, hastalık veya tedavinin, sistemik sağlığı kötüleştirme riskinin belirlenmesi gibi hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ilave bilgiler sağlar [32]. İlerleme hızına göre A, B ve C olarak üç aşamaya ayrılır. Klinisyen her hastayı ilk aşamada Derece B olarak ele alır; tanısını spesifik kanıtlarla hastanın risk faktörlerine göre Derece A veya Derece C olarak kaydırabilir.

Derece A periodontitis, yavaş ilerleyen periodontitistir. Son 5 yıl içerisinde herhangi bir ataşman kaybı yoktur. Kemik kaybı yüzdesi / yaş oranı 0.25'ten küçüktür. Plak miktarına oranla yıkım oranı düşüktür. Sigara kullanımı yoktur. Diyabet teşhisi konulmamıştır.

Derece B periodontitis, orta hızda ilerleyen periodontitistir. Son 5 yıl içinde 2 mm'den az ataşman kaybı vardır. Kemik kaybı yüzdesi / yaş oranı 0.25-1 arasındadır. Plak miktarı ile yıkım oranı tutarlıdır. Hasta günde 10 adetten az sigara içer ve "Hemoglobin A1c (HbA1c)" sonucu 7'den azdır.

Derece C'ye geldiği zaman periodontitis hızı artmış durumdadır. Son 5 yılda 2 mm ve üzerinde ataşman kaybı söz konusudur. Kemik kaybı yüzdesi / yaş oranı 1'in üzerindedir. Yıkım plak miktarından bağımsız olarak çok şiddetli olup, dokular standart tedaviye beklenen yanıtı vermez. Hasta günde 10 adetten fazla sigara içer. HbA1c değeri 7'nin üzerindedir.

Periodontitis Patogenezi

Periodontal hastalık, subgingival biyofilm ve konağa ait enflamatuvar olaylar arasındaki kompleks ilişkiler sonucu ortaya çıkar. Her bireyde mikroorganizmalara cevap aynı düzeyde değildir. Eğer birey mikroorganizmaları kabul edip onlara karşı immün bir yanıt oluşturuyorsa artık *host* (konak) olarak kabul edilir. Bu bireylerde immün-enflamatuvar süreçler sonucu doku hasarı ortaya çıkar ve bu hastalık periodontitis olarak adlandırılır. Enflamatuvar değişiklikler sonucu yıkım dişetiyle sınırlı kaldığında bu hastalık gingivittir, periodontal ligament fiberlerinin yıkımı ve alveoler kemik rezorpsiyonu da dahil olduğunda periodontitise dönüşür. Tüm periodontitisler gingivitis ile başlar ancak gingivitis her zaman periodontitise dönüşmez.

1970-1980 yıllarında, dental plak periodontitisin tek sebebi olarak görülmekteydi. Ancak yetersiz oral hijyene sahip tüm bireylerde periodontitis görülmeyip, iyi oral hijyene sahip olup düzenli dental kontrol protokolüne uyan bazı bireylerde periodontitisin görülmesi ve ilerlemesi, periodontitisin tek sebebinin bakteriyel plak olmadığını göstergesi olmuştur. Loe ve arkadaşları Sri Lanka'lı çay işçileri ile yaptıkları çalışmada, hayatlarında hiç diş hekimine gitmemiş, hepsinin ağzında bol miktarda plak ve dıştaşı bulunan katılımcıları 3 gruba ayırmışlardır. Birinci grup, popülasyonun %8'ini teşkil eder ve hızlı ilerleyen periodontal hastalığa sahiptir, ikinci grup %81'lik grubu teşkil eder ve orta dereceli hızla ilerleyen periodontal hastalığa sahiptir, popülasyonun %11'ini teşkil eden üçüncü grup ise gingivitisin ötesinde bir periodontal yıkım göstermeyen gruptur. Bu çalışma, periodontal hastalığın ilerlemesinde bireysel farklılıkların önemini göstermektedir [35]. Periodontal hastalık oluşması için primer etken bakteriyel dental plaktır ancak; doku hasarının büyük kısmına

sebeup olan, bakteri ve ürünlerinin dokuya geçmesi gibi durumlara engel olmak üzere oluşturulan immün-enflamatuvar yanıtın kendisidir [36].

Dişeti klinik olarak sağlıklı ve enflamasyonsuz görünse de, mikroskobik düzeyde enflamasyon her zaman devam etmektedir. Bu, vücudun diğer tüm bölümlerinin aksine, ağızda sert bir dokunun (dişin) bir kısmının vücuda gömülü, bir kısmının dış ortama açık şekilde bulunması sebebiyle gerçekleşen bir durumdur. Biyofilme devamlı maruz kalma sonucu kronik düşük dereceli enflamasyon devamlı bulunur. Bu enflamasyon, sulkusa devamlı dişeti oluşu sıvısı akışına sebep olur. Nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar da dişeti boyunca akümülyasyon gösterirler. Klinik belirtiler görülmeden, enflamasyonun düşük dereceli devam etmesinde birçok doğal bağışıklık mekanizması ve yüzey özelliği önem taşır. Bu özellikler:

1. Bağlantı epiteli ve oluk epitelinin bariyer görevi görmesi
2. DOS'un yıkama etkisi
3. Oluk epiteli ve bağlantı epitelinin '*turn-over*' ı
4. Nötrofil ve makrofajların bakterileri fagosite etmek üzere dişeti oluşunda bulunması
5. DOS'ta antikorların bulunmasıdır.

Ancak plak akümülyasyonu arttığında, enflamasyon şiddetlenip gingivitise ait bulgular ortaya çıkabilir. Ancak ortaya çıkan bulguların şiddeti ve gingivitisin periodontitise dönüşüp dönüşmeyeceği noktasında, bireysel farklılıklar önemli rol oynar.

Gingivitis ve Periodontitisin Histopatolojisi

Gingivitis gelişimi klinik olarak da mikroskop altında da rahatlıkla gözlenebilen birtakım değişiklikler sonucu olur. Nötrofiller, makrofajlar, plazma hücreleri ve lenfositler gibi savunma hücreleri bağ dokusuna yoğun infiltrasyon gösterir ve yıkıcı enzimlerini ekstrasellüler ortama bırakırlar. Yıkıcı enzimlerin etkisiyle bağ dokusunun normal anatomisinde bozulma, kolajen yıkımı ve bağlantı epitelinin proliferasyonu meydana gelir. Vazodilatasyon ve sonucunda gerçekleşen vasküler permeabilite artışı, savunma hücrelerinin ve sıvının damar içinden dokulara geçişini hızlandırır. Bu süreç dokuların genişleyip eritemli ve ödemli görünmesine sebep olur. Bu değişiklikler, bakteriyel yük azaldığında veya oral hijyen geliştirildiğinde geri dönebilir.

Page ve Schroeder'in bu konuda kabul görmüş çalışmalarına göre, periodontal hastalıkta dokulardaki histolojik değişiklikler; başlangıç lezyonu, erken lezyon, yerleşmiş ve daha sonraki aşama da ilerlemiş lezyon olarak tanımlanmıştır [37]. İlk olarak başlangıç lezyonu, klinikte sağlıklı dokularda gözlenen histolojik değişiklikleri tanımlar. Ancak dokular klinik olarak sağlıklı olsa da histolojik olarak nötrofillerin baskın olduğu savunma hücrelerinin göçü söz konusudur. Erken lezyon, klinik olarak görünebilen gingivitis lezyonunun temsil ederken, yerleşmiş lezyon kronik gingivisteki histopatolojik değişiklikleri ifade eden lezyondur. İlerlemiş lezyon ise, ataşman kaybı ve kemik kaybının görüldüğü, gingivistiden periodontitise geçiş aşamasına ait histopatolojik tabloyu yansıtır. Gingivitis, sadece yatkın bireylerde periodontitise dönüşür. Sondalamada kanamanın sürekli görüldüğü bölgelerde, enflamasyonun görülmediği alanlara kıyasla %70 daha fazla ataşman kaybı görülmektedir [38].

Başlangıç Lezyonu: Plak bulunmayan ve mikroskobik düzeyde enflamasyon bulgusu göstermeyen bölgede, plak birikiminden 2-4 gün sonra görülen lezyondur. Ancak periodontal dokularda subgingival biyofilme devamlı maruz kalma sebebiyle enflamasyon sürekli olarak ve düşük dereceli görüldüğünden, bu lezyonda dişeti klinik olarak sağlıklı görünür. Histopatolojik olarak bu düşük dereceli enflamasyon, vasküler dilatasyon ve buna bağlı olarak gerçekleşen permeabilite artışı sonucunda; nötrofil ve monositlerin bağ dokusundan geçerek dişeti oluşuna göç etmesi ile karakterizedir [39]. E selektin gibi adezyon moleküllerinin artışı, nötrofillerin kapillerden bağ dokusuna geçişini artırır. Damarlardan sıvı geçişinin artışı, mikrosirkülasyonda hidroskopik basıncın artmasına sebep olur ve DOS akışında artış meydana gelir. Böylelikle bakteriyel ürünler seyreltilmiş olur ve yıkama etkisi ile planktonik bakteriler sulkustan uzaklaştırılabilir.

Erken lezyon: Hemen hemen 1 haftalık plak birikiminden sonra gelişen lezyondur. Gingivitisin öncül bulgularının görüldüğü dönemdeki histopatolojik değişiklikleri temsil eder. Kapillerlerin proliferasyonundan ve devam eden vazodilatasyondan dolayı dişeti kızarıktır. Artmış vasküler permeabilite DOS akışını artırır ve buna bağlı olarak ortama göç eden nötrofil miktarı artış gösterir. Bu aşamadaki baskın hücreler nötrofiller ve T lenfositlerdir [40]. Fibroblastlar, çoğunlukla apoptoza uğrayarak veya başka yollarla hücre ölümünü gerçekleştirerek infiltre olan lökositlere fiziksel olarak yer açar. Bağlantı epiteli ve oluk epitelinde kolajen yıkımı görülmeye başlar. Epitel, oluşan bağ dokusu yıkım alanlarına doğru proliferer olur [37]. Subgingival biyofilm, apikale doğru yer değiştirir ve temizlenmesi daha da zorlaşır. Erken lezyon düzenli bir plak kontrolü ile iyileşebilir veya daha fazla ilerleyebilir ya da bu aşamada ısrarcı olarak kalabilir.

Yerleşmiş lezyon: 14-21 günlük plak akümüasyonu sonucu görülen lezyondur. Klinik olarak kronik gingivitis tablosunda meydana gelen değişiklikleri yansıtır. Bu aşamada plazma hücreleri baskın olmak üzere enflamatuvar hücre istilası şiddetli şekilde devam eder ve bağ dokusundaki enflamasyon çok belirgin hale gelmiştir [41] [42]. Nötrofiller fagosite etmedikleri bakterileri öldürmek için lizozomal enzimlerini ortama salar ve doku yıkımına katkı sağlarlar. Nötrofiller aynı zamanda matris metalloproteinaz (MMP) kaynağıdır; MMP-8 (nötrofil kolajenaz) ve MMP-9 (gelatinaz B) salgılayarak kolajen fiber demetlerinin oluk tabanına göçünü kolaylaştırırlar. Bu aşamada oluk epiteli ve bağlantı epiteli, diş sıkıca bağlı olmayan cep epiteli formuna dönüşmüştür [43]. Cep epiteli üzerinde ülser alanlar bulunabilir. Plak etkin ve düzenli bir şekilde uzaklaştırılabilirse, meydana gelmiş olan tüm değişikliklerin tamamı geri dönebilmektedir.

İlerlemiş lezyon: Hastalığın gingivitisten periodontitise doğru geçişinde klinik olarak gözlenen değişikliklerin olduğu aşamadır. Gingivitisten periodontitise geçişte biyofilm miktarı, plağın kompozisyonu, konağın enflamasyona cevabı, lokal, sistemik, çevresel ve genetik risk faktörleri rol oynamaktadır. Bu aşamada kolajen yıkımı periodontal ligament ve alveoler kemiğe kadar uzanmıştır. Cep epitelinde nötrofiller, bağ dokusunda plazma hücreleri baskın haldedir. Bağlantı epiteli apikale doğru göç ederek epitel bariyerinin devamlılığını sağlamaya çalışır. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu başlar ve kemik bakterilerin etkilerinden uzaklaşmak apikale doğru rezorbe olur. Oluşan cep ile periodontal patojenler apikale; onlar için daha elverişli olan derin, korunaklı, ılık, nemli ve besinden zengin anaerobik çevreye göç eder. Cep içerisinde olsa da, bu bakteriler teknik olarak hala doku

dışında olduğundan immün sistem tarafından tamamen elimine edilemezler. Enflamatuvar yanıt sonucu doku hasarı devam eder ancak biyofilm de varlığını sürdürür. Periodontal ligamentteki kolajen fibriller bozunmaya, alveoler kemik rezorbsiyona ve bağlantı epiteli sağlam bariyeri korumak için apikale doğru göç etmeye devam ederek periodontal cebin derinleşmesine yol açar.

2.4. Enflamasyon

Enflamasyon fiziksel, kimyasal ya da biyolojik uyarılara karşı vücudun geliştirdiği yanıttır. Enflamasyon, vücudun bu uyarıların üstesinden gelebilmek için ortaya koyduğu çok önemli bir savunma mekanizmasıdır. Ancak, birçok kronik hastalıkla ilişkili olarak doku hasarına da neden olabildiği bilinmektedir [44]. İlk basamakta koruyucu olan bu mekanizma, uyarının devam etmesi durumunda dokuda yıkıma sebep olabilir.

Akut enflamasyonda ilk olarak kan akışında ve damar geçirgenliğinde artış görülür. Damar geçirgenliğindeki artış sonucu ortamda sıvı, plazma proteinleri, enflamatuvar hücreler ve sitokinlerin birikimi başlar. Lökositler marjinsasyon, yuvarlanma, adhezyon ve migrasyon göstererek damar dışına çıkar. Enflamasyonun ilk fazında en çok uyarılan ve ortamda en çok bulunan hücreler nötrofillerdir [45]. Nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller granüler; monosit ve lenfositler agranüler olup enflamasyonda rol alan lökositlerdir. Nötrofil, eozinofil, bazofil ve monosit-makrofajlar fagositoz yapabilirler. B lenfositler yüzeylerinde immunoglobulin taşırlar ve antijenle uyarıldıklarında plazma hücrelerine dönüşerek spesifik antikor üretebilirler [46]. T lenfositler ise hücresel bağışıklıkta rol alır. Akut enflamasyonun bulguları; kızarıklık, ısı artışı, şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybı olmak üzere 5 tanedir.

Kronik enflamasyon, oksidatif stresi uyarıp ve anti-oksidan tamir kapasitesini düşürerek ortamda serbest radikallerin birikmesine sebep olur [47]. Bu durum, yaşlanma başta olmak üzere diyabet, alzheimer, romatolojik hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalıkla ilişkilidir [48] [49].

Periodontal Dokularda Enflamatuvar Yanıt

Periodontal dokularda immün ve enflamatuvar yanıt, subgingival biyofilme uzun süreli maruziyet sonucunda meydana gelir. Bu süreç aslen koruyucu, birey yatkın ise belirgin bir doku hasarı oluşturur ve periodontitisin klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Enflamasyon, lokal enfeksiyonda sınırlandırıcı özellik göstererek koruyucu rol üstlenir [50]. Ancak enfeksiyon şiddetlendiğinde kemik yıkımında görev alan interlökin “IL-1, IL-6, IL-11, IL-17”, Tümör Nekroz Faktörü (TNF)- α , bradikinin, kallidin ve trombin gibi mediyatörler ortamda yoğunlaşarak osteoklastik aktiviteyi uyarırlar. “IL-4-10-12-13-18, interferon (IFN)- γ ve IFN- β gibi anti-enflamatuvar mediyatörler ise kemik rezorpsiyonunu inhibe edici etkilere sahiptirler [51]. Enflamasyonun kemik yıkımı üzerindeki bu düzenleyici etkilerinin yanı sıra, rezorbe olmuş kemiğin tamir kapasitesini azalttığı da bilinmektedir [52].

Yapılan çalışmalarda, periodontitis hastalarında, kontrol gruplarına kıyasla dişetinde yardımcı T hücreleri tip 17 (Th17) hücreleri daha fazla miktarda tespit edilmiştir [53] [54]. Th17 hücreleri, IL-17 sekresyonu ile karakterizedir ve “Transforme Edici Büyüme Faktörü - Beta (TGF- β)”, IL-1 β , IL-6 ve IL-23 ile kontrol edilen bir farklılaşma sürecine sahiptir [53]. IL-17 ve Th17 varlığı, periodontal hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur ve kemik yıkımında önemli role sahip oldukları düşünülmektedir [54].

Periodontal hastalıkta enflamatuvar süreçlerde rol oynayan önemli moleküller iki ana grupta incelenebilir: Subgingival mikrobiyaya kaynaklı olanlar (mikrobiyal virülans faktörleri gibi) ve konak kaynaklı olanlar. Doku yıkımının büyük çoğunluğunun konak kaynaklı moleküller tarafından meydana getirildiğini bilinmektedir.

2.5. Mikrobiyal Virülans Faktörleri

Subgingival biyofilm periodontal dokularda enflamatuvar yanıtı sebep olmaktadır. Periodontal patojenler direkt olarak doku hasarı yaratacak ürünler salgılamaktadır ancak periodontal doku hasarındaki asıl rolleri immün-enflamatuvar yanıtı aktive etmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Subgingival alanda kolonize olan bakteriler enflamasyonu devam ettirerek ortamda devamlı besin olmasını sağlamaktadır.

Lipopolisakkartiler (LPS): LPS, lipid ve polisakkarit komponenti içeren büyük moleküllerdir. Gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunurlar ve endotoksin olarak davranırlar. Doğal immün yanıtta önemli rol oynayan Toll Benzeri Reseptörler (TLR) tarafından tanınarak immün yanıtı güçlü olarak uyarırlar [55]. TLR-4, LPS'leri tanıdığı zaman CD14 ve MD-2'nin de dahil olduğu yüzey moleküllerini uyararak birçok enflamatuvar medyatörlerin salınmasına sebep olur ve immün sistem hücrelerinin farklılaşmasını sağlar. LPS, periodontal enflamatuvar cevabın başlaması ve devam etmesi için büyük önem taşımaktadır. *P.gingivalis*'e ait LPS'ler, hem TLR-2 hem TLR-4 tarafından tanınırlar, yani atipik bir özellik gösterirler [56].

Bakteriyel Enzim Ve Ürünler: Plak bakterileri amonyak, hidrojen sülfid, kısa zincirli karboksilik asitler ve kısa zincirli yağ asitleri gibi birçok metabolik atık oluşturarak doku hasarına direkt olarak katkıda bulunabildikleri gibi, konağa ait kolajen, elastin ve fibronektin gibi yapısal proteinleri sindirebilen proteaz enzimleri salgılayarak da etki gösterebilirler[57] [58]. Proteazlar proteinlerin sindiriminden sonra açığa çıkan peptitler aracılığıyla bakterilere besin sağlar, doku cevabını ve devamlılığını bozar, dokulara mikrobiyal invazyonu kolaylaştırır. *P.gingivalis*'in virülansında büyük önem taşıyan gingipainler, sistein proteazlar grubundadır.

Mikrobiyal İnvazyon: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.a)* ve *P.gingivalis* gibi periodontal patojenlerin bağ dokusu dahil periodontal dokulara invazyon yeteneklerine sahip oldukları bilinmektedir [59] [60]. *F.nucleatum* oral epitele invaze olabilir ve normal şartlarda invazyon gösteremeyen başka mikroorganizmalarla koagregasyon göstererek onları da taşıyabilir [61].

Fimbria: Tutunmayı kolaylaştırmak amacıyla hücrenin dışında uzantılar biçiminde gözlemlenen yapılar fimbria olarak isimlendirilir. Bazı bakteri türlerine, özellikle *P.gingivalis*'e ait fimbrialar periodontitis patogenezinde önemli rol oynar. *P.gingivalis*'in fimbriaları İnterlökin-6 (IL-6) salınımını artırır, fimbriaların yapısal komponenti olan fimbrilin (FimA) ise dişeti epitel hücrelerinde TLR-2 yoluyla nuklear faktör (NF) ve IL-8'i aktive eder [62]. FimA, monositleri de uyararak IL-6, IL-8 ve TNF- α salınmasına sebep olur. Öte yandan *P.gingivalis*'in fimbriaları, IL-12 ile ilişkili *Natural Killer* (NK) aktivasyonunu inhibe ederek *P.gingivalis* ile enfekte olan hücrelerin öldürülmesini inhibe eder ve virülansı artırır [63]. Görüldüğü gibi bakteriyel fimbrialar periodonsiyumdaki immün yanıtı hem stimüle hem de modifiye edebilir.

Bakteriyel Deoksiribonükleik Asit (DNA) ve Ekstrasellüler DNA: Bakteriyel DNA, immün hücreleri TLR-9 aracılığıyla stümüle eder. Ekstrasellüler DNA (eDNA) ise özellikle periodontitis gibi kronik hastalıklarla ilişkili biyofilmlerde yaygın olarak bulunur. Son yıllarda eDNA'nın biyofilm oluşumu, devamlılığı, genetik değişimi, besin depolama ve antimikrobiyal ajanlardan korunma hususlarında önemli rolleri olduğu netlik kazanmaktadır [64].

2.6. Konağa Ait Enflamatuvar Medyatörler

Periodontal hastalıkta doku hasarının büyük kısmını konak yanıtı meydana getirmektedir. Periodontitiste doku cevabını yöneten anahtar medyatörler sitokinler, prostaglandinler (PG) ve MMP'lerdir.

Sitokinler: Hücrelerarası iletişimde rol oynayan, otokrin ve parakrin etkilere sahip, düşük konsantrasyonlarda bile etkili olabilen çözülebilir proteinlerdir. Enflamasyonda çok önemli yere sahip olan sitokinler, periodontal hastalıkta da anahtar rollere sahiptir [65]. Hedef hücrelerdeki reseptörlere bağlanıp hücre içi sinyal kaskadı oluşturarak gen regülasyonunu değiştirir ve fenotipik değişikliklere yol açarlar [66]. Sitokinler, immün sistem hücreleri (nötrofiller, makrofajlar, lenfositler vb.) ve periodontal doku hücreleri (epitel hücreler, fibroblastlar vb.) tarafından üretilirler. İmmün yanıtı başlatabilir, yayılmasını sağlayabilir veya şiddetlendirebilir.

Prostaglandinler: Lipid yapıdaki araşidonik asit metabolitleridir. Araşidonik asit, birçok hücrenin membranında bulunan çoklu doymamış yağ asididir. Siklooksijenaz (COX)-1 ve COX-2 tarafından metabolize edilerek PG'ler, tromboksanlar ve prostasiklinlere dönüşür. PG'ler, özellikle PGE₂, enflamasyonda çok önemli role sahiptir: vazodilatasyonu artırır, birçok hücreden fazla miktarda sitokin salınmasına yol açar, MMP salınımını indükler ve osteoklastik aktiviteyi artırır.

Matriks Metalloproteinazlar: Kolajen, elastin ve gelatin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini degrade eden proteolitik enzim ailesidir. Nötrofiller, makrofajlar, osteoblastlar ve epitel hücreler gibi birçok hücre tipi tarafından üretilirler. MMP-8 ve MMP-9 nötrofiller tarafından üretilen matriks metalloproteinazlardır ve periodontal doku yıkımında önemli role sahiptirler. MMP'ler, tetrasiklinler ve proteinaz inhibitörleri tarafından inhibe edilebilirler.

2.7. Periodontal Mikrobiyoloji

Bakteri plağı, periodontal hastalıkların birincil etiyolojik faktörü olduğundan, oluşumunun, yapısının ve biyolojisinin tam olarak anlaşılması, hastalığı kontrol etme veya hastalıkla mücadele etme çabalarımız için esastır [67].

Harald Löe ve çalışma arkadaşlarının 1965'te yayınlanan çalışması, insanlarda dental plak ile deneysel gingivitis arasındaki nedensel ilişkiyi doğrulamıştır [27]. Klinik olarak belirgin gingivitisin ağız hijyeni bırakılmasından sonraki 7 ila 21 gün içinde geliştiğini ve ağız hijyeninin yeniden sağlanmasından sonra 7 ila 10 gün içinde dişeti sağlığının yeniden sağlandığını bulmuşlardır[27]. Ayrıca, periodontal sağlıkta ağırlıklı olarak görülen gram-pozitif ve kokoid formların periodontal hastalıkta yerini çoğunlukla gram-negatif rodalara ve hareketli spiroketlere bıraktığını göstermişlerdir [68].

2.7.1. Plağın Yapısı ve Kompozisyonu

Genel olarak, Gram-pozitif ve fakültatif organizmalar periodontal sağlıkla ilişkilidir ve yararlı türler olarak kabul edilirler. Gram-negatif ve anaerobik bakteriler ise genellikle hastalıkla ilişkilidir[69].

Biyofilm

Dental plak bir biyofilmdir. Biyofilm, bakterilerin mikrokoloniler oluşturduğu, glikoproteinler ve ekstrasellüler polisakkaritlerden oluşan koruyucu bir matriks ile çevrelenen bir ekosistemdir. Matriks, plak mikroorganizmalarını koruyan özel bir ortamda çevreler [69] Bu sayede plak biyofilmindeki bakteriler, plak dışında bulunan bakterilere göre antimikrobiyallere 1000-1500 kat daha dirençlidir [70].

Biyofilm, besinlerin girişini ve atık ürünlerin veya metabolitlerin çıkışını sağlayan dolaşım kanalları içerir. Çünkü; difüzyon, yoğun organizma popülasyonunun beslenme ve solunum ihtiyaçlarını karşılamak için yetersiz kalmaktadır [70] [71]. Biyofilm bakterilerinin ayrıca *quorum sensing* (çevreyi algılama sistemi) adı verilen bir iletişim aracı vardır. Bakteri topluluğu bu sayede gen

değişiklikleri yapabilmektedirler. Örneğin motilite veya virülansta koordineli tepkiler sağlama imkanı sağlamaktadır [69].

Biyofilm içinde, çeşitli kimyasalların ve metabolitlerin pH'ı ve konsantrasyonları bakımından farklılık gösteren mikro-ortamlar bulunmaktadır [69]. Bu varyasyonlar, çeşitli metabolik ihtiyaçları olan farklı türlerin ekosistem içindeki farklı mikro-ortamlarda gelişmesini sağlayarak bakteri popülasyonu arasında daha fazla çeşitliliği sağlamaktadır [69]. Bu çeşitlilik, dental plağın neden olduğu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırır ve enfeksiyondan sorumlu olması muhtemel belirli organizmaları tayin etmeyi zorlaştırır.

Dental plağın klinik olarak önemli bir özelliği, yıkama veya püskürtme ile dişten uzaklaştırılamamasıdır. Bu özelliği onu ağız boşluğunda bulunan ve nispeten daha az bakteri içeren, daha az organize olan *materia alba*' dan üstün hale getirir. *Materia alba* herhangi bir yüzeye fiziksel olarak yapışmaz ve bu nedenle yıkama veya sprey ile uzaklaştırılabilir [69].

Uzun süre uzaklaştırılmayan dental plak, zamanla kalsifikasyona uğrayarak çıkarılması daha zor olan diş taşına dönüşür. Diş taşının plak tutulumunu artırıcı özelliği vardır ve periodontal hastalıkta ikincil etiyolojik faktör olarak sınıflandırılır. Yüzeyinde genellikle kalsifiye olmayan bir plak tabakası bulunur [69].

2.7.2. Plak Hipotezleri

Nonspesifik Plak Hipotezi

1950’li yıllarda periodontal hastalıkların sebebi olarak, biriken plak miktarı ve yaşla azalan konak direncinin sonucu olarak görülmüştür [72]. Bu konsepti destekleyen “nonspesifik plak hipotezi”ne göre, plak birikiminin miktarı plaktaki zararlı ürün miktarıyla doğru orantılıdır [73]. Az miktarda plak az miktarda zararlı ürün içerir ve konak tarafından daha kolay zararsız hale getirilir. Ancak klinik gözlemler, bu teoriyle çelişmiştir. Örneğin yüklü miktarda plak ve dıştaşı bulunan bazı hastalarda sadece gingivitis gelişmesi ve periodontitis oluşmaması ya da aynı hastada bir bölgede ileri periodontal lezyon görülürken komşu bölgesinde yıkım görülmemesi gibi durumlar, plağın her zaman ve her bölgede aynı patojenitede olmadığını düşündürmüştür. Bu sebeple bu teori yerini spesifik plak hipotezine bırakmıştır.

Spesifik Plak Hipotezi

Plağın patojenitesinin bazı özel bakteri türlerini içerip içermediğine ve bu türlerin miktarına bağlı olduğunu savunan hipotezdir [74]. 1960’lı yılların başlarında klinik örnek toplama ve laboratuvar tekniklerinin gelişmesi sonucu sağlıklı ve hastalıklı periodontal dokularda farklı tip mikroorganizmaların tespit edilmesi, bazı spesifik tip patojenlerin konakta periodontal yıkıma sebep olduklarını düşündürmüştür [75]. Bu hipotezin kabul edilmesi, *A. actinimycetemcomitans*’ın lokalize agresif periodontitiste tespit edilmesi ile gerçekleşmiştir. Mikroorganizmaların tespit edilmesi için moleküler teknikler geliştikçe, aynı anda birçok mikroorganizmanın analizi yapılmaya başlanmıştır. Socransky tarafından “kırmızı kompleks” bakterileri (“*P. gingivalis*, *T.forsythia*, ve *T.denticola*”) ile periodontal hastalık arasındaki ilişki, 13.000 plak numunesinde 40 değişik bakterinin incelenmesi sonucu tespit edilmiştir [76]. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar, spesifik bakteri türlerinin varlığının periodontal hastalıkla korelasyon veya neden-sonuç ilişkisi göstermediğini, periodontal patojen olarak tanımlanan türlerin ise hastalık yokluğunda da kolonize olabildiğini göstermektedir.

Ekolojik Plak Hipotezi

1990’lı yıllarda, Marsh ve arkadaşları plağın periodontal hastalığındaki rolüyle ilgili mevcut teorileri de göz önünde bulundurarak “ekolojik plak hipotezi”ni geliştirmiştir [77]. Bu teoriye göre hem toplam plak miktarı, hem de spesifik mikrobiyal içerik sağlığın hastalığa dönmesine sebep olur. Sağlıkla ilişkili plak mikrobiyotası nispeten stabildir ve bu dinamik denge durumu “*homeostasis*”

olarak isimlendirilir [21]. Konak, düşük dereceli enflamasyon ve DOS akışı ile subgingival plağı kontrol edebilir ancak konağına bağılı veya çevresel bazı faktörlerin değışmesi ile bu denge bozulabilir. Konağın durumundaki değışiklikler, plaktaki mikrobiyal popülasyonda bir değışikliğe sebep olabilir ve bu değışimlerin sonucu olarak, faydalı türler sayıca azalıp patojen türler artış gösterebilir. Mikrobiyal çevredeki bu değışiklik, “disbiyozis” olarak adlandırılır ve periodontitis gibi kronik bir hastalığın ortaya çıkmasına sebep olabilir [78] [79]. Disbiyozis hipotezi, hastalıkla ilişkili mikroorganizmaların sağılıkta da oral mikrobiyotanın küçük bir komponenti olduğı bilgisi ile paraleldir. Bu hipotez, periodontal hastalığın tedavisinde etiyolojik uyarınları elimine etmenin *homeostazisi* yeniden sağılayabileceğini ve bunun sadece spesifik mikroorganizmaları hedef almaktan daha efektif bir çözüm olabileceğini öne sürer.

Burada tartışılan bir diğerk kavram olan “*Keystone* patojen hipotezi”; belirli bazı patojenlerin, düşük miktarlarda bile normalde zararsız bir mikrobiyotayı disbiyotik hale getirebileceğini ve enflamatuvar hastalığa sebep olabileceğini savunur [78]. Patojen bakterilere sahip olmayan fareler düşük miktarda bile olsa *P.gingivalis*’e maruz bırakıldıklarında periodontal kemik kaybı meydana gelmiştir; ancak C3a ve C5a komplement reseptör defektli fareler ve *germ-free* fareler *P.gingivalis*’e maruz kaldıklarında hastalık meydana gelmemiştir [80]. Bu bilgiler *P.gingivalis*’in konağın immün sistemini etkilediğı ve dental plağın mikrobiyal kompozisyonunu yıkıma sebep olacak yönde değıştirdiğini göstermektedir. Bu veriler, *P.gingivalis*’in düşük miktarlarda bile hastalık gelişmesinde önemli bir yere sahip olması nedeniyle bir *keystone* (temel taş) patojen olarak isimlendirilmesine sebep olmaktadır. Temel taş patojenler ve mikrobiyotanın diğerk türleri arasındaki iletişim daha patojenik bir mikrobiyota ve disbiyotik komünite oluşmasına sebep olur. Bu değışiklikler, *P.gingivalis* ve *A.actinomycescomitans* gibi patojen mikroorganizmaların, streptokok türleri gibi patojen olmayan mikroorganizmalarla “polimikrobiyal sinerji”si sonucu oluşur.

A.actinomycescomitans, *P.gingivalis*, *P.intermedia* ve spiroketlerin dişeti hastalıklarıyla ilişkili olduğı bilinen bir gerçektir; ancak kompleks mikrobiyota yokluğunda periodontal hastalık gelişmemektedir.

2.7.3. Periodontopatojenler

***Porphyromonas gingivalis*'in Periodontitis Patogenezindeki Yeri**

Zorunlu anaerob, asakkarolitik, Gram negatif, spor formu olmayan, hareketsiz, kanlı agarda kahverengiden başlayıp siyaha doğru giden renkte koloni kuran, kokobasil formu bir mikroorganizmadır [36, 81]. Genellikle hareketsiz çomaklardır; fakat pleomorfik olarak da gözlenebilir. *P.gingivalis*, karbonhidrat fermentasyonu yapamaz ve çoğalması ortamdaki şeker varlığından bağımsızdır. *P.gingivalis*'in esas yerleşim bölgesi subgingival alandır. İnsanda ve ratlarda periodontal yıkımdan sorumlu tutuldukları için periodontopatojen olarak nitelendirilirler [82].

Tüm periodontopatojenler arasında *P.gingivalis*, periodontal enflamasyon ve hastalık patogenezinde kilit rollere sahip olanlardan biridir [78]. Eski sınıflamaya göre kronik periodontitisli olan hastalara ait subgingival plak örneklerinde %85,75 oranında, sağlıklı bölgelerde ise çok düşük miktarlarda bulunmuştur [83, 84]. Biyofilmdeki diğer patojenlerle ilişki kurar, dişetine penetre olur, enflamasyonu indükleyerek direkt ya da indirekt olarak doku yıkımına sebep olur [78].

P.gingivalis, biyofilm gelişiminde geç kolonize olan türler arasındadır [85]. Kendisinden önce kolonize olan türler dahil tüm biyofilmi etkileyecek özelliklere sahiptir. Düşük miktarlarda bile, biyofilmin yapısını değiştirerek, konağın cevabını bozarak veya toplam bakteri yükünü arttırarak biyofilmin virülansını arttırır [16].

Biyofilm yapısında değişiklik yaptığı ve total bakteri yükünü arttırdığı hayvan modellerinde de gösterilmiştir [16] [86]. Bakteriler arası etkileşimleri sonucu disbiyotik ortam gelişmesine sebep olmakta ve bu özellikleriyle temel taş (*keystone*) patojen olarak isimlendirilmektedir. Streptokoklar gibi biyofilmdeki aksesuar patojenler de *quorum sensing*, hücre yüzeylerinde adezyon, koagregasyon ve metabolik işbirliği gibi yollarla *P.gingivalis* ile etkileşime girerek onun patojenitesini arttırmaktadır [87].

Virülans faktörleri olarak birkaç önemli unsuru bulunmaktadır. Bunlar; fimbria (pili), kapsül, tripsin-benzeri enzim, sistein-benzeri proteinaz (gingipain), endotoksin (lipopolisakkarit) ve enzimler ('kolajenaz, fibrinolizin, fosfolipaz A, fosfataz, H₂S, NH₃, yağ asidi') sıralanabilir.

Bu patojenin esas yüzey antijenlerinden önemli bir tanesi olan kapsül, polisakkarit K antijenlerinin antijenitesine bakılarak 6 farklı kapsül serotipi (K1-6) sayılabilmektedir. K antijen

negatif (K- neg) serotipinde ise antijenitesi bulunmaktadır[88]. Altı tip K antijen serotipinin tamamı kronik periodontitis vakalarının antiserumunda izole edilmiş fakat IgG'lerden sadece IgG2 izole edilmiştir. K1, K2, K6 serotipleri hastalıklar durumlarında daha sık izole edilmiştir. *P.gingivalis*'in sahip olduğu kapsül kök yüzeyine periodontal ligament fibroblastlarının ataşmanını engellemektedir [89].

P.gingivalis'in sahip olduğu lipopolisakkarit, bireyde konak immün yanıtı oluşturan mühim bir antijendir. Periodontitisli hastaların periodontal dokularından izole edilen IL-6 miktarının, sağlıklı kişilerdekilere göre daha fazla bulunduğu bildirilmiştir [90]. *P.gingivalis*'in lipopolisakkarit ve nikotin bileşimi fibroblastlarda IL-6 - 8'in salınımında görevdeş bir etki yarattığı tespit edilmiştir [91]. *P.gingivalis*'in lipopolisakkaritinin makrofajlardan "nitrik oksit, TNF- α , PGE₂ ve IL-1" in salınımını indüklediği bulunmuştur [92]. *P.gingivalis* lipopolisakkaritleri karşılaştığı nötrofillerden proenflamatuvar IL-8'in sekresyonunu da arttırmaktadır [93]. *P.gingivalis* lipopolisakkaritleri ile dentritik hücrelerden IL-1E, PGE₂, IL-10 ve IL- 12'nin salınımına da neden olmaktadır [94]. *P.gingivalis* lipopolisakkariti, miyeloid, miyeloid olmayan hücrelerinin kullandığı, başka hücre reseptörlerinden sitokinlerin salınımını gerçekleştiren konak immün yanıtının bozulmasına sebep olarak hastalığın ilerlemesine sebep olmaktadır [94]. Lipopolisakkaritin yüksek miktarda salınımı, osteoklastların IL-1 ve TNF- α 'yı uyarması ile kemikte rezorpsiyonunu provoke etmektedir [95]. Aynı zamanda B hücrelerinin Ig yapımını azaltıp, T hücrelerinin apoptozisini indükleyerek ve dalak, lenf nodları ve timustaki lenfositleri inaktif hale getirmektedir [96].

P.gingivalis'in fimbriyası, kronik ve agresif periodontitis vakalarında elde edilen "serum immünoglobulin-A (IgA) ve serum immünoglobulin-G (IgG)" (daha çok IgG3) değerlerinin yüksek çıkması antikor yanıtından sorumlu tutulmaktadır. Beş farklı *P.gingivalis* fimbria tipi (tip I-V) bulunmaktadır [97]. Tip I fimbria fibroblastlar ve oral epitel hücrelere aderens ve invazyondan sorumlu tutulmaktadır [97]. Fimbrianın epitel hücre yüzeyindeki sitokeratine bağlanmasının *P.gingivalis*'in oral mukozada yerleşmesi için önemli olabileceği bilinmektedir [98]. Fimbria adezin moleküllerinin ("ICAM-1, VCAM-1, P- ve E- selektin") salınımını artırır, lökositler toplanır ve enflamatuvar yanıt gelişir [81]. Fimbria aynı zamanda "IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , nötrofil kemotaktik faktör, makrofaj ve fibroblastlardan MCP-1 ve Poli Morf Nüveli Lökositler (PMNL)'lerden TNF- α , IL-6 ve IL-8" salınımını artırmaktadır [99]. Fimbrianın" IL-1 ve granülosit makrofaj koloni stimüle

eden faktör (GM-CSF)’’ sekresyonunun osteoklastların aktifleşmesi sonucu kemik rezorpsiyonuna yol açtığı gösterilmiştir [100].

P. gingivalis’in ‘gingipain’ denen ‘sistein-benzeri proteinaza’ sahiptir. Bu element konak proteinlerinin dentürasyonu ile immün yanıtı bozabilmektedir [101]. Gingipain lisine-spesifik sistein proteinazdan ve arjinine-spesifik sistein proteinaz oluşmaktadır. Yüksek antijenik özellikteki gingipain bileşimi kronik periodontitisli vakaların % 92’sinde serum IgG antikoru bulunmaktadır [102]. Gingipain, laminin ve tip III-IV-V kolajen, fibrinojen, fibronektinin yıkımından da sorumlu tutulmaktadır [101].

P.gingivalis proteinazları proenflamatuvar mediyatörleri radikinin ve trombinin kontrolsüz salınımına sebep olan koagülasyon/fibrinolizis ve kallikrein/kinin yollarını aktif hale getirmektedir [101]. Aynı zamanda yüzeyde bulunan reseptörleri parçalayarak nötrofillerin fagositoz ve kimyasal göçünü de engellemektedir [101]. Monositlerin yüzeyinde bulunan CD14, trombositlerin agregasyonunu neden olan proteinaz aktivasyon reseptörlerini (PARS) ve IL-6 salınımını aktive etmektedir. Konak immün yanıtta görevli Ig G-A-M-D ve E’ nin parçalanmasına sebep olmaktadır [101]. Bu proteinazların dişeti fibroblastları ve epitel hücrelerinin hücre ölümünü tetiklediği de bildirilmiştir [103].

P.gingivalis ile metabolik işbirliği yapan bir diğer bakteri de onun gibi subgingival biyofilmin bir parçası olan *T.denticola*’dır. *P.gingivalis*, isobutirik asit metaboliti açığa çıkarırken *T.denticola* süksinik asit açığa çıkarır ve her iki mikroorganizma, diğeri tarafından açığa çıkarılan metabolik artığı kullanır (106). *T.denticola*, *P.gingivalis* tarafından gerçekleştirilen peptit hidrolizini stimule ederek kendisi için majör karbon kaynağı olan glisinini üretimini artırır [104]. Ek olarak, *P.gingivalis*’in epitel hücreleri ve kendisine metabolit sağladığı bilinen *Streptococcus gordonii*’ye bağlanmasını kolaylaştıran HagA ve gingipainlerin salınımını artırır [104].

***Prevotella intermedia*'nın Periodontitis Patogenezindeki Yeri**

Öncesinde *Bacteroides intermedius* olarak bilinen, günümüz sınıflandırmasında *Prevotella intermedia* olarak isimlendirilen bu bakteri, anaerob, asakkarolitik, Gram negatif, spor formu olmayan, hareketsiz, basil formunda bir mikroorganizmadır [105]. Kanlı agarda bejden siyaha doğru giden renkte koloni oluşturmaktadırlar [105]. Zorunlu anaerobtur ve maltoz, glikoz, sükröz, dekstrini fermente edebilirler [105]. Birincil habitatı dişeti olduğudur ve periodontal ceplerde gebellikle izole edilmektedir [105].

Bu patojenin virülans faktörleri fimbria, endotoksin ve enzimlerdir. Fimbriasının invazyonda önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Endotoksininin fibroblastlardan IL-1 β ve IL-6 sekresyonunu provoke ederek kemik rezorpsiyonunu artırdığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir [105]. *P.intermedia*'nın endotoksininin makrofaj ve monositler üzerinden PG üretimini indüklediği de bildirilmiştir.

P.intermedia jelatinaz, fosfolipaz A ve lipaz enzimleri vasıtasıyla epitel hücre bütünlüğünü dağıtarak doku içine invaze olabilmektedir [36].

***Tannerella forsythia*'nın Periodontitis Patogenezindeki Yeri**

Öncesinde *Bacteroides forsythus* olarak tanınmış, şuanda *Tannerella forsythia* diye anılan anaerobik, Gram negatif ve fusiform şekilli mikroorganizmalardır [105, 106]. Hücre şekli olarak santral şişlik gösterebilirler. Özel bir hücre duvarı yapıları vardır ve hareket yetenekleri yoktur. Yavaş çoğalırlar ve üremeleri için N-acetyl- muramic asit gerekmektedir [107]. *T.forsythia* dişeti hastalıkları için mühim bir organizmadır.

Bu patojenin virülans faktörleri "BspA proteini (*Boiling Stable Protein*), kapsül, tripsin-benzeri proteinaz, endotoksin (lipopolisakkarit), apoptotizisi indükleyen faktör ve betalaktam enzimi" olarak sıralanabilir [105]. Sahip olduğu kapsül onu PMNL fagositozundan korumakta ve epitel hücrelerine invazyonunda önemli rol oynamaktadır [106].

Lipid A kısmını içermediği için endotoksini olmasına rağmen biyolojik olarak etkisizdir [106]. Çeşitli çalışmalar *T.forsythia*'nın hücre yüzeyinde TLRs üretebildiğini göstermektedir. Tripsin-

benzeri proteinaz *T.forsythia*'nın eritrosit hücrelerine, PMNL ve fibroblastlara tutunmasında mühim bir görev almaktadır [108]. *T.forsythia* sahip olduğu protein ile membran porlarının formasyonu ile lenfositlerde apoptozisi stimüle edebilmektedir. *T.forsythia*'nın esas büyük yüzey antijeni BspA'dır. BspA, fibrinojen ve fibronektini inhibe edebilmektedir [109]. Mononükleer hücrelerden proenflamatuvar sitokin salınımını stimüle edebilmektedir [110]. *T.forsythia* β -laktamaz enzimi ile betalaktam türü antibiyotiklere direnç geliştirebilmektedir [105].

T.forsythia, çoğunlukla aktif periodontitis vakalarından *P.gingivalis* ile beraber izole edilir. Üremesi için gerekli olan ürünlerin eldesinin güçlüğü ve çoğaltılmasının zor olması sebebiyle kemik ve doku yıkımındaki rolü tam olarak ortaya konulamamıştır.

T.forsythia, periodontitisli bireylerin subgingival plak örneklerinde sağlıklılarından daha fazla bulunmaktadır ve sondalama kanaması pozitif olan alanlarda daha büyük miktarda bulunduğu da bilinmektedir. Bu da bu patojenin hastalık aktif dönemi ile ilişkisini göstermektedir [111].

T. forsythia, çocuklarda ve yetişkinlerde özellikle periodontitis vakalarında subgingival plaklarında bulunmaktadır. Bu bakterinin %60 oranında aileden çocuğa geçiş yaptığı son çalışmalarda gösterilmiş ve bu oran diğer bakterilere göre daha yüksek bulunmuştur [112].

Peptidaz aktivitesi ile Benzoyl-DL Arginin-Naphthylamid (BANA)'i parçalayabilen *T.forsythia*, bu özelliği ile periodontal doku yıkımına yol açabilmektedir [113]. Asakkarolitik olmasına rağmen, çeşitli glukozidazları üretebilmektedirler. Periodontitis vakalarında ağırlıklı bu bakterinin olması periodontal doku glukozidazında artışı tetiklemektedir [114]. Proteoglikanlar periodonsiyumda fazlaca bulunur ve glukozidaz aktivitesinde önemli bir substrat görevi üstlenirler. Proteoglikanlar ve onların yıkım ürünleri oral mikrobiyal ajanlarca substrat olarak kullanılır [115]. Lipoproteinler dişeti fibroblastlarını etkileyerek TNF- α ve IL-6 sekresyonuna yol açarlar. Önemli bir proenflamatuvar ajan olan IL-6 kemik yıkımına yol açar [116], *T. forsythia* tripsin benzeri enzim ve sialidaz sekresyonu ile konak hücreye saldırır [117].

Hücre zarında konak hücre immün sistemini baskılayan S-layer bölgesi bulunmaktadır [118]. *T.forsythia*, *T.denticola* ve *P.gingivalis* periodontopatojen mikroorganizmaların en önemlilerini

grubunu oluşturmaktadır. Sitotoksik aktivitesi sayesinde de olarak periodontitisin ilerlemesine yol açmaktadır [119].

***Treponema Denticola*'nın Periodontitis Patogenezindeki Yeri**

Anaerobik, hareketli, Gram negatif, asakkarolitik, spiral şekilli bir spiroket olan bu patojenin virülans faktörleri flagellum (kamçı), endotoksin (lipopolisakkarit), proteinaz enzimleri ve major kılıf proteini (Msp) olarak sıralanabilir [105].

Sahip olduğu kamçısı ile DOS'ta hareket yeteneği ve epitel ve bağ dokusuna penetrasyon yeteneği kazanmaktadır. [120]. Konak hücre yüzeyine tutunma yeteneğini ise flagellar filamentlerin fibronektine bağlanması ile kazandığı bilinmektedir [121]. Dış zarının yapısı Gram negatif bakterilere benzemesine rağmen, dış membrandaki lipid bileşimi Gram pozitif bakterilere benzemektedir. Dış membran lipidi murin makrofajlarından "IL-1, TNF- α ve Nitrik oksit" sekresyonunu indüklediği belirtilmiştir [122]. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmada *T.denticola*'nın dış membran lipidlerinin kemik yıkımını stimüle ettiği gösterilmiştir [123].

T.denticola'nın major kılıf proteini epitel hücrelerine, fibrinojen, fibronektin ve laminin vasıtasıyla konak hücre yüzeyine bağlanmasında işe yaramaktadır. Bu protein epitel hücreleri ve eritrositlere karşı toksiktir [124]. Ayrıca PMNL'lerin degranülasyonunu harekete geçirmesi ve MM8-9, kollejenaz ve jelatinazın sekresyonunu uyararak enflamatuvar yanıtı arttırmaktadır [125]. Msp aynı zamanda *T.denticola*'nın dişeti fibroblastlarına adezyonunda mühim bir görev üstlenmektedir [126].

T.denticola'nın hücre yüzeyinde bulunan dentilsin veya trepolisin *T.denticola*'nın en iyi bilinen proteinazıdır. Dentilsinin in vitro olarak tip IV kolajen, fibrinojen, serum albumin, transferrin, jelatin, laminin, IgG ve IgA'yı hidrolize edebilmektedir [127]. Dentilsinin epitel hücrelerine bağlanarak bu hücrelerin apoptozislerine yol açmaktadır [128]. *T.denticola*'nın hücre yüzeyinde insan serum albumininin parçalanmasında mühim bir görevi olan tripsin benzeri proteinaz bulunmaktadır [129]. *T.denticola*'nın demir alışverişinde önemli görev üstlenen sistalsin isimli antijenik proteini, eritrositlerin aglütinasyonu ve lizisine neden olarak hemoglobinin oksidasyon ve sülfürasyonuna yol açmaktadır [130].

2.8. Gebelik

Anne adaylarında gebelik döneminde önemli fizyolojik ve hormonal değişiklikler meydana gelir. Sistemdeki tüm fonksiyonlar bu yeni duruma adapte olmak üzere değişime uğrar. Gebelikte de diğer durumlarda olduğu gibi vücut fonksiyonlarının düzenlenmesindeki hormonların kontrolü hipotalamus endokrin bezi tarafından yürütülür. Vücudun açlık, susuzluk, libido, uyku düzeni ve endokrin fonksiyonları gibi fonksiyonları hipotalamus tarafından organize edilmektedir. Hipotalamus Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) salgılayarak beyindeki bir diğer düzenleyici görevini üstelenen hipofizin, gonadotropinleri yani Follikül Stimüle edici Hormon (FSH) ve eser miktarda da Lüteinize edici Hormonları (LH) sekresyonuna sebebiyet verir. Hipofizden tarafından salınan FSH ve LH kan dolaşımı ile overe ulaşarak follikülün matürasyonuna sebep olurlar. Matürasyon aşamasındaki bu folikülden de östrojen salgılanır. Folikül hemen hemen ilk haftadan sonra östrojen salgılamayı artırarak endometriyumu kalınlaştırır. Östrojen seviyesi kanda belirli seviyeye geldiğinde hipotalamo-hipofizer kısımdan LH salınır. Bu hormondaki artış folikülü çatlatır, ovum dışarı çıkar, ve bu da “ovulasyon” olarak isimlendirilir.

Döllenme ve gebelik gerçekleşirse, 120 gün içerisinde korpus luteum'a gereksinim duyulur, bu aşamda sarı cisim progesteron üretemezse uterusun gebeliğe uygunluğu bozulur ve düşük ile sonuçlanır. İlk 120 gün geçince fetüs progesteron salınımı yapmaya başlar. Korpus luteumdan gebeliğin başlaması ile östrojen ve progesteron sekresyonu artarak devam eder. Plasenta adeta endokrin salgılayan bir organa dönüşerek östrojen ve progesteron salımına destekte bulunur. Gebelik sırasında plazma progesteron düzeyi normal progesteron seviyesinin yaklaşık 10 katına ulaşır. Östrojen seviyeleri de 30 katına kadar çıkabilir. Östrojenin temel fonksiyonu, sekonder kadın cinsiyet özelliklerini sağlayan hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını sağlamaktır [131].

Gebelikte progesteronun görevi,, meme bezlerini laktasyona , uterusu gebeliğe hazırlamaktadır. Gebelik meydana gelmediği zaman testisler, overler dahil tüm hormon salgılayan bezlerden ve sarı cisimden salgılanırken; gebelik esnasında 7- 8. haftaya kadar sarı cisimden ve gebeliğin sonuna kadar da plasentadan salınmaktadır. Sarı cisim hormon üretimine destek olmaya başlayınca, kandaki hormon seviyeleri daha yüksek bir ivme kazanır [131].

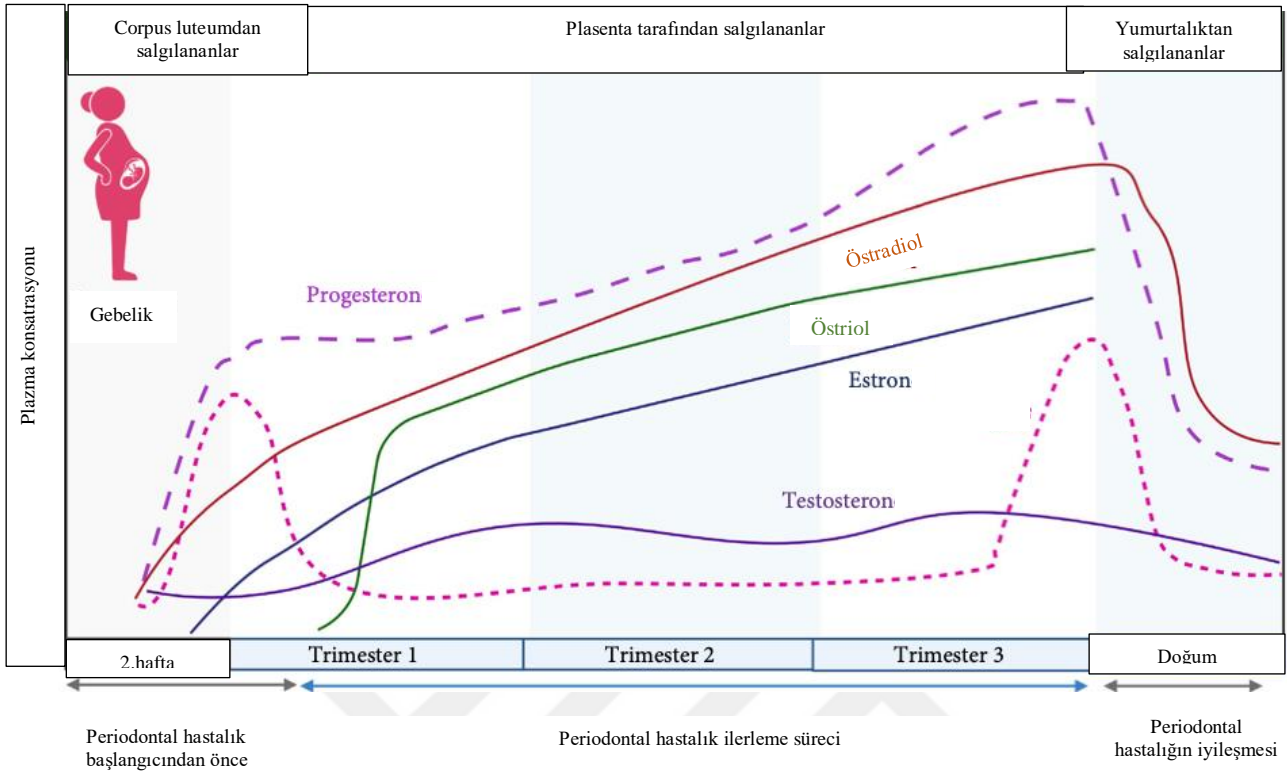
2.8.1. Kadın Cinsiyet Hormonlarının Periodontal Dokular Üzerine Olan Etkileri

Hormonlar vücutta büyüme, üreme ve gelişim, iç dengenin devamlılığının korunması (homeostasis), enerji üretimi, kullanımı ve depolanması gibi işlevleri düzenleyen özel moleküllerdir [132]. Hormonal etkiler neredeyse vücutta bulunan tüm dokularda fizyolojik ve patolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına sebep olur.

Armitage'ın yaptığı periodontal hastalık sınıflandırmasında cinsiyet hormon dalgalanmalarının periodontal dokular üzerindeki etkilerinden bahsedilmiştir. Sınıflandırmada hormonlarla alakalı puberte, menstrüel siklus ve gebelik gingivitis diye kategorizasyon yapılmıştır [133].

Kadın reproduktif döngüsü ve gebelik sırasında dişetinde gözlenen artmış enflamatuvar cevap, cinsiyet steroid hormonlarının periodonsiyum hücreleri üzerine olan tesiri ile olabileceği gösterilmiştir. Cinsiyet hormonlarının direkt veya indirekt etkisi ile, dişetinde keratinosit ve fibroblastları da içine alan hedef dokularda hücre çoğalması ve farklılaşmasına sebebiyet verdiği gösterilmiştir [132]. Bahsedilen hücreler üstünde hormonların tesirleri hakkında iki görüş mevcuttur. Bunlardan birincisi, mikroorganizmalara karşı hormonların epitelyal hücrelerin etkinliğini değişikliğe uğrattığı, diğeri ise kolajen devamlılığı ve tamirinde negatif etki gösterdiği [134].

Cinsiyet hormonlarının ağız içi dokularında folat metabolizmasında yükselişe sebep olduğu çalışmalarda bildirilmiştir [135, 136]. Folat, suda eriyen B grubu bir vitamindir ve DNA sarmalında görev alır. Bunun yanında bazı amino asitlerin metabolizmasında da görev üstlendiği bilinmektedir. Folat doku bütünlüğünün idamesinde elzem olduğundan, artmış metabolizma folat depolarını azaltarak doku tamirini negatif etkiler [137].



Şekil 1: Gebelik hormonlarının periodontal hastalıkla zaman seyri. Gebeliğin erken dönemlerinde hormonlar korpus luteumda üretilir ve daha sonra gebeliğin sonuna kadar plasentada üretilir. Estriol de plasentada sentezlenir ve gebelik sonlandığında salgılanımı durur.

Kadın cinsiyet hormonları dişetinde aktif olarak etki gösterirler ve bu etkiler bariz hormonal değişikliklerle artış gösterebilir. Dişeti bağ dokusunda fibroblast üretimi ve kolajen matürasyonu, östrojen ve progesteron tesiri altındadır. Kolajen *turn-over* hızını östrojenler etkileyerek dişetindeki fibroblastların üretimi ve dişeti bağ dokusunun yapısı ve matürasyonunu stimüle etmektedir [138]. Lundgren ve ark. ise bu görüşlerin tersine progesteronun dişetinde kolajen üretimi ve oranını etkileyen hormon olduğunu iddia etmişlerdir [139].

Östrojenin periodontal dokular üzerine etkileri:

1. Epitelyal glikojen miktarını artırır, keratinizasyonu azaltır ve böylece; epitelyal bariyerin işlevi bozular [140].
2. Östrojen düzeyindeki düşme neticesinde vajina mukozasında epitelyal çoğalma ve keratinizasyon azalmaktadır. Birtakım çalışmalar, östrojenin benzer şekilde ağız mukozası ve dişeti epiteli üzerine de etki ettiğini göstermişlerdir [134, 141]. Postmenopoz dönemde dişeti

epiteli keratinizasyonundaki azalmanın sebebinin kandaki östrojen seviyesinin azalması sebebiyle olduğu belirtilmiştir [134]

3. Östrojen vasküler sistemde hücrel çoğalmayı ve polimorfonükleer lökosit fagositozunu azaltarak, PMNL kemotaksisini inhibe eder [142].
4. Dişetinde fibroblast üretimini ve dişeti bağ dokusunun üretim ve olgunlaşmasına yardım eder [143]
5. Plak miktarında artış olmasa dahi dişetindeki enflamasyonu artırır [144]
6. Kemik metabolizmasını stimüle eder, östrojenin tekrarlanan enjeksiyonları sonucunda çene kemiklerinde endosteal kemik formasyonunda artışa; mukopolisakkarit protein kompleksinin azalmasına sebep olmaktadır.
7. Östrojen miktarının artmasıyla, geçirgenliğin artmasına bağlı olarak, dişeti eksudasyon miktarı artmaktadır.
8. Ayrıca; östrojen, insan oral bağ dokusu mukopolisakkarit içeriğinde artışa sebep olmaktadır [145].

Progesteronun dişetine olan etkileri:

1. Kan damarlarna önemli tesirleri mevcuttur, endotelial hücrelerin bütünlüğünü etkilemesinin yanı sıra, eksudasyonun artmasına da neden olduğu belirtilmiştir [146]. Progesteron vasküler dilatasyonu artırır bu yüzden permeabilite artışına sebep olur [140].
2. Progesteron dişetinde enflamasyonun ve patolojik büyümenin oluşmasında rol oynar ve sağlıklı insan dişetinde progesteron az miktarda metabolize olur, enflame olmuş dişetinde ise progesteron metabolizması sağlıklı dişetinden 2-3 kat daha fazladır [147]. Progesteronun dişetindeki konsantrasyonu ve onun metabolitleri, gebelik esnasında çoğalabilir. Metabolitlerin akümüasyonu, daha önceden mevcut olan dişetin iltihabi cevabını şiddetlendirir bununla beraber PG üretimini artırır [148].
3. Progesteronun diğer bir etkisi DOS'da PMNL ve prostaglandin E₂ (PGE₂) seviyesini arttırmasıdır [149].
4. Dişetinde fibroblast çoğalmasını inhibe eder [134]. Fibroblastlarda kolajen ve non-kolajen maddelerin üretimini inhibe eder [150]. Aynı zamanda kolajen üretim hızını ve şeklini değiştirerek tamir ve idame kapasitesini azaltır.
5. Ayrıca folatın yıkım metabolizmasını hızlandırarak doku tamir ve idamesini sekteye uğratar [136].

2.8.2. Gebelikte Bağ Dokusu

Gebelikte, kanda yüksek miktarda bulunan östrojen ve progesteron gibi hormonların birincil hedefi bağ dokusudur. Ondan sonra da ekstrasellüler matriks, dişeti dokusu, göç eden hücreler ve fibroblastlar hormonal değişimlerden etkilenir [139]. Özellikle progesteronun vasküler geçirgenlikte artışa ve vasküler proliferasyona sebep olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir [132].

İmmün sistem elemanlarında cinsiyet steroid hormon reseptörleri mevcuttur ve immün sistem hücrelerinin işleyişini düzenleyebilmektedirler [151]. Örneğin, östrojenin düşük dozda PMNL kimyasal göçünü % 26,8 oranında azalttığı belirtilmiştir [152]. Ayrıca, dişeti epitelindeki CD1 hücreleri, CD3 hücreleri ve oral ve dişeti oluk epitelindeki CD4 hücrelerinde gebelik esnasında artış gözlenmiştir [145].

Dokuların hücresel farklılaşma, çoğalma ve büyümesi üzerine cinsiyet hormonlarının doğrudan ve dolaylı etkileri bulunmaktadır. Oral dokularda östrojenler, androjenler, ve progesteronun farklı hücre türleri üzerinde farklı etkileri olduğu bilinmektedir. Dişeti üzerinde bu hormonlarının tesirlerini inceleyen çalışmalar keratinosit ve fibroblast hücreleri üzerinde odaklanmıştır [132].

Fibroblastlar dişetin bulunan başlıca hücre tipidir ve fibroblastların üç tip cinsiyet hormonlarından da etkilendiği bilinmektedir. Östrojenin dişeti fibroblastları üzerine stimüle edici tesiri olduğu görülmektedir. Östrodiol dişeti dokusudaki fibroblastların proliferasyonunu stimüle edebilmektedir [132, 153].

Bağ dokusunda enflamatuvar reaksiyonlarda görev alan makrofajların birden fazla fonksiyonları vardır. Antimikrobiyal etkilerine ilave olarak, enflamasyon sırasında dokunun yeniden yapılanmasında önemli bir görev alırlar. Doku proteolizisinin mühim inhibitörlerinden Plazminojen Aktivatör İnhibitör tip- 2 (PAI-2) üretirler. Gingivitis belirtileri gösteren kadınlarda, DOS'da, PAI-2 seviyesi düşük bulunmuştur [154].

2.8.3. Gebeliğin Periodontal Sağlık Üzerine Etkileri

Gebeliğin periodontal sağlık üzerine negatif etkileri bilinmekle beraber gebelik esnasında ortaya çıkan periodontal hastalığın anne adayını ve fetüsün sağlığı üzerine olumsuz etkilerine ilişkin sonuçlar da son dönemlerde elde edilmektedir.

Galloway ilk olarak 1931 yılında, periodonsiyumun Gram negatif anaerobik enfeksiyonu olarak tanımladığı periodontal hastalıkta mikrobiyal değişimin anne adayını ve fetüs üzerine olumsuz etkileri olabileceğini bildirmiştir [155].

Periodontal hastalıklarda lokal ve sistemik faktörlerin de etkili olduğu; ancak primer etiyolojik sebebin bakteri plağı olduğu bilinmektedir. Sigara, stres gibi kişisel faktörlerin, diyabet, immün bozukluklar, osteoporöz gibi sistemik hastalıkların yanı sıra gebelik gibi endokrin değişikliklerin periodontal enflamasyon riskini arttırabileceği tespit edilmiştir [134].

Ergenlik, menstrüel siklus, gebelik ve diyabet gibi endokrin değişiklikler konağın plağa karşı verdiği enflamatuvar yanıtı değiştirerek gingivitis gelişimine katkıda bulunurlar. Bu gibi durumlar konağın fonksiyonlarını etkileyerek yanıtta değişime neden olurlar. Bu değişikliklerin en bariz olarak gebelik esnasında gözlemlenmektedir. Gebelikte dişetindeki düşük plak miktarına rağmen enflamasyonun yayılımı ve şiddeti artmış vaziyettedir [156-158]. Yine güncel çalışmalarda hormonal dalgalanmaların dişetlerinde enflamasyona sebep olduğu ve bunun doğuma dek arttığı belirtilmiştir [159].

Gebelikte ortaya çıkan immün değişiklikler neticesinde nötrofil fagositozu ve kemotaksisindeki azalma, antikor üretimi ve lenfosit cevabına bağlıdır. Nihayetinde gebelik döneminde, dişetinde kızarıklık, artmış ödem ve kanama ve bakteriyel plağa karşı verilen yanıtta artış görülmektedir.

Gebeliğin ağız sağlığı üzerine dört farklı patolojik etkisinin olduğu bildirilmiştir. Bunlar; gebelik tümörü (epulis), gebelik gingiviti, periodontitis ve diş çürüğü şeklindedir.

Gebelikte bulantı ve kusma dördüncü veya sekizinci haftalar arasında başlar ve gebelerin yaklaşık %70'inde görülür. Kusma ile birlikte asidik ortam, diş minesinin erozyonuna sebep olmasının yanında ve vücudun elektrolit dengesini bozarak hayati tehlikeye sebep olabilmektedir [160].

2.8.4. Gebelikte Subgingival Florada Mikrobiyal Değişiklikler

Gebeliğin 2. trimesterında plak seviyesinin sabit kalmasına rağmen gingivitis belirtilerinin ve SK indeksinin arttığını gösterilmiştir. Subgingival bölgede bakterilerde anaerob/aerob oranında ve *Prevotella melaninogenica* (*P.melaninogenica*) ve *P.intermedia* oranında artış gözlenmiştir. İkinci trimester sırasında toplanan subgingival plak örnekleri diğer trimesterlarda toplanan örneklerden daha yüksek oranda östrojen ve progesteron içermektedir. *P.intermedia* östrojen ve progesteronu K vitaminiymiş gibi toplanır ve büyüme faktörü niyetine kullanılır.

Gebelerde değişen hormon seviyelerinin dişeti sağlığı üzerine etkileri araştırılmış ve vaka grubunda, kontrol grubuna kıyasla 50 kattan fazla fazla *Bacteroides* türüne rastlanmıştır, ayrıca *P.intermedia*'nin gebelik gingiviti ile yakından ilişkili olduğu ve daha çok 2. trimesterde ortaya çıktığı bulunmuştur [161].

Deneysel gingivitis modelinde ve subgingival örnek toplanarak yürütülen bir çalışmada, gebelik sırasında *P. intermedia* düzeyinin arttığı ve bunun dişeti enflamasyonu ile uyum gösterdiği bildirilmiştir. Doğum sonrasında ise *P.intermedia* düzeylerindeki azalma ile birlikte, dişetindeki ödem oluşumunda ve cep derinliğinde azalma olduğu gözlenmiştir [145].

Cinsiyet hormonlarından *Prevotella* türlerinin büyüme faktörü niyetine yararlanabileceğini kanıtlamışlardır. *P.melaninogenica* ve *P.intermedia* temel büyüme faktörü menadion için östrodiol ve progesteronu kullanır. İmmün yanıtların değişmesiyle derin ceplerde daha iyi besin ortamı oluşur. Ayrıca, dişeti kanaması sırasında ortama sızan kan, bu mikroorganizmalar için fazladan bir besin oluşturur. Dişeti büyümeleri de, anaerobik mikroorganizmaların gelişimi için daha uygun bir ortamın oluşmasını sağlar [154].

2.9. Diyabet

Diyabet (DM) insülin sekresyonunun ve/veya etkisinin kısmi eksikliği veya yokluğu sonucu vücut metabolizmasında problemlere sebebiyet veren bir hastalıktır. Diyabet klinik olarak aşırı susuzluk, sık idrara çıkma, fazla yemek yeme, kilo kaybı gibi klasik belirtiler ve bu hastalığa özel retinopati, nöropati, nefropati, mikroanjyopati veya makroanjyopati gibi sekeller ile karakterizedir

[162]. Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin 1998'de önerdiği sınıflamaya göre diyabet, tip I, tip II, gestasyonel ve diğer özel tipler olmak üzere 4 kategoriye ayrılır.

Tip I diyabet, pankreatik beta hücrelerine immün sistem tarafından olarak hasar verilmesiyle insülin yetersizliği sonucu peydah olur. Diyabet populasyonu içindeki payı yaklaşık %10 oranındadır. Çoğunlukla 35 yaşından küçük, daha sık 8-14 yaş grubunda [163], görülmesine rağmen, oto-immünite tanı testleri tip I diyabetin her yaşta ortaya çıkabileceğini göstermektedir, bu yüzden dolayı daha önce kullanılan juvenil diyabet terimi kaldırılmıştır. Vücudun z pankreatik beta hücrelerine karşı gelişen immün saldırı, sağlıklı beta hücre düzeyi % 20'lere ininceye kadar hiçbir sinyal vermeden ilerler [164].

Toplumda en çok tip II diyabet görülür. Aşırı susuzluk, fazla yemek yeme, sık idrara çıkma, kilo kaybı gibi klasik bulgular ile ortaya çıkabileceği gibi, çoğu zaman ciddi semptom vermeden uzun bir asemptomatik dönem de izleyebilir. Hasta şikayetleri çoğunlukla 45 yaş üzerinde başlar. En çok retinopati, nefropati, nöropati ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik komplikasyonlar ile ilgili şikayetler hastanın doktora ilk başvurma sebepleridir [165]. Homojen bir hastalık olmayan tip II diyabetin gelişmesinden beta hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirmemesi, insülin direnci gelişmesi ve hepatik glikoz artışı olmak üzere üç metabolik bozukluk yatmaktadır [166]. Hepatik glikoz üretimi artışının birincil sebep olduğunu iddia eden bulgular yetersizdir. İnsülin eksikliği ve direnci tip II diyabetin temel iki sebebidir [167, 168]. Son yıllarda çalışmalarda, insülin direnci ve eksikliği arasında bağlantı olduğunu ve bu iki metabolik problemin da hastalık gelişiminde eşit derecede görev aldığı görüşü ne çıkmaktadır [169].

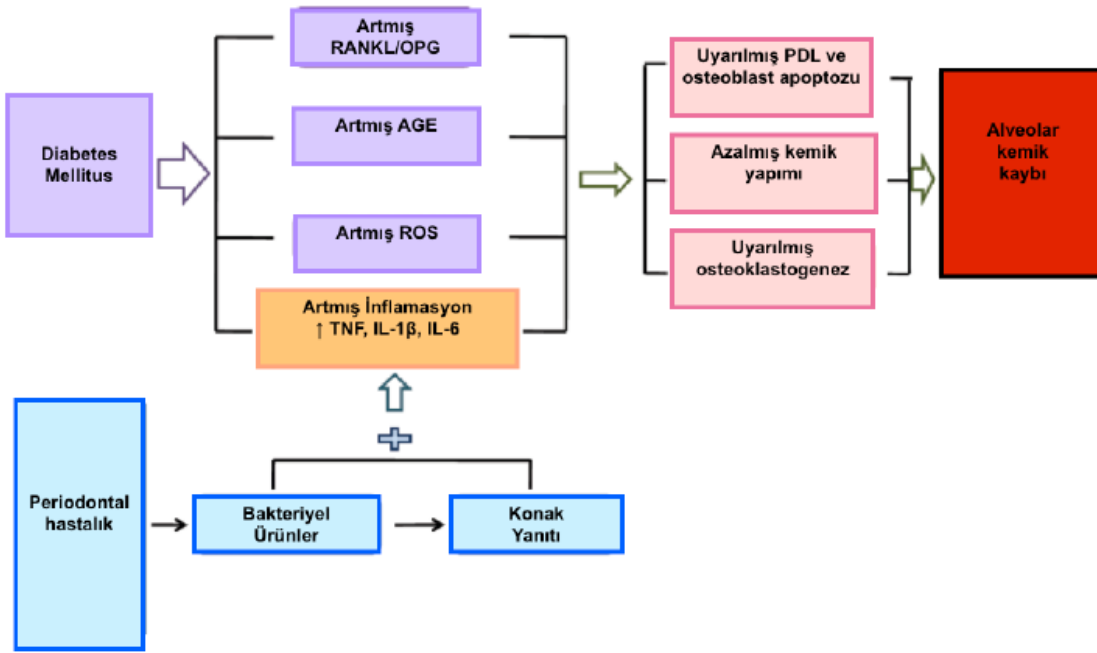
2.9.1. Tip II DM'nin Periodontal Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Diyabet ve periodontal hastalıklar toplumda prevalansı yüksek, kronik, çok faktörlü hastalıklardır. Elimizdeki mevcut kaynaklar diyabetin gingivitis ve periodontitis için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [134, 170]. Tip II diyabetik hastalar, sağlıklı bireylerle karşılıklı değerlendirildiğinde kronik periodontitis ihtimalinin neredeyse iki kattan fazla arttığı ispatlanmıştır [171, 172].

Kötü kontrollü diyabet, periodontal hastalığın kötüleşmesi ve ilerlemesinde etkilidir [173]. Tip II diyabetik grubunda diyabeti olmayan kontrol grubuna göre dişeti enflamasyonunun daha fazla olduğu; gingivitisin en ağır versiyonunun ise glisemik kontrolü kötü olanlarda geliştiği gösterilmiştir [174]. Kısaca, diyabetik bireylerde glisemik kontrolün kötü olması ilerleyici ataşman kaybı ve kemik rezorpsiyonu üzerine artmış risk ile ilişkilendirilmiştir [175, 176].

Erişkinlerde osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasında denge (homeostazi) mevcuttur. Kemik onarım (*remodeling*) aşaması; osteoklastların kemik yıkım aktivitesi ile başlar, sonrasında osteoblastlar tarafından yeni kemik yapımı ile devam eder. Bir müdahale veya olumsuzluk olmadıkça yapım ve yıkım olayları bir denge halinde devam eder. Bu denge patolojik durumlarda bozular [177]. Diyabet değişik metodlarla periodontal dokulardaki bu iki aktiviteyi etkiler [178]. Periodontitisi olan diyabetik hayvanlarda osteoblastik hücrelerin ölümünde artış olduğu gözlenmiştir [179]. Ek olarak, diyabette osteoklast aktivitesi de artmış durumdadır [180].

Enflamasyon periodontal hastalıkların ve diyabetin ortak özelliğidir. Yüksek kan şekerinin periodontal harabiyeti hangi yolla gerçekleştirdiği ile ilgili mekanizmalar; vasküler bozukluklar, enflamatuvar yanıt bozuklukları, metabolik bozukluklar ve kemik yapım/yıkım dengesindeki bozukluklarının etkisine dayandırılmaktadır [181].



Şekil 2: Periodontal hastalıkla birlikte diyabetin alveolar kemik rezorpsiyonunun muhtemel mekanizması [178]

2.9.2. Periodontal Hastalıkların Tip II DM Üzerine Etkileri

Tip II diyabetikli bireylerde glisemik kontrolü kötü etkileyen etmenlerden bir tanesi de periodontal enflamasyondur [182]. Bireyde aynı zamanda hem şiddetli periodontitis hem tip II diyabet gözleniyorsa, dişeti hastalığı olmayan ama tip II diyabeti olan bireye göre kan glukoz düzeyinde bozulma riski 5 kattan fazla artmıştır [183].

Periodontitis, diyabetin altıncı komplikasyonu olarak görülmektedir. Tip II diyabetli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, periodontitisi derece C olanlarda, periodontitis olmayan veya derecede A-B periodontitisi olanlara göre kalp böbrek problem gelişme riskinde önemli miktarda artış gözlenmiştir [184]. Amerikan Kalp Derneği'nin yaptığı analiz sonuçlarına göre, periodontal enflamasyon ile ateroskleroz ilişkisi üzerinde durulmuştur. Fakat, periodontal enflamasyonun tedavisi ile ateroskleroza önlemek ya da sonucunu değiştirmek hakkında yeterli kanıt bulunamamıştır [185].

Periodontal enflamasyonun kişide var olan insülin direncinin artmasına sebebiyet vererek, kan glukoz düzeyinin dengesinin bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalardan

çıkan kanıtlara göre Tip II diyabetiklerde periodontal enflamasyonun giderilmesinin kan glukoz-insülin dengesinin sağlanmasında faydası olduğu bilinmektedir [186].

2.10. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), "gebelik sırasında başlayan ya da fark edilen herhangi bir düzeyde glukoz intoleransı" biçiminde tanımlanır [187]. Ülkeden ülkeye, coğrafyadan coğrafyaya değişik oranlar çıkmakla birlikte gebelikte görülen genel prevalansı %3- %14 arasındadır [188].

GDM prevalansı, kullanılan tanısal test ve kriterlere ve ayrıca sosyal özelliklere göre değişiklik gösterebilmektedir. 2014 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından yapılan analizde GDM prevalansı %9,2 olarak bildirilmiştir [189]. Türkiye'nin çeşitli yerlerinde yapılan araştırmalarda GDM prevalansının %2,6 ile %27,9 arasında değiştiği görülmektedir [190].

GDM için risk faktörleri arasında anne ileri yaşı, etnik köken, obezite, polikistik over sendromu, kortikosteroid kullanımı, glukozüri, önceki gebeliklerinde GDM öyküsü, ailede DM öyküsü, ölü doğum ve makrozomi (irilik) sayılmaktadır [190].

GDM'de oluşan insülin direnci artışı; artmış adipöz doku, hareket ve egzersiz kısıtlılığı, plasental hormonlar gibi sebeplerle meydana gelmektedir. Gebelikte insülin reseptörlerinde sayıca değişiklik olmazken; insülin duyarlılığı azalmakta ve beta hücre yanıtı artmaktadır [191].

GDM, gebelikte en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Bu durum, fetal makrozomi, ölü doğum, neonatal metabolik bozukluklar ve benzeri problemler gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. GDM'li annelerin çocukları diyabet ve obezite için yüksek risk altındadır. DM'li bireylerin neredeyse %50'sinde gebelik sonrasında 5-10 yıl içinde tipII diyabet gelişmektedir [192, 193].

Gebelikte diyabetojenik etkilerin ortaya çıktığı anne adaylarına 24-28. haftalar arasında oral glukoz tarama testi yapılmaktadır. Başlangıçta 50 gram glukoz tarama testi uygulanır; sonuç pozitif ise tanı amaçlı 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Bir pozitif O'Sullivan sonucu sağlıklı kabul edilebilir. Bu test, glukoz metabolizması bozukluğu teşhisi konulması için OGTT ile doğrulanması gereken bir tarama testi olarak kabul edilmektedir. 24-28. haftalarındaki gebelere 50 g glukoz yükleme testi (GCT) gerçekleştirildikten sonra, 50 g GCT'nin pozitif sonucu (140 mg / mL) olan gebelere 100 g OGTT uygulanmaktadır. 3 saatlik 100 g OGTT için en az iki anormal değere sahip

bireyler (açlık ≥ 95 mg/dL; 1 saat, > 180 mg/dL; 2 saat, > 155 mg/dL; veya 3 saat, > 140 mg/dL) GDM tanısı almaktadır .

GDM'nin yüksek prevalansı ve anne-çocuk sağlığı üzerindeki kısa ve uzun vadeli yan etkileri nedeniyle erken teşhis ve tedavi çok önemlidir [190]. GDM'nin tanı ve tedavisi zamanında yapılmazsa hastalığın insidansı artabilmektedir. Tedavinin ilk ve önemli aşaması beslenme alışkanlığını değiştirmektir. Diyetle birlikte egzersiz ve kan insülin düzeyi takibi yapılmaktadır. İstenilen glisemik değerler elde edilemezse insülin veya oral antidiyabetikler kullanılabilir. GDM tanı ve tedavisinin ihmali gebelikte morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır.

Gestasyonel Diabetes Mellitus Etyopatogenezi

Tıpkı Tip II DM'de de bahsedildiği gibi GDM vakalarında da hem insüline karşı bir direnç gelişmiş durumda hem de insülin sekresyonu bozulup sekteye uğramış durumdadır [194-196]. DM ve GDM'yi etkileyen ve risk oluşturan faktörler çoğunlukla ortaktır; ayrıca da toplum prevalansları da yakın oranlardadır. İki hastalığın etiyojilerinin benzer olduğu bilinmekle beraber birbiri ardına geliştikleri düşünülmektedir. Gebeliğin ortalarına doğru tezahür eden bir insülin direnci gelişir ve gebeliğin sonlarına doğru geldikçe Tip II DM'a benzer şekil alır. Pankreas beta hücreleri artan insülin gereksinimini telafi edebilmek adına daha fazla insülin salgılar. Gestasyon haftası ilerledikçe insülin direnci artar ve daha fazla insülin kana verilir. İnsülin salgısının bozulması ile direnç dominant hale gelir ve olay hiperglisemi durumuna doğru gider. Bu tarz gebeliklerde intolerans gebeliğin ikinci trimesterında gelişir ve doğuma gerçekleşene dek şiddetini artırır, doğumdan gerçekleşince de normale döner [1, 197].

GDM'li olguların çoğunda beta hücre bozukluğu görülmektedir. GDM'li anne adaylarında büyük çoğunlukla gebelik öncesi insülin direnci mevcuttur. Birey gebe kaldıktan sonra da GDM olmasıyla beraber insülin direnci önceden var olan insülin direnci üzerine eklenir [1, 198].

Gebelikte görülen insülin direncinde, insülin ihtiyacı olan dokulardaki reseptörlerde meydana gelen değişiklikler insülin algısının bozulmasına sebep olmaktadır. GDM'de insülin reseptör substratı-1 (IRS-1) ekspresyonu, tirozin fosforilasyonu ve glukoz transporter-4 (GLUT-4) seviyelerine düşüş gözlenmiştir [199]. Gebeliğin ilk trimesterlarında östrojen ve progesteronun artması, anne adayının glukometabolik değişiminden sorumlu tutulmaktadır. Glukokortikoidler insülin reseptörlerinde bozulma, insülin reseptör substrat miktarında azalmaya neden olarak insülin direncine farklı yollarla katkıda bulunurlar [189, 200, 201].

Laktojen hormonlar gebelik esnasında ortaya çıkan pankreas β hücreesindeki artıştan sorumlu tutulmaktadır. İnsan plasental laktojen gebelik sırasında sekresyonunu 20 kattan fazla artırarak pankreastan insülin sekresyonunu indüklemektedir. Gebelik sürecinde olmayan kadınlarda yürütülen çalışmalarda, hPL'nin periferik insülin direncine sebep olabileceği söylenmiştir [202]. Gebelik esnasında görülen insülin direncinden sorumlu tutulan diğer bir hormon ise insan plasental büyüme hormonu (hPGH)'dur. Hipofizer büyüme hormonundan 13 aminoasiti farkı ile ayırt edilir. Gebelik süresince hPGH salınımı 5 kattan fazla artarak, 5.ay zamanlarında anne adayının kan dolaşımındaki normal GH gibi olur. Son çalışmalarda, gebeliğin son dönemindeki periferik insülin direncinde hPGH'un görev aldığı gösterilmiştir [203].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Diyabet Polikliniği ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 1122 gebe arasından kriterlere uyanlarla oluşturulmuştur.

Çalışma grubu; İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Diyabet Polikliniği ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen, gebeliklerinin 24-32. haftasındaki, 18-45 yaş arası, GDM tanısı konmuş, GDM harici başka bir sistemik hastalığı olmayan bireyler arasından oluşturuldu. GDM tanısı ve taramaları gebeliğin 24-28. Haftalarında yapılmaktadır. Tarama testi (O'Sullivan test-OGCT) ve ardından tanı testi (OGTT) uygulandı.

Kontrol grubu; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, 18-45 yaş arasındaki, sistemik olarak sağlıklı, gebeliklerinin 24-32. haftaları arasındaki bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. GDM haricinde herhangi bir sistemik hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları, solunum yolu hastalıkları, zihinsel rahatsızlıklar (örn: depresyon), romatoid artrit, osteoporoz gibi...)
2. Son 6 ay sigara kullananlar
3. Alkol bağımlıları
4. Son 6 hafta içinde antibiyotik kullanmış olanlar
5. 16 veya daha fazla diş kaybetmiş olanlar
6. Dişeti dokularını etkileyen herhangi bir ilaç kullananlar

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri ise:

1. 18-45 yaş arası
2. GDM harici sistemik hastalığı olmayan
3. Gebeliğinin 24-32. haftasında
4. GDM teşhisi konmuş olanlar

Toplamda 812 GDM, 310 sağlıklı gebe muayene edilmiştir. Değerlendirmeye alınan 1122 hastanın 846 tanesi yaş kriterleri dışında kalması sebebiyle, GDM tanısının kesin olmaması sebebiyle, gebelik haftasının 24-32 arasında olmaması sebebiyle, dişeti sağlığını etkileyebilecek sistemik bir hastalığı olması veya sistemik ilaç kullanması sebebiyle ve çalışmaya katılmak istememesi sebebiyle çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma grubu için 812 bireyden 105 kişi çalışmaya dahil edilmiş ve 101 tanesinin örnekleri kullanıma uygun bulunmuştur. Kontrol grubu için sağlıklı gebelerden kriterlere uyan 100 kişi çalışmaya dahil edilmiş, 98 tanesinin örnekleri araştırmaya uygun bulunarak çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda 199 katılımcı ile çalışma tamamlanmıştır.

Araştırma projemiz (dosya numarası: 2019/22), İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından kabul edilmiştir.

Dahil edilme kriterlerini sağlayan gebelerden, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Diyabet Polikliniği, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'na geldikleri rutin kontroller esnasında anket formu doldurmaları istenmiştir. Aynı klinikte uygun şartlar altında subgingival plak örnekleri toplanmış ardından periodontal klinik ölçümleri yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden; çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve gönüllü olur formu imzalayan gebelerin, klinik muayeneleri, kişisel bilgileri (yaş, meslek, mezuniyet durumu, medeni durum, sosyo-ekonomik düzey vs.), sistemik anamnezi, diş doktoruna gitme sıklığı, diş fırçalama ve parafonksiyonel alışkanlıkları hazırlanan anamnez formuna kaydedilmiştir. Anamnez cevaplarının ayrıntılı olarak kaydedilmesini takiben anket uygulanmıştır. Hastaların klinik muayeneleri ve periodontal klinik ölçümleri yapılmadan önce tüm hastalardan subgingival plak örnekleri alınmıştır. Ağız içi bukkal sulkuslara pamuk peletler yerleştirilip tükürük kontaminasyonu elimine edilmiş ve ekartasyon sağlanmıştır. Subgingival plak örnekleri *paper point* yardımı ile derin ceplerin olduğu tahmin edilen 4 dişin 4 noktasından (meziobukkal, distobukkal, linguo/palatinomezial, linguo/palatinodistal) birer adet olacak şekilde 16 adet subgingival plak örneği toplanmıştır. Her dişin yüzeyi silindikten sonra *paper point*ler belirlenen noktalarda subgingival alanda 30 saniye bekletilmiş; 2 ayrı ependorf tüp içine yerleştirilmiştir. Örnek alım sırasında kan kontaminasyonu olan *paper point*'ler kullanılmamıştır. Örnekler ependorf tüp içine yerleştirilip, önce ortamdaki +4°C buzdolabında, ardından -80 °C'de muhafaza edilmiştir (New brunswick scientific

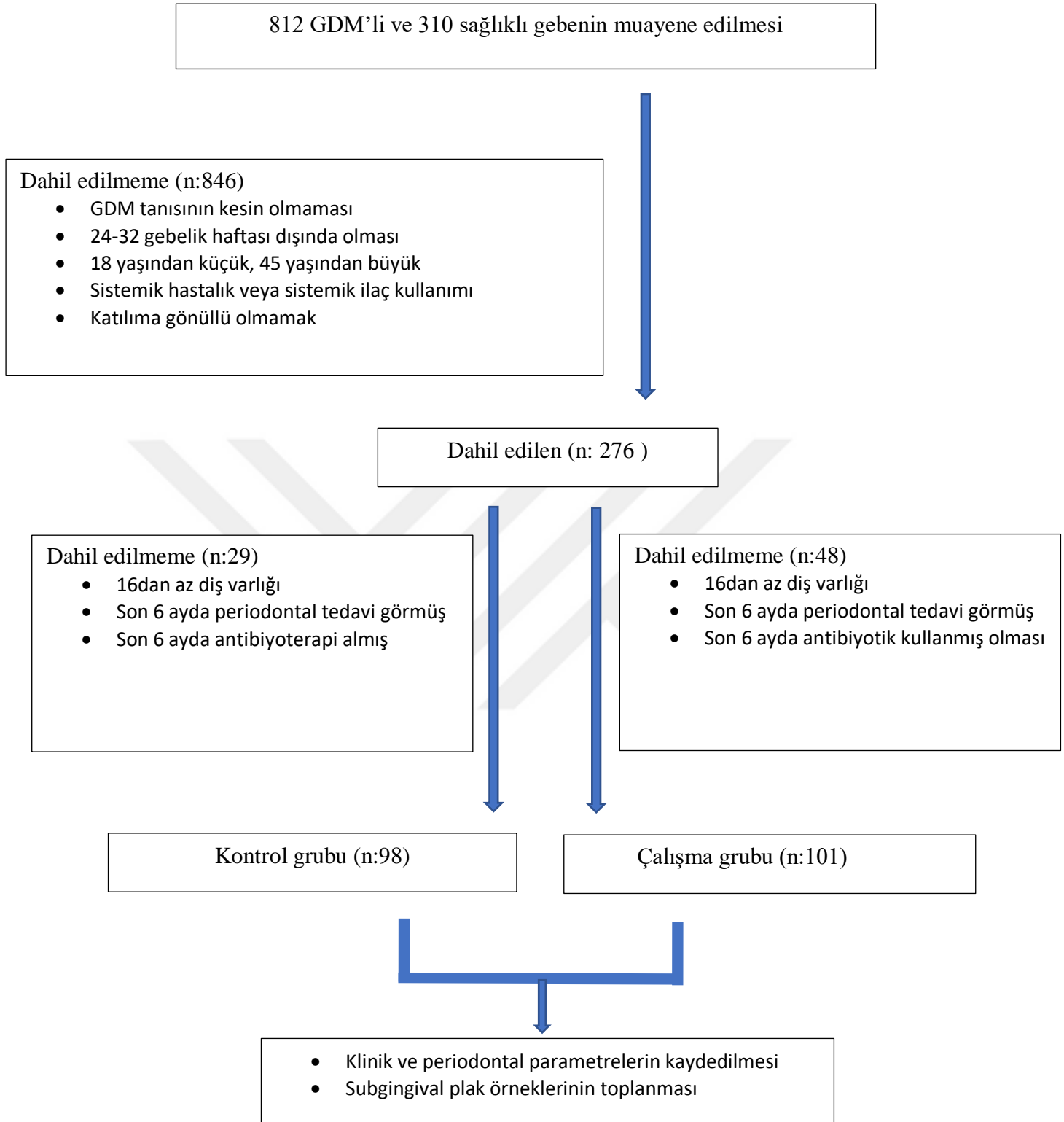
ultra low temperature freezer). Tüm hastaların verileri elde edildikten sonra laboratuvarında subgingival plak örneklerinin q-PCR yöntemiyle *P.gingivalis*, *T.denticola*, *P.intermedia* ve *T.forsythia* değerlendirmesi yapılmıştır.

Dahil edilme kriterlerine uygun hastaların buldukları klinikte tahsis edilen muayene odasında periodontal klinik ölçümleri yapıp, Pİ, Gİ, SK, SCD, KAD, DKK kaydedilmiştir. Ölçümler için mevcut dişlerin disto-bukkal, mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-lingual/palatinal, mezio-lingual/palatinal ve mid-lingual/palatinal olmak üzere altı farklı noktadan aynı araştırmacı tarafından Williams tipi periodontal sond ile ölçülerek kaydedilmiştir.

Alınan subgingival plak örneklerinin qPCR analizleri özel bir üniversitenin mikrobiyoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hastalar periodontal klinik ölçümleri ve periodontal durumlarına göre periodontal olarak sağlıklı, lokalize gingivitis, generalize gingivitis, evre 1 periodontitis ve evre 2 periodontitis olmak üzere gruplara ayrılmıştır (Tablo 5).

Tablo 1: GDM ve kontrol grubu hastaların periodontal durumlarına göre sınıflandırılması

Periodontal sağlık	Sondalamada kanama yüzdesi \leq %10 ve KAD değeri \leq 0	Sağlıklı
Gingivitis	Sondalamada kanama \geq %10-30 arası	Lokalize Gingivitis
	\geq %30	Generalize Gingivitis
Periodontitis	Klinik ataşman düzeyi KAD: (1-2)	Evre 1 Periodontitis
	KAD: (\geq 3)	Evre 2 Periodontitis



Şekil 3: GDM ve kontrol gruplarının çalışmaya dahil edilme akış şeması

3.1. Periodontal Sağlığın Değerlendirilmesinde Kullanılan Klinik İndeksler Ve Skorları

3.1.1. Plak İndeksi (Pİ) [204]

Çalışmamıza dahil edilen gebelerin oral hijyen seviyelerinin oratay çıkarılması amacıyla, tüm dişlerin 6 noktasından, (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal) 0,5 mm çapında Williams sondu (Hu-Friedy, ABD) ile plak indeks skorları kaydedilmiştir. Ortalama Pİ değerleri hesaplanmıştır [205].

0: Serbest dişeti kenarı ve komşu diş yüzeyinde bakteri plağının olmaması

1: Serbest dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde film şeklinde ve periodontal sond yardımı ile fark edilebilen plak varlığı

2: Çıplak gözle dişeti kenarında ve diş yüzeyinde gözle görülebilen yumuşak eklenti varlığı

3: Dişeti kenarında ve diş yüzeyinde aşırı derecede gözle görülebilen yumuşak eklenti varlığı

3.1.2. Gingival İndeks (Gİ) [205]

Ağızdaki mevcut dişlerin altı farklı noktasından enflamasyon değerleri ölçülmüş ve her bir dişe ait Gİ ortalaması belirlenmiştir. Değerlerin toplamı toplam diş sayısına bölünerek ortalama Gİ değeri hesaplanmıştır. Farklı derecelerde dişeti iltihabının klinik özellikleri řu şekilde numaralandırılmıştır [205]:

0: Enflamasyon yokluğu

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği ve dokuda küçük değişiklikler, sondalamada kanama yok

2: Orta derecede enflamasyon, orta şiddette kızarıklık, ödem ve hipertrofi, sondalamada kanama

3: şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem, ülser ve spontan kanama görülen dişeti

3.1.3. Dişeti Kenar Konumu (DKK)

Dişleri yaka benzeri bir şekilde çevreleyen dişetin son kenarı veya sınırır. Genellikle mine-sement sınırının 1 mm koronalinde yer alır. Dişeti çekilmesi mevcutsa, mine-sement sınırı ile serbest dişeti kenarı arasındaki mesafe bir periodontal sonda kullanılarak ölçölüp kaydedilmiştir. Altı noktadan elde edilen ölçümler toplamı diş sayısına bölünerek ortalama DKK değeri hesaplanmıştır.

3.1.4. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)

Tüm dişler Williams periodontal sond yardımı ile hissedilen cep tabanı ve serbest dişeti kenarı arası mesafe milimetre (mm) cinsinden ölçölmüştür. Sondalamada; sondun dişin aksına paralel kullanılmasına ve fazla kuvvet uygulamadan sondun kendi ağırlığı kadar ölçüm yapılmasına dikkat edilmiştir. Elde edilen ölçümlerin toplamının aritmetik ortalaması alınarak hastalara ait ortalama değer belirlenmiştir.

3.1.5. Sondalamada Kanama (SK)

Tüm dişlerin 6 noktasında dişeti oluğu hafifçe sondalandıktan sonra 30 saniye içerisinde kanama oluyorsa “pozitif”, kanama olmuyorsa “negatif” sonuç kaydedilmiştir. Toplam kanama pozitif alanların, toplam nokta sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak kanama görülen alanların yüzdesi hesaplanmıştır.

3.1.6. Klinik Ataşman Düzeyi (KAD)

Klinik ataşman düzeyi; mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe olarak periodontal sondla ölçölmüştür. Tüm dişlerin 6 noktasından alınan değerlerin aritmetik ortalaması hesaplanarak hastalara ait klinik ataşman seviyesi belirlenmiştir.

3.1.7. Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı (PESA) ve Periodontal Enflamatuvar Yüzey Alanı (PİSA) [206]

Periodontal enflamatuvar yüzey alanı (PİSA), sondalamada kanama gösteren, ülserleşmiş cep duvarının periodontal epitelyal yüzey alanına (PESA) dayanılarak hesaplanmaktadır.

PİSA hesaplamasında, KAD, dişeti çekilmesi ve SK verilerinin kullanılarak, hazırlanmış bir excel tablosundan yararlanılabilir [206]. Ortalama cep derinliği 2,18 mm ve klinik ataşman seviyesi 3,14 mm, sondalamada kanama yüzdesi % 14 olan kronik periodontitisli bir hastada, bu tablodan yararlanarak PESA 1306,95 mm², PİSA 193,70 mm² şeklinde hesaplanır.

3.1.8. Çürük, Eksik ve Dolgulu Dişler (DMFT) [207]

Çürük, Eksik ve Dolgulu Dişler (DMFT) indeksi 1930'lardan beri kullanılmaktadır ve bugün dünya çapında çürük deneyiminin en yaygın kullanılan nüfusa dayalı ölçüsüdür. Bu indeks, bir bireyin çürük, eksik ve dolgulu kalıcı dişlerinin veya yüzeylerinin toplamını verir. Yirmi yaş dişleri hesaplamaya dahil edilmez. DMFT skorunun risk altındaki dişlerin sayısını veya sağlam dişlerin sayısını göstermeyen bir sayı olduğuna dikkat etmek önemlidir. Bu indeks, restore edilmiş, eksik dişler ve çürük dişleri belirtir. DMFT geri alınamaz, böylece bir bireyin DMFT puanı düşemez. DMFT hem mevcut hem de geçmiş çürük deneyiminin bir göstergesidir [208].

3.1.9. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

VKİ, quetelet indeksi kullanılarak hesaplanır. Buna göre; ağırlık (kg) / boy (m²) formülü kullanılır. VKİ'nin 30 kg/m² üzerinde bulunması durumunda obeziteden bahsedilir. Hastalardan alınan bilgiler doğrultusunda T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü internet sitesindeki mevcut yetişkin beden kitle indeksi hesaplayıcısı yardımıyla hesaplanmıştır.

3.2. Subgingival Plak Örneklerinde qPCR Analizinin Yapılması

DNA izolasyonu:

Hastalardan her örneklem anında subgingival plak örnekleri steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine alınmıştır. Alınan örnekler, DNA izolasyonuna kadar -80°C derin dondurucuda saklanmıştır. DNA izolasyonu *paper point*'ler üzerine 100 µl TE tamponundan eklenmiş ve devamında E.Z.N.A. Bacterial DNA Kit (Omega Biotek) kullanılmış, üretici protokolleri takip edilmiştir. Son olarak elde edilen saflaştırılmış DNA örneği 60 µl elüsyon tamponunda çözülmüştür. İzole edilen DNA örneklerinin konsantrasyon ve saflık tayinleri mikro hacim spektrofotometre cihazında (NanoDrop 2000) gerçekleştirilmiş, konsantrasyon ile birlikte 230nm, 260nm ve 280nm absorbans miktarları ölçülen 260/280 ve 260/230 oranları hesaplanarak kaydedilmiştir. İzole edilen DNA örnekleri qPCR çalışmalarına kadar -20°C derin dondurucuda saklanmıştır.

Kantitatif PCR çalışmaları:

İzole edilmiş DNA örneklerinden *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.forsythia*, ve *T.denticola* mikroorganizmalarının görece miktarlarının belirlenmesi için kantitatif PCR (qPCR) yöntemi uygulanmıştır. Her hedef mikroorganizma tespiti için qPCR deneylerinde kullanılan hedef spesifik ileri ve geri primerler aşağıdaki Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 2: ‘*P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.denticola* ve *T.forsythia*’nın primer dizilimleri

Mikroorganizma adı	Primer dizileri (5'→3')	Amplikon uzunluğu (bp)	Referans
<i>P.gingivalis</i>	F: AGGCAGCTTGCCATACTGCG	405	Bogen, ve Slots, 1999
	R: ACTGTTAGCAACTACCGATGT		
<i>P.intermedia</i>	F: GACCCGAACGCAAAATACAT	130	Barbosa 2015
	R: AGGGCGAAAAGAACGTTAGG		
<i>T.denticola</i>	F: CCTTGAACAAAACCGGAAA	109	Hyvarinen et al., 2009
	R: GGGAAAAGCAGGAAGCATAA		
<i>T.forsythia</i>	F: GCGTATGTAACCTGCCCGCA	641	Ashimato et al., 1996
	R: TGCTTCAGTGTCCAGTTATACCT		

Çalışmada qPCR deneyleri reaksiyon içeriği Tablo-7'deki gibi hazırlanmış olup, Tablo-8'teki qPCR koşulları ile LightCycler480 (Roche) cihazında çalışılmıştır. Çalışmalar 96 kuyucuklu plakalarda gerçekleştirilmiş olup, her deney ve her plaka içerisinde iki adet negatif kontrol kullanılmıştır.

Tablo 3: qPCR deneyleri reaksiyon içeriği

İçerik	1 reaksiyon (25ul toplam hacim)
dH ₂ O	7 ul
GoTaq MasterMix (2X)	12,5 ul
Primer F (2,5 mM)	1,25 ul
Primer R (2,5 mM)	1,25 ul
DNA	3 ul

Tablo 4: qPCR koşulları

	Program	Döngü sayısı
Enzim aktivasyonu ve başlangıç denatürasyonu	95°C'de 2 dakika	1
Denatürasyon	95°C'de 15 saniye	40
Bağlanma ve uzatma	60°C'de 60 saniye	
Erime eğrisi analizi	60-95°C	1

qPCR çalışma sonrası, cihaz yazılımında görece kantifikasyon analiz modülünden her örnek için eşik değeri döngüsü (Ct) değerleri elde edilmiş ve miktar hesaplamalarında kullanılmıştır. Örneklerin pozitiflikleri erime eğrisi analizi ile de kontrol edilmiştir. Elde edilen Ct değerlerinin görece karşılaştırmalarında kullanılmak üzere, her hedef mikroorganizma analizinde pozitif çıkan örneklerin Ct değerlerinin ortalaması alınmış, tüm örneklerin Ct değerleri bu değere göre normalize edilmiş $2^{-\Delta CT}$ metodu ile kat değişim oranları hesaplanmıştır. Daha sonra, DNA izolasyonu başlangıç miktarına göre (örneklerin çoğunluğu için 600 µl tükürük örneği kullanılsa da materyal yetersizliğinden farklı hacimlerde başlangıç miktarı olanlar da mevcuttur) normalize edilmiştir. Her örnek için elde edilen kat-değişim oranları kullanılarak gruplar ve örneklem zamanlarına göre karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın gücünün hesaplanması: GDM’li bireyler arasında yapılan önceki çalışmalardan yararlanılarak minimum fark belirlenmiştir. Örneklem sayısını belirlerken “Increased infection with key periodontal pathogens during gestational diabetes mellitus” referans kaynak olarak seçilmiştir [209]. Tip 1 hata %5, Tip 2 hata %20, Power %80 olması için gereken minimal örneklem değeri her grup için 79 olarak hesaplanmıştır. Olabilecek kayıplar düşünüldüğünde gruplar 100’er kişiden planlanmıştır ve toplam sayı 200 olarak belirlenmiştir.

Elde edilen veriler IBM SPSS V23 kullanılarak analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. İkili gruplarda normal dağılım verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t-Testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. 3 ve üzeri gruplarda normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare Testi, Yates düzeltmesi ve Fisher’s Exact Testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmeli Z Testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman’s rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Gebelikte diyabete etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde Binary Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Önem düzeyi $p<0,050$ alınarak hesaplandı.

Bakteri sayısına etki eden faktörlerin incelenmesinde yol analizi kullanıldı. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Tablo 5: Gruplara göre demografik verilerin karşılaştırılması

	Grup		Toplam	Test İst.	p
	Kontrol (n=98)	Çalışma (n=101)			
Eğitim Düzeyi					
Yok	4 (4,1)	3 (3)	7 (3,5)		
İlköğretim	40 (40,8)	58 (57,4)	98 (49,2)	5,519	0,138*
Lise	22 (22,4)	17 (16,8)	39 (19,6)		
Üniversite	32 (32,7)	23 (22,8)	55 (27,6)		
Gelir Düzeyi					
0-1500 TL	1 (1)a	12 (11,9)b	13 (6,5)		
1500-3000 TL	60 (61,2)a	64 (63,4)a	124 (62,3)	13,867	0,003*
3000-6000 TL	23 (23,5)a	20 (19,8)a	43 (21,6)		
6000 TL ve üzeri	14 (14,3)a	5 (5)b	19 (9,5)		
Meslek					
Ev hanımı	78 (79,6)	79 (78,2)	157 (78,9)		
Beyaz yaka	16 (16,3)	10 (9,9)	26 (13,1)	6,935	0,074*
Mavi yaka	3 (3,1)	4 (4)	7 (3,5)		
Serbest Meslek	1 (1)	8 (7,9)	9 (4,5)		
Sağlık Güvencesi					
Yok	4 (4,1)	7 (6,9)	11 (5,5)	0,324	0,569**
Var	94 (95,9)	94 (93,1)	188 (94,5)		
Önceki Gebelikte Gdm Öyküsü					
Önceki gebelik yok	53 (54,1)a	30 (29,7)b	83 (41,7)		
Yok	44 (44,9)a	49 (48,5)a	93 (46,7)	25,777	<0,001*
Var	1 (1)a	22 (21,8)b	23 (11,6)		
Bundan Önceki Gebeliklerde Düşük Var Mı					
Gebelik yok	39 (39,8)a	24 (23,8)b	63 (31,7)		
Düşük yok	27 (27,6)a	40 (39,6)a	67 (33,7)	6,412	0,041*
Düşük var	32 (32,7)a	37 (36,6)a	69 (34,7)		
Bundan Önceki Gebeliklerde Sezeryan Var Mı					
Gebelik yok	48 (49)a	28 (27,7)b	76 (38,2)		
Sezaryen yok	22 (22,4)a	29 (28,7)a	51 (25,6)	9,736	0,008*
Sezaryen var	28 (28,6)a	44 (43,6)b	72 (36,2)		
Varsa-Önceki Bebek/Bebeklerin Doğum Ağırlığı					
Doğum yok	52 (54,2)a	32 (31,7)b	84 (42,6)		
Normal	34 (35,4)a	54 (53,5)b	88 (44,7)	10,187	0,006*
Normal değil	10 (10,4)a	15 (14,9)a	25 (12,7)		
Dış Fırçalama					
Yok	32 (32,7)a	9 (8,9)b	41 (20,6)		
Günde 2 kez	34 (34,7)a	30 (29,7)a	64 (32,2)	22,687	<0,001
Düzensiz	32 (32,7)a	62 (61,4)b	94 (47,2)		
Dışetinde Kızarıklık/Kanama/Büyüme					
Şiklik/ödem yok	41 (41,8)a	36 (35,6)a	77 (38,7)	7,941	0,019
Var	17 (17,3)a	35 (34,7)b	52 (26,1)		
Parafonksiyonel Alışkanlıklar					
Yok	89 (90,8)a	67 (66,3)b	156 (78,4)		
Dış gıcırdatma	5 (5,1)a	20 (19,8)b	25 (12,6)	18,633	<0,001
Tırnak yeme	4 (4,1)a	10 (9,9)a	14 (7)		
Diğer	0 (0)a	4 (4)b	4 (2)		
Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı					
Yok	65 (66,3)	82 (81,2)	147 (73,9)	5,903	0,052
Düzensiz	26 (26,5)	16 (15,8)	42 (21,1)		

Günde 1	7 (7,1)	3 (3)	10 (5)		
Dış Hekimi Müdahale Gerekliliği					
Müdahale yok	58 (59,2)	54 (53,5)	112 (56,3)		
Müdahale var	10 (10,2)	20 (19,8)	30 (15,1)		
En Son Ne Zaman Diştaşı Temizliği Yaptırdınız					
Hiç yapılmadı	46 (46,9)	44 (43,6)	90 (45,2)		
<2 yıl	27 (27,6)	31 (30,7)	58 (29,1)	0,295	0,863
>2 yıl	25 (25,5)	26 (25,7)	51 (25,6)		
Dış Hekimine Gitme Sıklığı					
Hiç	19 (19,4)a	4 (4)b	23 (11,6)		
Ağrı durumunda	62 (63,3)a	80 (79,2)b	142 (71,4)	12,022	0,002
Belirli aralıklarla	17 (17,3)a	17 (16,8)a	34 (17,1)		

*Pearson Ki-Kare Testi; **Yates Düzeltmesi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

Gruplara göre hastaların gelir düzeylerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,003$). Burada fark gelir düzeyi 0-1500 TL aralığında ve 6000 TL ve üzeri olanların oranlarından kaynaklanmaktadır. Kontrol grubunda geliri 0-1500 TL arasında olanların oranı %1 iken; çalışma grubunda bu oran %11,9 çıkmıştır. Kontrol grubunda geliri 6000 TL ve üzeri olanların oranı %14,3 iken çalışma grubunda %5 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre önceki gebelikte GDM öyküsü varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Burada fark daha önceki gebe olanlar ve olmayanların oranları arasında görülmüştür. Kontrol grubunda daha önce gebe olmayanların oranı %54,1 iken; çalışma grubunda bu oran %29,7 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda daha önceki gebeliklerinde GDM öyküsü olanların oranı %1 iken; çalışma grubunda bu oran %21,8 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre bundan önceki gebelikte düşük varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,041$). Burada fark daha önce gebe olmayanların oranları arasında görülmüştür. Kontrol grubunda daha önce gebe olmayanların oranı %39,8 iken; çalışma grubunda bu oran %23,8 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre daha önceki gebelikte sezaryen varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,008$). Burada fark sezaryen olanların oranları arasında görülmüştür. Kontrol grubunda sezaryen olanların oranı %28,6 iken; çalışma grubunda bu oran %43,6 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre önceki bebeklerin doğum ağırlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,006$). Burada fark normal kiloda olan bebeklerin oranları arasında görülmüştür. Kontrol grubunda normal kiloda olan bebeklerin oranı %35,4 iken; çalışma grubunda bu oran %53,5 olarak elde edilmiştir.

Eğitim d¼zeyi, meslek ve sağlık g¼vencesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark g¼stermemektedir ($p > 0,050$).

Gruplara g¼re diş firçalama sıklıklarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Burada farklılık diş firçalamayanlar ve d¼zensiz firçalayanların oranlarında g¼r¼lm¼řt¼r. Kontrol grubunda diş firçalamayanların oranı %32,7 iken; çalışma grubunda bu oran %8,9 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda d¼zensiz diş firçalayanların oranı %32,7 iken; çalışma grubunda bu oran 61,4 olarak elde edilmiştir.

Gruplara g¼re dişetinde kızarıklık/kanama/b¼y¼me durumunun dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,019$). Burada farklılık dişetinde kızarıklık/kanama/b¼y¼me olanların oranlarında g¼r¼lm¼řt¼r. Kontrol grubunda dişetinde kızarıklık/kanama/b¼y¼me olanların oranı %17,3 iken; çalışma grubunda bu oran %34,7 olarak elde edilmiştir.

Gruplara g¼re parafonksiyonel alışkanlıkların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Kontrol grubunda parafonksiyonel alışkanlığı olmayanların oranı %90,8 iken; çalışma grubunda bu oran %66,3 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda parafonksiyonel alışkanlığı diş g¼cirdatma olanların oranı %5,1 iken çalışma grubunda bu oran %19,8 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda diğer parafonksiyonel alışkanlığı olan kimse yok iken; çalışma grubunda bu oran %4 olarak elde edilmiştir.

Gruplara g¼re diş hekimine gitme sıklığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,002$). Kontrol grubunda diş hekimine hiç gitmeyenlerin oranı %19,4 iken; çalışma grubunda bu oran %4 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda diş hekimine ağrı durumunda gidenlerin oranı %63,3 iken; çalışma grubunda bu oran %79,2 olarak elde edilmiştir.

Aray¼z firçası kullanım sıklığı, diş hekimi m¼dahalesi gerekliliği ve en son diş taşı temizliği zamanı açaşından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo 6: Gruplara göre periodontal teşhislerin karşılaştırılması

Teşhis	Grup		Toplam	Test İst.	p
	Kontrol (n=98)	Çalışma (n=101)			
Sağlıklı	10 (10,2)a	4 (4)a	14 (7)		
Lokalize gingivitis	24 (24,5)a	14 (13,9)a	38 (19,1)		
Generalize gingivitis	46 (46,9)a	42 (41,6)a	88 (44,2)	14,314	0,006
Evre 1 periodontitis	13 (13,3)a	30 (29,7)b	43 (21,6)		
Evre 2 periodontitis	5 (5,1)a	11 (10,9)a	16 (8)		

*Pearson Ki-Kare Testi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

Gruplara göre periodontal teşhis dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0,006). Bu farklılık evre 1 periodontitis olanların oranları arasında görülmüştür. Kontrol grubunda evre 1 periodontitis olanların oranı %13,3 iken; çalışma grubunda bu oran %29,7 olarak elde edilmiştir.

Tablo 7: Gruplara göre nicel demografik, gestasyonel ve doğumsal verilerin karşılaştırılması

	Grup						Test İst.	p*
	Kontrol		Çalışma		Toplam			
	Ort ± ss	Medyan (min-mak)	Ort ± ss	Medyan (min-mak)	Ort ± ss	Medyan (min-mak)		
Yaş	29,02 ± 6,35	28 (17 - 44)	32,73 ± 5,24	34 (20 - 43)	30,9 ± 6,09	31 (17 - 44)	3173	<0,001
Boy	162,52 ± 6,03	162 (146 - 175)	159,84 ± 8,45	160 (101 - 180)	161,16 ± 7,46	161 (101 - 180)	3920,5	0,011
Kilo	75,92 ± 14,62	73,5 (49 - 130)	83,4 ± 16,46	82 (44 - 158)	79,71 ± 15,98	78 (44 - 158)	3570	0,001
Vki	28,71 ± 5,36	27,8 (19 - 45)	65,68 ± 336,75	31,6 (20 - 3416)	47,47 ± 240,06	29,6 (19 - 3416)	3072	<0,001
Çocuk Sayısı	0,72 ± 0,89	0 (0 - 3)	1,29 ± 1,1	1 (0 - 4)	1,01 ± 1,04	1 (0 - 4)	3519,5	<0,001
Kaçıncı Gebelik	2,28 ± 1,39	2 (1 - 8)	2,82 ± 1,66	3 (0 - 11)	2,55 ± 1,56	2 (0 - 11)	3915,5	0,009
Gebelik Haftası	28,56 ± 3,6	29 (16 - 36)	28,95 ± 2,5	29 (22 - 35)	28,76 ± 3,08	29 (16 - 36)	4780,5	0,865

*Mann Whitney U Testi

Gruplara göre yaş medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunun yaş ortalaması 28 iken; çalışma grubunun 34 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre boy medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,011$). Kontrol grubunun boy ortalaması 162 cm iken; çalışma grubunun 160 cm olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre kilo orta değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Kontrol grubunun ortalaması 73,5 kg iken; çalışma grubunun 82 kg olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre vki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunun vki ortalaması 27,8 iken; çalışma grubunun 31,6 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre çocuk sayısı medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortalaması 0 iken; çalışma grubunun ortalaması 1 olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre gebelik sayısı medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,009$). Kontrol grubunun medyanı 2 iken; çalışma grubunun medyanı 3'tür.

Gruplara göre gebelik haftasının, gebelik esnasında alınan kilo miktarının medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,050$).

Tablo 8: Gruplara göre periodontal klinik indekslerin karşılaştırılması

	Grup						p*
	Kontrol		Çalışma		Toplam		
	Ort ± ss	Medyan (min-mak)	Ort ± ss	Medyan (min-mak)	Ort ± ss	Medyan (min-mak)	
Pİ	0,65 ± 0,32	0,7 (0 - 1)	0,78 ± 0,24	0,9 (0,1 - 1)	0,72 ± 0,29	0,8 (0 - 1)	0,006
Gİ	0,79 ± 0,49	0,9 (0 - 1,9)	1,06 ± 0,51	1,1 (0,1 - 2,4)	0,92 ± 0,52	1 (0 - 2,4)	<0,001
SCD	2,05 ± 0,36	2 (0,3 - 2,8)	2,38 ± 0,39	2,4 (1,4 - 3,5)	2,22 ± 0,41	2,2 (0,3 - 3,5)	<0,001
SK	0,43 ± 0,26	0,4 (0 - 1)	0,57 ± 0,27	0,5 (0,1 - 1)	0,5 ± 0,27	0,5 (0 - 1)	0,001
KAD	-0,95 ± 0,32	-1 (-1,5 - 0,1)	-0,67 ± 0,38	-0,7 (-1,7 - 0,4)	-0,81 ± 0,38	-0,9 (-1,7 - 0,4)	<0,001
PESA	1036,62 ± 180,36	1011,5 (696,3 - 1516)	1175,16 ± 263,02	1152 (469,2 - 1857,1)	1106,93 ± 236,01	1079,5 (469,2 - 1857,1)	<0,001
PİSA	464,11 ± 317,88	408,9 (0 - 1424,8)	745,03 ± 435,24	671,7 (46,3 - 1857,1)	606,69 ± 406,2	549,6 (0 - 1857,1)	<0,001

*Mann Whitney U Testi

Gruplara göre Pİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,006$). Kontrol grubunun medyanı 0,7 iken; çalışma grubunun medyanı 0,9'dur.

Gruplara göre Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunun medyanı 0,9 iken; çalışma grubunun medyanı 1,1'dir.

Gruplara göre SCD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunun medyanı 2 iken; çalışma grubunun medyanı 2,4'dür.

Gruplara göre SK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Kontrol grubunun medyanı 0,4 iken; çalışma grubunun medyanı 0,5'dir.

Gruplara göre KAD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunun medyanı -1 iken; çalışma grubunun medyanı -0,7'dir.

Gruplara göre PESA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunun medyanı 1011,5 iken; çalışma grubunun medyanı 1152'dir.

Gruplara göre PİSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Kontrol grubunun medyanı 408,9 iken; çalışma grubunun medyanı 671,7'dir.

Tablo 9: Periodontal duruma bakılmaksızın çalışma/kontrol gruplarının periodontopatojen sayılarının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (gdm yok)		Çalışma Grubu (gdm var)		Toplam		Test İst.	p
	Ort. \pm ss	Medyan (min - mak)	Ort. \pm ss	Medyan (min - mak)	Ort. \pm ss	Medyan (min - mak)		
<i>P.gingivalis</i>	1 \pm 2,41	0 (0 - 15,2)	0,87 \pm 2,52	0 (0 - 19,4)	0,93 \pm 2,46	0 (0 - 19,4)	4564,5	0,924
<i>P.intermedia</i>	1 \pm 3,55	0 (0 - 31,6)	0,47 \pm 1,71	0 (0 - 12,7)	0,72 \pm 2,75	0 (0 - 31,6)	3859	0,044
<i>T.forsythia</i>	1 \pm 1,87	0,1 (0 - 9,2)	3,21 \pm 6,1	0,6 (0 - 40,6)	2,15 \pm 4,71	0,3 (0 - 40,6)	3409,5	0,002
<i>T.denticola</i>	1 \pm 4,27	0 (0 - 33,3)	0,03 \pm 0,19	0 (0 - 1,8)	0,49 \pm 2,99	0 (0 - 33,3)	3572	<0,001

Mann Whitney U Testi; Ortalama \pm Standart sapma; Medyan (minimum – maksimum)

Gruplara göre periodontopatojen sayıları karşılaştırıldığında *P.gingivalis* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,924$). Gruplara göre *P.intermedia* sayısının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,044$). Gruplara göre *T.forsythia* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002$). Kontrol grubunda *T.forsythia* sayısının medyan değeri 0,1 iken; çalışma grubunda bu değer 0,6'dır. Gruplara göre *T.denticola* sayısının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 10: Periodontal teşhise ve gruplara göre periodontopatojen sayılarının karşılaştırılması

Periodontal Teşhis	Bakteri	Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		Test İst.	p
		Ort. ± ss	Medyan (min - mak)	Ort. ± ss	Medyan (min - mak)		
Sağlıklı (n _k :10) (n _ç :4)	<i>P.gingivalis</i>	0 ± 0,01	0 (0 - 0,04)	0 ± 0	0 (0 - 0,01)	19	0,844
	<i>P.intermedia</i>	0,34 ± 0,7	0 (0 - 1,89)	0 ± 0	0 (0 - 0,01)	19	0,876
	<i>T.forsythia</i>	0,08 ± 0,16	0 (0 - 0,51)	1,19 ± 2,34	0,03 (0 - 4,69)	17	0,651
	<i>T.denticola</i>	0 ± 0	0 (0 - 0)	0 ± 0	0 (0 - 0)	20	1,000
Lokalize Gingivitis (n _k :23) (n _ç :13)	<i>P.gingivalis</i>	1,22 ± 2,19	0 (0 - 6,94)	0,04 ± 0,12	0 (0 - 0,44)	65,5	0,004
	<i>P.intermedia</i>	0,38 ± 0,98	0,01 (0 - 3,9)	0,03 ± 0,1	0 (0 - 0,36)	77	0,011
	<i>T.forsythia</i>	0,75 ± 1,17	0,14 (0 - 3,66)	0,5 ± 0,91	0,02 (0 - 2,58)	139	0,723
	<i>T.denticola</i>	1,14 ± 4,69	0 (0 - 22,48)	0 ± 0	0 (0 - 0)	130	0,180
Generalize Gingivitis (n _k :43) (n _ç :42)	<i>P.gingivalis</i>	1,1 ± 2,86	0 (0 - 15,19)	1,34 ± 3,54	0 (0 - 19,36)	867,5	0,739
	<i>P.intermedia</i>	0,72 ± 1,46	0,01 (0 - 7,14)	0,57 ± 2,07	0 (0 - 12,7)	781	0,263
	<i>T.forsythia</i>	1,44 ± 2,42	0,14 (0 - 9,25)	5,05 ± 7,82	1,93 (0 - 40,6)	643	0,022
	<i>T.denticola</i>	1,25 ± 5,12	0 (0 - 33,33)	0,05 ± 0,29	0 (0 - 1,85)	631	0,001
Evre 1 Periodontitis (n _k :13) (n _ç :30)	<i>P.gingivalis</i>	1,2 ± 2,31	0,02 (0 - 7,14)	0,54 ± 1,09	0,03 (0 - 4,16)	177,5	0,642
	<i>P.intermedia</i>	3,77 ± 8,72	0,44 (0 - 31,56)	0,11 ± 0,24	0 (0 - 0,89)	107,5	0,016
	<i>T.forsythia</i>	0,57 ± 0,67	0,27 (0 - 1,98)	1,48 ± 2,23	0,55 (0 - 10)	163,5	0,403
	<i>T.denticola</i>	0,91 ± 2,21	0 (0 - 7,88)	0,02 ± 0,07	0 (0 - 0,36)	130	0,008
Evre 2 Periodontitis (n _k :3) (n _ç :11)	<i>P.gingivalis</i>	0,26 ± 0,45	0 (0 - 0,77)	1,31 ± 2,35	0,36 (0 - 7,86)	10	0,301
	<i>P.intermedia</i>	0 ± 0	0 (0 - 0,01)	1,77 ± 2,94	0,22 (0 - 8,43)	7,5	0,156
	<i>T.forsythia</i>	1,61 ± 2,67	0,13 (0 - 4,69)	4,88 ± 7,93	2,99 (0,36 - 27,99)	8	0,186
	<i>T.denticola</i>	0,03 ± 0,06	0 (0 - 0,1)	0 ± 0	0 (0 - 0)	11	0,056

Mann Whitney U Testi; Ortalama ± Standart sapma; Medyan (minimum – maksimum) (n_k: kontrol grubuna ait birey sayısı; n_ç: çalışma grubuna ait birey sayısı)

GDM'li ve sağlıklı gebelerde, sağlıklı periodonsiyumda periodontopatojen sayılarını karşılaştıracak olursak, “*P. gingivalis* ve *T. Denticola*” sayıları arasında bir fark bulunmamıştır. Bunun yanısıra kontrol grubunda *P. intermedia* sayısı fazla bulunurken; GDM grubunda ise *T.forsythia* sayısı fazla bulunmuştur ama istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Lokalize gingivitis tanısı konmuş 13 GDM'li ve 23 sağlıklı gebede gruplara göre kıyaslama yapıldığında “*P.gingivalis* ve *P.intermedia*” sayılarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,004). *P.intermedia* sayılarının medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,011). Kontrol grubunda *P.intermedia* medyan değeri 0,01 iken; çalışma grubunda bu değer 0'dır. *T.forsythia* ve *T.denticola* değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Generalize gingivitis teşhisi konmuş 42 GDM’li ve 43 sağlıklı gebede ‘‘*P.gingivalis* ve *P.intermedia*’’ sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplara göre *T.forsythia* sayılarının medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,022). Kontrol grubunda *T.forsythia* medyan değeri 0,14 iken; çalışma grubunda 1,93 olarak elde edilmiştir. *T. denticola* sayılarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,001).

Evre 1 periodontitis teşhisi konmuş 30 GDM’li ve 13 sağlıklı gebede *P.gingivalis* sayılarının arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,642). *P.intermedia* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,016). Kontrol grubunda *P.intermedia* sayısı medyan değeri 0,44 iken; çalışma grubunda bu değer 0 olarak elde edilmiştir. *T.forsythia* sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,403). *T.denticola* sayılarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,008).

Evre 2 periodontitis teşhisi konmuş 11 GDM’li ve 3 sağlıklı gebede bakteri sayılarının medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,301).

Tablo 11: Yaş dağılımlarının ve GDM varlığı/yokluğunun PISA değeri ile karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Grup				p	p*
	Pisa≤ 550	Pisa> 550	Toplam*	p	Çalışma Grubu			
					Pisa≤ 550	Pisa> 550		
Yaş								
15-25	20 (31,3)	13 (38,2)	33 (33,7)a		7 (18,4)	7 (11,1)	14 (13,9)b	
26-35	34 (53,1)	12 (35,3)	46 (46,9)a	0,205	20 (52,6)	33 (52,4)	53 (52,5)a	0,518
36-45	10 (15,6)	9 (26,5)	19,4 (19,4)a		11 (28,9)	23 (36,5)	34 (33,7)b	0,002

Pearson Ki-Kare Testi; Frekans (yüzde);*Gruplara göre yaşların dağılımı; a-b: Aynı harfe sahip oranlar arasında bir farklılık yoktur

Gruplara göre katılımcıların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,002). Burada 15-25 yaş kategorisinde olanların oranı gruplara göre farklılık göstermiştir. Kontrol grubunda 15-25 yaş grubunda olanların oranı %33,7 iken; çalışma

grubunda bu oran 13,9 olarak elde edilmiştir. 36-45 yaş kategorisinde olanların oranı da gruplara göre farklılık göstermiştir. Kontrol grubunda 36-45 yaş grubunda olanların oranı %19,4 iken; çalışma grubunda bu oran %33,7 olarak elde edilmiştir.

Tablo 12: Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi

		PI	SCD	SK	CRP	Yaş	Vki	Gebelik haftası
SCD	r	0,404						
	p	<0,001						
SK	r	0,620	0,476					
	p	<0,001	<0,001					
CRP	r	0,069	0,092	-0,037				
	p	0,334	0,195	0,604				
Yaş	r	0,173	0,319	0,150	-0,080			
	p	0,015	<0,001	0,034	0,259			
Vki	r	0,096	0,193	0,099	0,028	0,324		
	p	0,176	0,006	0,163	0,697	<0,001		
Gebelik haftası	r	0,117	0,089	0,001	-0,050	0,014	0,017	
	p	0,101	0,212	0,988	0,485	0,850	0,808	
Teşhis	r	0,344	0,326	0,386	0,027	0,102	-0,003	-0,029
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,709	0,150	0,966	0,682

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

SCD ile Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki mevcuttur ($r=0,404$; $p<0,001$). SK ile Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark pozitif yönlü yüksek bir ilişki mevcuttur ($r=0,62$; $p<0,001$). SK ile SCD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki mevcuttur ($r=0,476$; $p<0,001$). Yaş ile Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki mevcuttur ($r=0,173$; $p=0,015$). Yaş ile SCD arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki mevcuttur ($r=0,319$; $p<0,001$). Yaş ile SK arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki mevcuttur ($r=0,15$; $p=0,034$). Vki ile SCD arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki mevcuttur ($r=0,193$; $p=0,006$). Vki ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki mevcuttur ($r=0,324$; $p<0,001$). Teşhis ile Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki mevcuttur ($r=0,344$; $p<0,001$). Teşhis ile SCD arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki mevcuttur ($r=0,326$; $p<0,001$). Teşhis ile SK arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki mevcuttur ($r=0,386$; $p<0,001$).

Tablo 13: Gestasyonel diyabete etki eden risk faktörlerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmesi

	Univariate	
	OR (%95 CI)	p
Yaş	1,114 (1,059 - 1,173)	< 0,001
Vki	1,001 (0,999 - 1,003)	0,513
Çocuk Sayısı	1,746 (1,301 - 2,341)	< 0,001
Kaç Haftalık Gebe Olduğu	1,042 (0,951 - 1,142)	0,377
Pİ	5,241 (1,883 - 14,593)	0,002
SK	7,284 (2,442 - 21,726)	< 0,001
SCD	11,898 (4,742 - 29,851)	< 0,001
<i>P.gingivalis</i>	0,979 (0,872 - 1,1)	0,724
<i>P.intermedia</i>	0,911 (0,782 - 1,063)	0,236
<i>T.forsythia</i>	1,208 (1,069 - 1,365)	0,002
<i>T.denticola</i>	0,245 (0,069 - 0,865)	0,029
Teşhis	1,717 (1,266 - 2,328)	0,001
CRP	1,001 (0,993 - 1,009)	0,768
PESA	1,003 (1,001 - 1,004)	< 0,001
PISA	1,002 (1,001 - 1,003)	< 0,001
Diş Fırçalama (Hiç)	Referans	
Günde 2 kez	3,137 (1,291 - 7,622)	0,012
Düzensiz	6,889 (2,933 - 16,178)	< 0,001
Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Hiç)	Referans	
Düzensiz	0,488 (0,242 - 0,985)	0,045
Günde 1	0,34 (0,085 - 1,365)	0,128
Eğitim Düzeyi (İlköğretim)	Referans	
Lise	0,533 (0,252 - 1,128)	0,100
Üniversite	0,496 (0,254 - 0,969)	0,040
Meslek (Ev hanımı)	Referans	
Beyaz yaka	0,617 (0,264 - 1,443)	0,266
Mavi yaka	1,316 (0,285 - 6,075)	0,725
Serbest meslek	7,899 (0,965 - 64,649)	0,054
Sağlık Güvencesi (Yok)	Referans	
Var	0,571 (0,162 - 2,017)	0,385
Bundan Önceki Gebeliklerde Düşük Var Mı (Yok)	Referans	
Var	0,78 (0,395 - 1,54)	0,475
Gelir Düzey (0-1500 TL)	Referans	
1500-3000 TL	0,089 (0,011 - 0,705)	0,022
3000-6000 TL	0,072 (0,009 - 0,607)	0,016
6000 TL ve üzeri	0,03 (0,003 - 0,291)	0,003
Önceki Gebelikte Gdm Öyküsü (Yok)	Referans	
Var	19,755 (2,556 - 152,681)	0,004
Bundan Önceki Gebeliklerde Sezeryan Var Mı (Yok)	Referans	
Var	1,192 (0,575 - 2,471)	0,637
Önceki bebeğin kilosu (Normal)	Referans	
Normal değil	0,944 (0,381 - 2,341)	0,902

*Mann Whitney U Testi

Yaş arttıkça GDM riski 1,114 kat artmaktadır ($p<0,001$). Çocuk sayısı arttıkça GDM riski 1,746 kat artmaktadır ($p<0,001$). Pİ arttıkça GDM riski 5,241 kat artmaktadır ($p=0,002$). SK arttıkça GDM riski 7,284 kat artmaktadır ($p<0,001$). SCD arttıkça GDM riski 11,898 kat artmaktadır ($p<0,001$). *T. forsythia* sayısı arttıkça GDM riski 1,208 kat artmaktadır ($p=0,002$). *T.denticola* sayısı arttıkça GDM riski 0,245 kat artmaktadır ($p=0,029$). Periodontal teşhis evresi ilerledikçe GDM riski 1,717 kat artmaktadır ($p=0,001$). PESA arttıkça GDM riski 1,003 kat artmaktadır ($p<0,001$). PISA arttıkça GDM riski 1,002 kat artmaktadır ($p<0,001$). Günde 2 kez diş fırçalayanların hiç fırçalamayanlara göre GDM riski 3,137 kat daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,012$). Düzensiz diş fırçalayanların hiç fırçalamayanlara göre GDM riski 6,889 kat daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Düzensiz diş fırçalayanların hiç fırçalamayanlara göre GDM riski 0,488 kat daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,045$). Üniversite mezunu gebelerin GDM riski 0,496 kat daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,040$). 1500-3000 TL gelir düzeyindeki gebelerin GDM riski 0,089 kat daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,022$). 3000-6000 TL gelir düzeyindekilerin GDM riski 0,072 kat daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,016$). 6000 TL ve üzeri gelire sahip bireylerin GDM riski 0,03 kat daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,003$). Önceki gebeliğinde GDM olanların GDM riski 19,755 kat daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,004$).

Tablo 14: *P.gingivalis* sayısına etki eden faktörlerin yol analizi ile belirlenmesi

	β_0	β_1	Standart hata	Test İst.	P	R ²
<i>P.gingivalis</i> <--- Pİ	0,126	1,159	0,560	2,068	0,039	
<i>P.gingivalis</i> <--- Gİ	-0,166	-0,856	0,314	-2,726	0,006	
<i>P.gingivalis</i> <--- SCD	0,105	0,687	0,399	1,722	0,085	
<i>P.gingivalis</i> <--- SK	-0,035	-0,342	0,594	-0,575	0,565	
<i>P.gingivalis</i> <--- KAD	0,019	0,135	0,433	0,313	0,754	
<i>P.gingivalis</i> <--- PESA	-0,047	-0,001	0,001	-0,768	0,442	
<i>P.gingivalis</i> <--- PİSA	0,382	0,003	0,000	6,294	<0,001	
<i>P.gingivalis</i> <--- CRP	-0,071	-0,005	0,005	-1,164	0,245	
<i>P.gingivalis</i> <--- DMFT	-0,054	-0,041	0,047	-0,879	0,379	
<i>P.gingivalis</i> <--- Grup (GDM var/yok)	-0,117	-0,624	0,325	-1,920	0,055	
<i>P.gingivalis</i> <--- Gebelik haftası	-0,015	-0,013	0,053	-0,253	0,800	0,295
<i>P.gingivalis</i> <--- Vki	-0,007	0,000	0,001	-0,117	0,907	
<i>P.gingivalis</i> <--- Lokalize gingivitis	0,015	0,099	0,413	0,239	0,811	
<i>P.gingivalis</i> <--- Generalize gingivitis	-0,083	-0,448	0,327	-1,371	0,170	
<i>P.gingivalis</i> <--- Evre 1 periodontitis	-0,143	-0,931	0,395	-2,360	0,018	
<i>P.gingivalis</i> <--- Evre 2 periodontitis	-0,134	-1,316	0,597	-2,204	0,028	
<i>P.gingivalis</i> <--- Diş Fırçalama (Günde 2 kez)	-0,106	-0,607	0,348	-1,747	0,081	
<i>P.gingivalis</i> <--- Diş Fırçalama (Düzensiz)	-0,003	-0,018	0,325	-0,056	0,955	
<i>P.gingivalis</i> <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Düzensiz)	-0,015	-0,098	0,398	-0,246	0,806	
<i>P.gingivalis</i> <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Günde 1)	0,108	1,318	0,743	1,773	0,076	

β_0 : Standartlaştırılmış katsayı; β_1 : Standartlaştırılmamış katsayı

P.gingivalis ile Pİ arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,039$). Pİ değeri bir birim arttıkça *P.gingivalis* sayısı 1,159 birim artmaktadır. *P.gingivalis* ile Gİ arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$). Gİ değeri bir birim arttıkça *P.gingivalis* sayısı 0,856 birim azalmaktadır. *P.gingivalis* ile PİSA arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). PİSA değeri bir birim arttıkça *P.gingivalis* sayısı 0,003 birim artmaktadır. *P.gingivalis* ile evre 1 periodontitis arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,018$). Sağlıklı bireylere göre teşhisi evre 1 periodontitis olanların *P.gingivalis* sayısı 0,931 birim daha azdır. *P.gingivalis* ile evre 2 periodontitis arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$). Sağlıklı bireylere göre teşhisi evre 2 periodontitis olanların *P.gingivalis* sayısı 1,316 birim daha azdır.

Tablo 15: *P.intermedia* sayılarına etki eden faktörlerin yol analizi ile belirlenmesi

	β_0	β_1	Standart hata	Test İst.	P	R ²
<i>P. intermedia</i> <--- Pİ	-0,161	-1,670	0,638	-2,620	0,009	
<i>P. intermedia</i> <--- Gİ	0,104	0,608	0,357	1,700	0,089	
<i>P. intermedia</i> <--- SCD	0,118	0,878	0,454	1,933	0,053	
<i>P. intermedia</i> <--- SK	0,125	1,382	0,676	2,045	0,041	
<i>P. intermedia</i> <--- KAD	-0,080	-0,643	0,492	-1,307	0,191	
<i>P. intermedia</i> <--- PESA	0,086	0,001	0,001	1,396	0,163	
<i>P. intermedia</i> <--- PİSA	-0,095	-0,001	0,000	-1,545	0,122	
<i>P. intermedia</i> <--- CRP	-0,086	-0,007	0,005	-1,396	0,163	
<i>P. intermedia</i> <--- DMFT	0,169	0,144	0,053	2,718	0,007	
<i>P. intermedia</i> <--- Grup (GDM var/yok)	-0,202	-1,216	0,370	-3,291	<0,001	0,284
<i>P. intermedia</i> <--- Gebelik haftası	0,124	0,121	0,060	2,013	0,044	
<i>P. intermedia</i> <--- Vki	-0,014	0,000	0,001	-0,224	0,823	
<i>P. intermedia</i> <--- Lokalize gingivitis	0,034	0,262	0,470	0,557	0,578	
<i>P. intermedia</i> <--- Generalize gingivitis	0,096	0,585	0,372	1,571	0,116	
<i>P. intermedia</i> <--- Evre 1 periodontitis	0,215	1,577	0,449	3,511	<0,001	
<i>P. intermedia</i> <--- Evre 2 periodontitis	0,143	1,584	0,680	2,330	0,020	
<i>P. intermedia</i> <--- Diş Fırçalama (Günde 2 kez)	0,074	0,481	0,396	1,215	0,224	
<i>P. intermedia</i> <--- Diş Fırçalama (Düzensiz)	0,085	0,511	0,370	1,380	0,168	
<i>P. intermedia</i> <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Düzensiz)	0,107	0,793	0,453	1,751	0,080	
<i>P. intermedia</i> <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Günde 1)	-0,035	-0,482	0,846	-0,570	0,569	

β_0 : Standartlaştırılmış katsayı; β_1 : Standartlaştırılmamış katsayı

P. intermedia ile Pİ arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$). Pİ değeri bir birim arttıkça *P.intermedia* sayısı 1,67 birim azalmaktadır. *P.intermedia* ile SK arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,041$). SK değeri bir birim arttıkça *P. intermedia* sayısı 1,382 birim artmaktadır. *P.intermedia* ile DMFT arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$). DMFT değeri bir birim arttıkça *P.intermedia* sayısı 0,144 birim artmaktadır. *P.intermedia* ile grup (Gdm varlığı) arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). GDM olanların GDM olmayanlara göre *P.intermedia* sayısı 1,216 birim daha azdır. *P.intermedia* ile gebelik haftası arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,044$). Gebelik haftası değeri bir birim arttıkça *P.intermedia* sayısı 0,121 birim artmaktadır. *P.intermedia* ile evre 1 periodontitis arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sağlıklı bireylere göre teşhisi evre 1 periodontitis olanların *P.intermedia* sayısı 1,577 birim daha fazladır. *P. intermedia* ile evre 2 periodontitis arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$). Sağlıklı bireylere göre teşhisi evre 2 periodontitis olanların *P.intermedia* sayısı 1,584 birim daha fazladır.

Tablo 16: *T.forsythia* sayılarına etki eden faktörlerin yol analizi ile belirlenmesi

	β_0	β_1	Standart hata	Test İst.	P	R ²
<i>T. forsythia</i> <--- Pİ	0,069	1,209	0,973	1,243	0,214	
<i>T. forsythia</i> <--- Gİ	-0,224	-2,217	0,545	-4,068	<0,001	
<i>T. forsythia</i> <--- SCD	0,090	1,129	0,693	1,630	0,103	
<i>T. forsythia</i> <--- SK	-0,136	-2,539	1,031	-2,463	0,014	
<i>T. forsythia</i> <--- KAD	0,022	0,304	0,751	0,405	0,686	
<i>T. forsythia</i> <--- PESA	-0,067	-0,001	0,001	-1,207	0,228	
<i>T. forsythia</i> <--- PİSA	0,499	0,006	0,001	9,048	<0,001	
<i>T. forsythia</i> <--- CRP	-0,018	-0,003	0,008	-0,334	0,739	
<i>T. forsythia</i> <--- DMFT	-0,005	-0,007	0,081	-0,091	0,928	
<i>T. forsythia</i> <--- Grup (GDM var /yok)	0,100	1,019	0,564	1,806	0,071	0,419
<i>T. forsythia</i> <--- Gebelik haftası	0,105	0,175	0,092	1,904	0,057	
<i>T. forsythia</i> <--- Vki	-0,015	0,000	0,001	-0,276	0,783	
<i>T. forsythia</i> <--- Lokalize gingivitis	-0,005	-0,067	0,717	-0,094	0,925	
<i>T. forsythia</i> <--- Generalize gingivitis	0,052	0,539	0,568	0,949	0,343	
<i>T. forsythia</i> <--- Evre 1 periodontitis	-0,203	-2,516	0,685	-3,674	<0,001	
<i>T. forsythia</i> <--- Evre 2 periodontitis	-0,060	-1,135	1,037	-1,095	0,274	
<i>T. forsythia</i> <--- Diş Fırçalama (Günde 2 kez)	0,001	0,015	0,604	0,024	0,981	
<i>T. forsythia</i> <--- Diş Fırçalama (Düzensiz)	0,091	0,929	0,565	1,645	0,100	
<i>T. forsythia</i> <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Düzensiz)	-0,064	-0,797	0,691	-1,154	0,249	
<i>T. forsythia</i> <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Günde 1)	-0,044	-1,026	1,290	-0,795	0,427	

β_0 : Standartlaştırılmış katsayı; β_1 :Standartlaştırılmamış katsayı

T.forsythia ile Gİ arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Gİ değeri bir birim arttıkça *T.forsythia* sayısı 2,217 birim azalmaktadır. *T.forsythia* ile SK arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,014$). SK değeri bir birim arttıkça *T.forsythia* sayısı 2,539 birim azalmaktadır. *T.forsythia* ile PİSA arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). PİSA değeri bir birim arttıkça *T.forsythia* sayısı 0,006 birim artmaktadır. *T.forsythia* ile evre 1 periodontitis arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sağlıklı olan bireyler göre teşhisi evre 1 perodontis olanların *T.forsythia* sayısı 2,516 birim daha azdır.

Tablo 17: *T.denticola* sayılarına etki eden faktörlerin yol analizi ile belirlenmesi

	β_0	β_1	Standart hata	Test İst.	P	R ²
<i>T. denticola</i> <--- Pİ	-0,019	-0,208	0,701	-0,297	0,767	
<i>T. denticola</i> <--- Gİ	0,165	0,993	0,393	2,528	0,011	
<i>T. denticola</i> <--- SCD	-0,034	-0,257	0,499	-0,515	0,606	
<i>T. denticola</i> <--- SK	-0,068	-0,772	0,743	-1,039	0,299	
<i>T. denticola</i> <--- KAD	-0,025	-0,205	0,541	-0,380	0,704	
<i>T. denticola</i> <--- PESA	-0,011	0,000	0,001	-0,165	0,869	
<i>T. denticola</i> <--- PİSA	0,129	0,001	0,001	1,973	0,049	
<i>T. denticola</i> <--- CRP	0,079	0,007	0,006	1,216	0,224	
<i>T. denticola</i> <--- DMFT	0,124	0,109	0,058	1,875	0,061	
<i>T. denticola</i> <--- Grup (GDM var/yok)	-0,203	-1,263	0,406	-3,108	0,002	0,186
<i>T. denticola</i> <--- Gebelik haftası	0,056	0,057	0,066	0,856	0,392	
<i>T. denticola</i> <--- Vki	-0,011	0,000	0,001	-0,176	0,860	
<i>T. denticola</i> <--- Lokalize gingivitis	0,146	1,159	0,517	2,243	0,025	
<i>T. denticola</i> <--- Generalize gingivitis	0,096	0,604	0,409	1,477	0,140	
<i>T. denticola</i> <--- Evre 1 periodontitis	0,043	0,328	0,494	0,664	0,507	
<i>T. denticola</i> <--- Evre 2 periodontitis	-0,006	-0,064	0,747	-0,086	0,932	
<i>T. denticola</i> <--- Diş Fırçalama (Günde 2 kez)	0,160	1,063	0,435	2,445	0,014	
<i>T. denticola</i> <--- Diş Fırçalama (Düzensiz)	0,021	0,130	0,407	0,319	0,750	
<i>T. denticola</i> <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Düzensiz)	-0,064	-0,492	0,498	-0,988	0,323	
<i>T. denticola</i> <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Günde 1)	-0,082	-1,164	0,930	-1,252	0,210	

β_0 : Standartlaştırılmış katsayı; β_1 : Standartlaştırılmamış katsayı

T.denticola ile Gİ arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$). Gİ değeri bir birim arttıkça *T.denticola* sayısı 0,993 birim artmaktadır. *T.denticola* ile PİSA arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,049$). PİSA değeri bir birim arttıkça *T.denticola* sayısı 0,001 birim artmaktadır. *T.denticola* ile grup (Gdm varlığı) arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). GDM olan bireylerde GDM olmayan bireylere göre *T.denticola* sayısı 1,263 birim daha azdır. *T.denticola* ile lokalize gingivitis arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,025$). Sağlıklı bireylerin teşhisi lokalize gingivitis olanlara göre *T.denticola* sayısı 1,159 birim daha fazladır. *T.denticola* ile diş fırçalama (günde 2 kez) arasındaki yol katsayısı anlamlı bulunmuştur ($p=0,014$). Hiç diş fırçalamayanların günde iki kez diş fırçalayanlara göre *T.denticola* sayısı 1,063 birim daha fazladır.

Tablo 18: Gruplarda hasta sayısı bazında bakterilerin var/yok durumları

	Kontrol (+)	Kontrol (-)	Çalışma (+)	Çalışma (-)
<i>P.gingivalis</i>	60	38	58	43
<i>P.intermedia</i>	62	36	52	49
<i>T.forsythia</i>	71	27	86	15
<i>T.denticola</i>	26	72	4	97

(+) bakteri varlığı; (-) bakteri yokluğu

GDM ve sağlıklı gebelerin subgingival plak örneklerinde seçili bakterilerin var/yok kıyaslaması yapıldığında *P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.forsythia* varlıkları birbirine yakın sayıda bulunmuş; *T.denticola* varlığı ise kontrol grubunda daha fazla bulunmuştur. Buradaki diğer önemli nokta ise *T.denticola*'nın hem kontrol hem de çalışma grubunda tespit sayısının çok az olmasıdır.

5. TARTIŞMA

Periodontitis, mikroorganizmaların primer etken olduğu, dişin çevre destek dokularını etkileyen, bölgeye özgü enflamatuvar bir hastalıktır [4, 210]. Periodontitis olan bölgedeki enflamasyon, cep formasyonu, ataşman ve kemik kaybı; o bölgedeki patojenlere ve onların ürünlerine maruz kalmanın sonucu olarak görülmektedir. Bölgeye özgü subgingival biyofilmdeki farklı patojenik bakteri kompozisyonu ve miktarının periodontal hastalık durumunu etkilediği gösterilmiştir [211].

Periodontal hastalıkların temel etiyolojik nedeni, mikrobiyal dental plak olmakla birlikte bakteriyel enfeksiyonla başlar ve konak cevabıyla modifiye olup multifaktöriyel etiyolojiye sahip bir hastalığa dönüşür [28]. Benzer plak miktarına sahip bireylerde farklı şiddette periodontal hastalıkların görülebilmesi, plak ve diş taşı varlığına rağmen bazı bireylerde mevcut gingivitis tablosunun ileri seviye periodontal hastalığa dönüşmemesi bireye bağlı konak faktörlerinin etkinliğini düşündürmektedir. Nitekim yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda periodontal hastalıklar ile sistemik hastalıklar veya koşullar arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur [28, 156, 212].

Periodontal dokular üzerinde olumsuz etkilere yol açabilen sistemik durumlardan bir tanesi de gebeliktir. Gebelik süresince meydana gelen hormonal değişikliklerin periodontal dokular üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Ziskin ve ark. gebelik döneminde östrojen ve progesteron metabolizmasının değişmesi ile gebelerin periodontal hastalığa yatkınlığının arttığını ifade etmişlerdir [213].

Kronik aşırı beslenme ve obezite, vücutta düşük dereceli enflamasyona neden olmaktadır. "Metaenflamasyon" olarak adlandırılan bu kronik enflamasyon durumuna, kolon, karaciğer, kas ve yağ dokusu içinde yer alan makrofajlar aracılık etmektedir. Bağışıklık aktivitesinin ve homeostazın koruyucusu olan makrofajların aktiviteleri, zamanın ve çevrenin değişimi ile farklılaşmaktadır. Metaenflamasyon fenotipik olarak polarizasyon durumlarını çarpıtarak çok sayıda metabolik bozukluğa aracılık etmektedir. Metaenflamasyonda makrofaj polarizasyonunun patojenik değişimi farklı sekretom profilleri ile sonuçlanmaktadır. Metaenflamasyonla değiştirilmiş makrofaj polarizasyonu, insülin duyarsızlığı, ateroskleroz, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser ve otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir [214]. Bizim örneklem grubumuzu oluşturan bireylerin de obez olduğu ve insülin duyarsızlığı gösterdiği düşünüldüğünde metaenflamasyona maruz kaldığı ve sistemik olarak düşük

seviyede, kronik bir enflamasyon ile etkilendiği düşünülmektedir. Bu kronik enflamasyon da kan değerlerine yansımaya dahi dokular üzerinde devamlı olarak olumsuz etki yaratmaktadır.

Gestasyonel diyabet (GDM), ilk kez gebelik sırasında başlayan veya fark edilen glukoz intoleransıdır [215]. GDM'nin küresel prevalansı %2 ile %35 arasında değişmektedir [209] ve bu prevalans global olarak artmaktadır [216]. Ayrıca, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından güncellenen GDM'nin yeni sınıflandırmasının kullanılması ile GDM'nin küresel prevalansının yaklaşık iki kat artması beklenmektedir [217, 218]. GDM gelişimi için ana risk faktörleri, yaşlanan nüfus, kentleşme, obezite prevalansının yüksek olması, hareketsiz yaşam tarzı ve stresli yaşamdır [219]. Bunun yanı sıra, GDM gebeliklerinin hipertansiyon ve olumsuz gebelik sonucu geliştirme riski daha yüksektir ve önümüzdeki 10-30 yıl içinde %50 oranında Tip2 diyabet geliştirme riski bulunmaktadır [217].

Kumar ve ark. yaptığı çalışmada gingiviti olan kadınların GDM'ye yakalanma riski, sağlıklı kadınlara göre 1,85 kat daha fazla bulunmuştur. Benzer şekilde periodontitisli kadınlarda risk, sağlıklı kadınlara göre 4,12 kat daha fazla bulunmuştur. Sadece iki grup düşünüldüğünde (sağlıklı kişiler ve periodontal hastalığı olan kadınlar) GDM'ye yakalanma riski 2,85 kat daha fazla olmaktadır [220].

Çeşitli çalışmalarda periodontal hastalık ile GDM oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir [221-225]. Bir meta-analiz, periodontitisin, periodontitis olmayan kadınlara kıyasla GDM için istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı oluşturduğunu göstermektedir [226]. GDM için bu şekilde risk faktörlerine göre tasarlanmış çalışmalarda GDM ve periodontitis arasında 2 kattan fazla risk artışı bulunmuştur.

Aynı şekilde GDM'li bireylerde de periodontal hastalığa yakalanma riskinin arttığını belirten çalışmalar büyük bir heterojenite gösterse de kanıtlar bir ilişki olabileceği yönündedir. Dasanayake ve ark. çalışmalarında GDM'li bireylerde periodontal hastalıkta bir artış bulmuşlardır. Bu çalışmada periodontal hastalık GDM'li kadınların %50'sinde bulunurken; sağlıklı grupta %37,3 oranında bulunmuştur [227]. Başka bir çalışmada GDM'lilerin %15,4'üne periodontitis tanısı konulurken; %84,6'sında periodontitis saptanmamıştır [228]. 2013 yılında Lima ve ark. yaptıkları çalışmada ise gebelik sırasında GDM'li ve GDM'siz kadınların periodontal durumu arasında herhangi bir fark bulamamıştır. GDM'li kadınlarda periodontitis prevalansını %40, sağlıklı dişetlerine sahip olanları ise %46,3 olarak bulmuşlardır [229]. Esteves ve ark. 2016 yılında sistematik bir inceleme ve meta-analiz yürütmüş ve çalışmalar

arasında önemli klinik, metodolojik ve istatistiksel heterojenlik olduğu sonucuna varmışlardır. Kumar ve ark. 2018 yılında yaptığı çalışma ise periodontal hastalıklar ile GDM arasında önemli bir ilişki olduğunu ve bu ilişki nedeniyle preeklampsi gelişme riskinin arttığını göstermiştir [220]. Periodontitis ve GDM arasında pozitif bir ilişki olduğuna dair kanıtlar bulunsa da bu ilişkinin gücü net olarak bildirilmemiştir[230].

GDM ve periodontitis arasında iki yönlü ilişkinin olduğu yönünde kanıtlar literatürde çok fazla sayıda mevcuttur. Bu birbiri için risk faktörü olma özelliği taşıyan iki hastalık arasındaki olası ilişkiyi klinik periodontal ve mikrobiyolojik olarak inceleyen çalışmamızda da GDM'nin periodontal sağlığı etkilediği yönünde sonuçlar elde edilmiştir.

Gebelik ve olumsuz gebelik sonuçlarını araştıran birçok çalışmada *A.actinomycescomitans*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *C. rectus*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P.gingivalis* gibi periodontopatojen bakteriler değerlendirilirken, sıklıkla sağlıklı ilişkilendirilen streptokok ve actinomyces grubu bakteriler değerlendirilmemiştir.

Gogeneni ve ark. GDM'nin oral patojenlerle artan enfeksiyon ile ilişkili olduğunu söylemiştir. Gebelik sırasında görülen dişeti iltihabının, *P. gingivalis*, *F. alocis*, *T. denticola* ve bunların kombinasyonları ile şiddetlendiğini, sistemik C-Reaktif Protein (CRP)'de %325 artışa neden olduğunu belirtmişlerdir [209].

Hajishengallis ve ark. son yıllarda, bazı spesifik mikroorganizmaların kendi patojenitelerini göstermenin yanında; tüm mikrobiyotayı patolojik özellikler sergileyecek şekilde yönlendirebildiğini öne sürmüşlerdir [231, 232]. Temel taş (*keystone*) patojenler olarak adlandırılan bu mikroorganizmaların; konak yanıtını modifiye edebildiği ve bu yolla da hem kendisi hem de diğer mikroorganizmalar için ortamı daha elverişli hale getirebildiği gösterilmiştir [79]. Baker ve ark. gösterdiği gibi bu tip mikroorganizmalar; başka mikroorganizmaların yokluğunda ortamda patojenik özellik gösteremezken; kommensal çevre varlığında, ortamda az miktarda bulunsalar bile periodontal hastalığın ortaya çıkmasına sebep olabilmektedirler [80]. *P. gingivalis* ve *A. actinomycescomitans* gibi mikroorganizmaların, streptokoklar gibi patojen olmayan mikroorganizmalarla iletişimi, disbiyotik komünite oluşmasına sebep olmaktadır. Bu duruma “*polimikrobiyal sinerji*” adı verilmektedir [233]. *P.gingivalis*, *A. actinomycescomitans*, spiroketler gibi bakteriler periodontitis patogeneziyle ne kadar güçlü ilişki gösteriyor olsa da, kompleks mikrobiyota yokluğunda periodontal hastalık

geliştirememektedir. *Keystone* patojenler, ortamda az miktarda bulduklarında bile, oral mikrobiyotayı kullanan ve yöneten akıllı stratejilere sahiptirler [16, 234].

Madianos ve ark. 812 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada periodontopatojenlerin olumsuz gebelik sonuçlarına etkisi incelenmiştir. Patojen taraması yapmak üzere, doğumda, anne adaylarından plak örneği toplanmış, IgM düzeyi ile indüklenen IgG antikor seviyesine bakmak için kordon kanı alınmıştır. Turuncu kompleks (*C. rectus*, *F. nucleatum*, *P. micros*, *P. nigrescens* ve *P. intermedia*) ve kırmızı kompleks (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*) içindeki spesifik organizmalarla, anne IgG ve kordon kanındaki IgM varlığı ilişkilendirilerek, doğum sonuçları karşılaştırılmıştır. Spesifik olarak, pozitif fetal IgM'nin *C. rectus*'a prevalansı, erken doğanlarda zamanında doğmuş yenidoğanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Kırmızı kompleks organizmalarına karşı anne IgG antikorunun eksikliği, artan erken doğum ile ilişkilendirilmiştir. *C. rectus*'un, erken doğuma sebep olan birincil enfeksiyöz ajan olarak hizmet edebileceği olasılığının yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [235].

Literatürdeki kanıtlar, gestasyonel diyabetli bireylerde periodontopatojenler ile olumsuz gebelik sonuçları arasında olası bir ilişki olduğunu ve dolayısıyla gebelerde periodontal sağlığın önemini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bugüne kadar, *P.gingivalis* ve *P.intermedia* gibi anahtar periodontopatojenlerin varlığının artmasının gebeliğin sonucu üzerinde bir etkisi olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır [222, 236-240].

Bu yönde yapılan çalışmaların az sayıda olması, bakteri özeline inilmemesi, bakteri sayısını gösteren qPCR yerine sadece var/yok gösteren PCR yönteminin kullanılması ve örneklem büyüklüklerinin yetersiz olması çalışmamızın yapılmasının sebebinin oluşturmuştur. Çalışmamızda periodontopatojen olarak nitelendirilen 4 bakteri (*P.gingivalis*, *P.intermedia*, *T.forsythia*, *T.denticola*) ve Pİ, Gİ, SK, SCD, KAD, PİSA, PESA klinik periodontal parametreleri GDM'nin periodontal sağlık üzerindeki etkisini göstermek üzere incelenmiştir.

5.1. Demografik Verilerin Tartışması

Daha önce yapılan bir derlemede obezitenin yaygın olduğu, gelir seviyesinin daha düşük olduğu geri kalmış toplumlarda gestasyonel diyabet, gelişmiş ülkelere göre daha yüksek prevalansta tespit edilmiştir [241]. Çalışmamızda araştırmaya katılan her anne adayına ilk öncelikle demografik verileri ortaya koymak adına anket uygulanmıştır. Bu anketlerle gruplar arasındaki eğitim düzeyi, gelir düzeyi, meslek, sağlık güvencesi, önceki gebeliklerde GDM tanısı, düşük doğum, sezeryan varlığı, önceki bebeklerin doğum ağırlığı, yaş, boy, kilo, vki, çocuk sayısı ve gebelik sayısı kıyaslanmıştır.

Çalışma grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu konuda birçok çalışma ileri yaşın gebeliklerde GDM riskini arttırdığını, GDM gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [209, 223, 242]. Dasanayake ve ark.'nın 2008'de yaptığı çalışmada ve Ganiger ve ark. 2019'da yaptıkları çalışmada GDM grubunun yaş ortalamasını, sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulmuşlardır. Bu sonuçlar çalışmamızdan çıkan GDM bireylerin yaş ortalamasının fazla olduğu sonucunu desteklemektedir [227, 242].

Yaş, GDM ve periodontal hastalıkta ortak risk faktörlerinden bir tanesidir. Çalışmamızın sonuçlarına göre GDM grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. GDM grubunun daha yaşlı olmasının klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarımıza etkisi olabileceğini dikkate alarak değerlendirmelerimiz yeterli örnekleme sağlayan benzer hastalık ve yaş grubundaki bireyler karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Benzer yaş dilimindeki bireylerde klinik durum veya benzer periodontal hastalığa sahip gebelerdeki mikrobiyolojik durum yeterli sayıda katılımcı olması nedeniyle değerlendirilmiş olsa da, iki grup arasında yaş ve diğer ortak risk faktörlerinin etkilerini sonuçlarımızdan arındırmak için binary regresyon analizi yapılmıştır.

Yaş dağılımlarının ve GDM varlığı/yokluğunu PİSA değeri ile karşılaştırdığımız Tablo 15'de bireyler 15-25, 26-35, 36-45 olarak 3 yaş grubuna ayrılmıştır. 26-35 yaş aralığında benzer sayılarda katılımcı varken; 15-25 yaş grubu kontrol grubunda fazla; 36-45 yaş grubu ise GDM grubunda fazla sayıda bulunmuştur. 36-45 yaş aralığında PİSA değerleri kıyaslandığında GDM grubunda PİSA değerinin daha yüksek bulunması, yaşın periodontal hastalık için bir risk

faktörü olmasına rağmen GDM'den daha çok etkilendiği sonucunu vermiştir. Bu sonuç ile de iki grup arasındaki ilişkinin sadece yaş farkı ile ilişkili olmadığı sonucunu desteklemektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda lise ve üniversite mezunu sayıca fazla iken; GDM grubunda ilköğretim mezunları istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da sayıca daha fazla bulunmuştur. Gelir düzeyine bakıldığında kontrol grubunda gelir düzeyi yüksek kişi sayısında fark varken; GDM grubunda ise 1500 TL gelir seviyesinde anlamlı bir fark bulunmuştur. Keshavarz ve ark. yaptıkları çalışmada GDM ile sosyo-ekonomik düzey arasında bir ilişki bulunurken [243]; Yang ve ark. böyle bir ilişkiye rastlamamıştır [244].

Çalışma grubumuzda önceki gebeliklerinde GDM öyküsü olanların sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Dasanayake ve ark. yaptığı çalışmada da sonuçlarımıza paralel şekilde GDM grubunda, önceki gebeliklerde GDM öyküsü anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur [227].

Çalışmamızda GDM grubunda vki, kontrol grubunun vki'sine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine daha önce yapılan birçok çalışmanın sonuçlarına paralel bir şekilde obez anne adaylarının GDM olma riskleri daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur [209, 223, 245, 246].

Çalışmamızda yapılan analizlerde gebelerin CRP seviyeleri ile GDM olup/olmamları arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Gogeneni ve ark. CRP seviyesini GDM'den bağımsız olarak gingivitisli gebelerde daha yüksek tespit etmişlerdir. CRP'yi gingivitisin sistemik enfeksiyona yansması olarak görmüşler ve bu sonucu GDM'nin belirlemediğini öne sürmüşlerdir. Chokwiriyachit ve ark. 50 GDM'li, 50 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada da serum CRP değerlerini GDM'li bireylerde daha yüksek bulmuşlardır [224]. Bu sonuçların çalışmamızla uyumsuzluğunun sebebinin CRP'yi etkileyen çok fazla parametrenin olması ve periodontal enflamasyonun GDM'nin neden olduğu farktan daha belirgin olması ile ilişkilendirmektediriz.

GDM teşhisi konmuş bireylerin daha olumsuz yaşam şartlarına sahip olduğu, daha ileri yaşlarda olduğu, vki'sinin daha yüksek olduğu, gebelik sayısının daha fazla olduğu sonuçları literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da gözlenmiştir.

5.2. Klinik Periodontal Verilerin Tartışması

Periodontal hastalıkların veya sistemik hastalıkların periodontal dokular üzerine yansımalarını klinik olarak gösterebileceğimiz klinik periodontal parametreler bugüne kadar yapılmış araştırmaların çoğunda bizim çalışmamızda da olduğu gibi analiz edilmiştir. Gebelik dönemi başlangıçlı diyabeti ifade eden gestasyonel diyabetin periodontal hastalıklarla ilişkisini inceleyen birçok çalışmada da klinik periodontal parametrelere yer verilmiştir.

Periodontal ve Peri-İmplant Hastalık ve Durumların Sınıflaması 2017 Dünya Çalıştayı'nda gebelikte, dişeti iltihabının prevalansının ve ciddiyetinin arttığı ve sıklıkla sadece mevcut plak miktarıyla ilgili olmadığı bildirilmiştir. Hem uzunlamasına hem de kesitsel çalışmalarda, gebelik sonrası gingival enflamasyonun prevalans ve şiddeti gebelik öncesine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasında plak skorları aynı olmasına rağmen, sondalanabilir cep derinlikleri daha derin, sondalamada kanama veya diş fırçalama ile kanamalar da yüksek, dişeti oluğu sıvısı akışı daha fazla bulunmuştur. Gebelik sırasında nispeten daha az plak varlığında belirgin bir dişeti iltihabı gelişme eğilimi olmakla birlikte, gebelikle ilişkili dişeti iltihabının özellikleri, plağa bağlı gingivitisle benzerlik göstermektedir [247]. Gebenin sistemik durumunun değişmesi, yani progesteron, östrojen gibi hormonlardaki sistemik artış, bağışıklık yanıtının değişmesi gibi durumlarda gebelikte periodontal dokularda değişime sebep olmaktadır [248]. Bu nedenle çalışmamızda hem GDM hem de sağlıklı gebe gruplarında Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ölçümleri yapılmıştır.

Çalışmamızda periodontal cebin marjinal kenarının enflamasyonunun ölçülmesinde Gİ kullanılmıştır. Gİ, sadece kanama var/yokluğu yerine dişetin fiziki durumu hakkında da bilgi sağladığı için, enflamasyon derecesinin belirlenmesinde daha doğru bir bilgi veren bir indeks olduğu için kullanılmıştır [249].

SK, periodontal hastalıklarda, hastalık aktivitesini belirlemede, en objektif klinik değerlendirmelerden birisi olarak bilinmektedir. Bu indeks cep içindeki enflamasyonu yansıtan bir indekstir. Cep tabanındaki bağlantı epitelinin, iltihabi dejenerasyonu ile, sondalamada kanamanın meydana geldiği ve cerrahi olmayam periodontal tedavi ile iltihabın çözülmesi veya ortadan kalkması ile azaldığı bilinmektedir [249].

Klinik ataşman düzeyi, dişeti çekilmesi ile sondalanabilir cep derinliğinin toplamıdır ve periodontal hastalığın şiddeti hakkında bilgi vermektedir. Periodontal hastalıkta, periodontal doku yıkımı sebebiyle, artmış KAD değerlerinde, periodontal tedavi ile birlikte azalma gözlenmektedir. Periodontal hastalık sınıflamasının yapılabilmesi ve değerlendirilebilmesi için çalışmamızda bu indeks kullanılmıştır.

Periodontal enflamasyonun olumsuz gebelik sonuçları ve birçok sistemik hastalık için risk faktörü olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etki ispatlanırken farklı sınıflandırmalar kullanılmış; fakat bunlar periodontal enflamasyon miktarını hesaplamakta PİSA değerlendirmesine göre daha yetersiz değerlendirmelerdir. Bu amaçla periodontal yüzey enflamasyonu ölçmek için PİSA ve PESA hesaplamaları yapılmıştır. PİSA, kanayan cep epitelinin yüzey alanını milimetre kare olarak yansıtmaktadır. Kanayan cep epitelinin yüzey alanı, iltihaplı periodontal doku miktarını belirlemektedir. 2017 periodontal hastalık sınıflamasından enflamasyonun derecesinden önce kemik ve ataşman kaybı üzerinden yapıldığı için gruplar sadece enflamasyon açısından değerlendirilmemiştir. Gingivite ve periodontitis ayrı ayrı değerlendirildiği için enflamasyon açısından karşılaştırma yapmak güçleşmektedir [2]. Bu nedenlerle çalışmamızda periodontal enflamasyonu doğru değerlendirmek için 2017 periodontal hastalık sınıflamasının yanı sıra PİSA değeri kullanılmıştır.

PİSA'nın periodontal enflamasyonu nicel bir şekilde belirtmesi aktif enflamatuvar dentisyonlu bireyleri, enflamasyonsuz veya iyileşmiş dentisyonlu olanlardan ayırt etmek için kullanılabilmesi fikrini akla getirmiştir [250]. PİSA'nın hesaplanmasında, enflamatuvar yüke katkıda bulunduğu için sadece kanama gösteren PESA kısmı dikkate alınmaktadır. PİSA, SK gösteren patolojik periodontal ceplerle ilişkili enflamatuvar yükün hesaplanmasına izin vermektedir.

Dişlerin çevresinde yer alan periodontal ceplerin yüzey alanının bir elin ayasına (50- 15 cm²) ya da ön kol iç yüzeyine (200 cm²) eş değer olduğu bildirilmiştir [155]. Tip2 DM'li bireylerde diğer faktörlerin etkisinden bağımsız olarak, PİSA ile HbA1c düzeyleri arasında doz-yanıt ilişkisi olduğu, PİSA'da 333 mm²'lik artışın, HbA1c' de 1,0 puanlık bir artışa yol açabildiği rapor edilmiştir [251]. Bu bağlamda periodontitis patogenezinde yer alan enflamatuvar mediyatörler ve/veya mikroorganizmalar ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkinin daha doğru sonuçlar almak adına bu lokal enflamasyon üzerinden incelenmesi gerekmektedir.

Enflamatuvar periodontal doku miktarını nicel olarak göstermek periodontitise bağı enflamatuvar yükü değerlendirmeyi sağlayacaktır. Bu amaçla yapılan değerlendirmelerde SCD ya da KAD kaybı ortalamaları enflamatuvar periodontal doku miktarını nicel olarak göstermemekte ve özellikle aktif enflamatuvar durumu niteleyen SK gibi parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir [206].

Yao ve ark. 2019'da ikinci trimesterındaki GDM'li gebeler üzerinde yaptıkları çalışmada GDM'li bireylerde Pİ, Gİ, SK ve SCD değerlerini sağlıklı gebelerden daha yüksek değerlerde bulmuşlar [252].

Chokwiriya ve ark. 50 GDM'li, 50 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada SK, SCD ve KAD değerlerini çalışma grubunda kontrol grubundan daha yüksek değerlerde bulmuşlar [224].

Xiong ve ark. inceledikleri vaka kontrol çalışmalarında GDM'li bireylerin en az bir SK'lı bölgeye sahip olma olasılıklarını ve ortalama SCD değerlerini sağlıklı gebelere göre daha yüksek bulmuşlardır [253].

Özçaka ve ark. çalışmalarında, GDM grubunda GDM olmayan gruba göre daha yüksek SK ve Pİ skorları, daha yüksek SCD değerleri bulmuşlardır. Yüksek karbonhidrat diyeti olan gebelerin Pİ skorlarının ve GDM riskinin daha yüksek olabileceğini belirtmişlerdir [254].

Bağış ve Bostancı tarafından 2013'de yapılan bir çalışmada, 167 gebe arasından 85 GDM'li gebede Gİ, Pİ, KAD ve SCD değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve periodontal enflamasyonun GDM için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir [245].

Fogacci ve ark. ise 21 ila 34 yaşları arasında ve 28-32 haftalık 287 gebede yaptıkları çalışmada SK, Pİ, Gİ, SCD, KAD gibi periodontal klinik parametrelerin olumsuz gebelik sonuçları ile anlamlı ilişkisi bulunmadığını söylemişlerdir [255].

Chaparro ve ark. gebeliklerin ilk trimesterındaki GDM bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada SK, SCD ve KAD değerlerini çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada aynı zamanda periodontal yüzey alanındaki iltihabı gösteren PİSA değerini GDM'li bireylerde sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır [256].

Mishra ve ark. 2014'te 30 GDM'li, 60 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada SK, KAD ve SCD parametrelerini değerlendirmişler ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Çalışma GDM ile periodontal hastalık arasında herhangi bir pozitif korelasyon göstermese de kontrol grubunda periodontitis prevalansının arttığını göstermiştir. GDM'nin daha çok vki ve ailesel diyabet geçmişi ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir [257].

Çalışmamızda GDM grubunun Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD, PİSA ve PESA ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu sonuç literatürde daha önce yapılmış çalışmaların çoğunluğu ile paralel niteliktedir. Bu sonuç periodontal enflamasyonun GDM için daha büyük bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda yapılan regresyon analizine göre yaş, çocuk sayısı, önceki gebeliklerde GDM öyküsünün olması, düzensiz diş fırçalama ve düzensiz arayüz bakımı, Pİ, SK, SCD, PESA, PİSA, periodontal teşhis, *T.forsythia* ve *T.denticola* GDM'ye etki eden parametreler olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda Periodontal ve Peri-İmplant Hastalık ve Durumların Sınıflaması 2017 Dünya Çalıştayına göre [12] hastalık sınıflaması yapılmıştır. Buna göre en az birey sayısı sağlıklı periodonsiyuma sahip GDM'li birey ve evre 2 periodontitisli sağlıklı gebe kategorisinde tespit edilmiştir. Dört GDM'li kişide, 10 sağlıklı gebede sağlıklı periodonsiyum bulunurken; 5 sağlıklı gebede, 11 GDM'li bireyde evre 2 periodontitis görülmüştür. Lokalize gingivitis kategorisinde istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kontrol grubunda 46, GDM grubunda 42 bireye generalize gingivitis teşhisi konmuştur. Örneklem istatistiksel değerlendirme için yeterli sayıda ve eşit dağılım göstermektedir. Evre 1 periodontitis olanların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Kontrol grubunda 13, GDM grubunda 30 kişiye evre 1 periodontitis teşhisi konmuştur. GDM grubunda evre 1 ve evre 2 periodontitis teşhisinin daha fazla olup, lokalize gingivitis teşhisinin ve sağlıklı periodonsiyumun daha az görülmesinin GDM bireylerinin yaş ortalamasının kontrol grubuna göre daha fazla olması, diyabetin periodontal dokular üzerindeki olumsuz etkilerinin olması ve fırçalama alışkanlıklarını gösteren parametrelerin daha kötü çıkmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Xiong ve ark. 2009'da 53 GDM'li 106 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada GDM'li kadınlarda periodontitis yüzdesini %77,4 sağlıklı gebelerde %57,5 bulmuşlardır. Bu çalışma, periodontal hastalık ve GDM arasındaki ilişkinin varlığını desteklemektedir [223].

Chokwiriyaçit ve ark. 2013'deki çalışmalarında sağlıklı gebelerde periodontitis tespit oranını %26 bulurken; GDM'li bireylerde bu oran %50 olarak tespit edilmiştir [224].

Kumar ve ark. 2018'de 584 GDM'li bireyi gebeliklerinin erken döneminde periodontal olarak değerlendirdikleri bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmaya göre 584 gebede; 184 (%31,5) gingivitis ve 148 (%25,3) periodontitis teşhisi konulmuştur. Genel olarak, 332 (%56,8) gebede periodontal hastalık tespit edilmiştir. Çalışma, periodontal enflamasyonun GDM ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu ve bu ilişki nedeniyle preeklampsi gelişme riskinin arttığını göstermiştir [220].

GDM ile periodontitis arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu söyleyen çoğu çalışmanın yanı sıra tersini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Lima ve ark. 2013'de 90 GDM'li, 270 sağlıklı gebede yaptıkları çalışmada, periodontitis prevalansını GDM grubunda %40, kontrol grubunda %46,3 olarak bulmuşlardır. Periodontitisten ziyade anne yaşı, kronik hipertansiyon ve vki'nin GDM ile ilişkisini daha önemli olarak görmüşlerdir [229].

Kalra ve ark. 2016'da bildirdikleri çalışmada 30 GDM'li, 60 sağlıklı gebe değerlendirilmiştir. GDM'li bireylerin %70'inde periodontal hastalık saptanırken, kontrol grubundaki bireylerde %77 oranında periodontal hastalık tespit edilmiştir. Bu sonucun kontrol grubunun yaş ortalamasının GDM grubunun yaş ortalamasından büyük olması nedeniyle de olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmanın sonucuna göre periodontal hastalık ve GDM arasında bir ilişkiden söz etmek mümkün değildir [258].

GDM 'nin periodontal hastalık ile ilişkisi olmadığı yönünde de çalışmalar olmakla birlikte, çalışmamız sonuçlarında GDM'li bireylerde periodontal sağlığın daha kötü olduğu hem klinik parametreler hem de periodontal teşhisler üzerinden gösterilmiştir. Bu olumsuzluğun gelişmesinin sebebi gebelik hormonlarının üzerine insülin intoleransının eklenmesi şeklinde yorumlanmıştır.

5.3. Mikrobiyolojik Verilerin Tartışması

GDM'li bireylerin periodontal durumlarının incelendiği çalışmalar çok az sayıda olsa da literatürde mevcuttur. Bu alanda yapılan çalışmaların çoğunluğu klinik periodontal ölçümler üzerinden yürütülmüş olup, çok az bir kısmında oral mikrobiyolojiye bakılmış, sadece birkaç

tanesinde periodontopatojen dediğimiz özel bakterilerin incelemesi yapılmıştır. Sadece bakteri cinsine bakılıp, tür özeline inilmeyen bu çalışmalarda GDM'li bireylerin oral florasında genel olarak sağlıklı gebelere göre daha fazla bakteri barındırdığı sonucuna varılmıştır [252, 259, 260]. Çalışmamızda GDM'nin periodontal hastalık üzerine etkisini incelediğimiz için klinik periodontal parametreler ile birlikte periodontal hastalıkta etkin olan patojen bakterileri değerlendirdik.

Yao ve ark. 2019'da yaptıkları çalışmada GDM'li kadınların subgingival plak örneklerinde tüberküloz basili, siyah pigmentli bakteri ve Capnocytophaga tespit oranı diyabetik olmayan gebelerden daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=000, p=026 ve p=030). Ek olarak, GDM'li kadınlarda daha az oral streptokok (p = 000) ve laktobasil (p = 000) ve daha fazla oral anaerobik bakteri (p = 000), tüberküloz basili (p = 000), siyah pigmentli bakteri (p = 007), Capnocytophaga (p = 000) ve aktinomisetler (p = 000) tespit edilmiştir. İkinci trimesterde GDM'li bireylerde oral bakteri sayısı genel olarak diyabetik olmayan gebelere göre daha yüksek bulunmuştur [252]. Bu çalışmada bakterilerin belirlenmesinde VITEK metodu kullanılmıştır.

Li ve ark. tükürük ve dental plakta yaptıkları çalışmada periodontitis olan veya çürük sayısı fazla olan GDM'li bireylerde bakteri cinslerinin farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bireyin GDM oluşunun oral bakteri yükünü genel olarak arttırdığı sonucuna varmışlardır [260].

Anaerobik, Gram-negatif bir bakteri olan *P.gingivalis* kronik periodontitisin temel sorumlusu görülmekle birlikte olumsuz gebelik sonuçları gibi birçok sistemik sekelle de ilişkilendirilmektedir [261]. Düşük seviyelerde bile, *P. gingivalis* kommensal mikrobiyotayı kontrol etmek ve hastalığın ilerlemesini yönlendirmek için çeşitli stratejiler kullanmakta ve bu nedenle *keystone* olarak kabul edilmektedir [262].

Gogeneni ve ark. yaptıkları çalışmada *P.gingivalis*'in GDM olup olmadığına bakılmaksızın gebelerde gingivitis tablosu ile beraber artış gösterdiğini bulmuşlardır [209]. Ancak bu çalışma dental plak örneği üzerinden değil; tükürük üzerinden yapılmıştır. Tükürüğün dişetinden ziyade çok daha geniş bir alan olan oral kaviteyi temsil ettiği unutulmamalıdır. Bu çalışmada sadece bakteri var/yok gösteren PCR yöntemi kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda bakteri sayımı da yapan qPCR yöntemi kullanılmıştır.

Ganiger ve ark. subgingival plak örneğinde yaptıkları çalışmada *P.gingivalis* sayısını GDM'li bireylerde sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur; ancak bu çalışmada bireyler periodontal durumuna göre ayrılmadan analiz edilmiştir [242]. Ayrıca bu

çalışmada sadece bakteri var/yokluğunu gösteren PCR incelemesi yapılmış; bizim çalışmamızda ise bakteri sayısını gösteren qPCR kullanılmıştır.

Dasanayake ve ark. 2008 yılında GDM'li bireylerin ve sağlıklı gebelerin dental plak örneklerinde yaptıkları çalışmada ise *P.gingivalis* açısından iki grup arasında bir fark bulamamıştır [227].

Bizim yaptığımız çalışmada subgingival plak örneğinde tespit edilen *P.gingivalis*'in PİSA indeksine istatistiksel olarak anlamlı derecede bağlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Yani PİSA değeri arttıkça birim alandaki *P.gingivalis* sayısı da artış göstermektedir. Aynı zamanda sağlıklı bir periodontal durumdan evre 2 periodontitise gittikçe de bu sayıda artış gözlenmiştir. Fakat bireyin GDM olup olmasının bu sayıyı etkilemediği sonucuna varılmıştır.

P.gingivalis kırmızı kompleks içerisinde yer alan, invazyon yeteneği gösteren ve periodontal hastalık ve doku yıkımından sorumlu tutulan patojenlerin başında gelmektedir [75]. Çalışmamızda yapılan yol analizinde bu patojen Pİ, Gİ ve PİSA ile ilişkili bulunmuş ve evre 1 ve evre 2 periodontitisle yol katsayısı anlamlı çıkmıştır. Yıllardır periodontitisten sorumlu tutulan bakteri çalışmamızda da GDM'den bağımsız olarak hastalık evresiyle ve aktif enflamasyonla birlikte hareket ettiği görülmüştür.

Ortamda bulunan *P.gingivalis* sayısından çok var/yokluğunun önemli olması yukarıda da bahsedilen çalışmalarda belirtilmiştir. Bizim çalışmamız için yaptığımız var/yok tablosunda (Tablo 22) ise *P.gingivalis* sayıları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu sebeple GDM'nin artışıyla paralel bir artışın olmaması akla yatmaktadır.

Gebelik gingivitisinden sorumlu tutulan esas patojen ise *P.intermedia*'dir. Progesterondan zengin ortamda gelişme yeteneği gösterdiğinden, *P.intermedia* ve gebelikle ilişkili periodontal hastalık arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [263, 264]. İn vitro sonuçlar, bu organizmanın büyüme için kadın cinsiyet hormonlarını K vitamini yerine kullanma yeteneğinin, gebelikle olan ilişkisini açıklayabileceğini göstermektedir [265]. Yapılan birçok çalışma gebelerde *P.intermedia* sayısının arttığını göstermiştir [266-268]. Ganiger ve ark. GDM olan ve olmayan gebelerin subgingival plak örneklerinde yaptığı PCR çalışmasında *P.intermedia* sayısı GDM'li bireylerde sağlıklılara göre yüksek bulunmuştur [242].

P.intermedia gingivitisle ilişkilendirilen bir periodontopatojendir. Turuncu kompleks içerisinde yer almaktadır [75]. Çalışmamızda yapılan yol analizlerinde *P.intermedia* Pİ ve SK ile pozitif ilişkili bulunurken, SCD ve PİSA arasında bir ilişki bulunamamıştır. Teşhis olarak da lokalize gingivitisli ve evre 1 periodontitisli kontrol grubu bireylerinde ilişki tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar da bize *P.intermedia* 'nın gingivitis ve başlangıç periodontitis tablosunda daha çok rol oynadığını göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada *P.intermedia* sayısı periodontal durumuna bakılmaksızın sağlıklı gebelerde GDM'lilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Var/yok kıyaslaması yapıldığında ise gruplar arasında belirgin fark görülmemektedir. Çalışmamızda gebelik haftası ilerledikçe *P.intermedia* daha fazla sayıda tespit edilmiştir. Bu dönemim gebelik hormonlarının zirve yaptığı 3. trimestera denk geliyor olması da *P.intermedia* ile bu hormonlar arasındaki ilişkiyi ispatlar niteliktedir. Ayrıca *P.intermedia*'nin SK ile ilişkili bulunurken; Gİ ile ilişkisinin o kadar net olmamasının nedeni Gİ'nin yüzeysel enflamasyonu temsil ederken SK'nın cep içindeki enflamasyonu temsil etmesi ve hormonal durumun sonuçlarını daha fazla yansıtıyor olmasından kaynaklanmaktadır.

Lokalize gingivitisli hasta grubunda *P.intermedia* sayısı sağlıklı gebelerde fazla çıkarken; generalize gingivitis grubunda bir fark bulunmamıştır. Bu durum lokalize gingivitis grubunda sağlıklı gebe sayısının GDM'li katılımcı sayısına göre fazla olmasından kaynaklanabilir. Generalize gingivitis grubu değerlendirildiğinde iki gruptaki gebe sayısının yüksek ve eşit olması sonuçların doğru bir şekilde yorumlanmasına imkan vermektedir. Yine *P.intermedia* sayısı sağlıklı periodonsiyumdan evre 2 periodontitise doğru gittikçe sayıca artış göstermesi de periodontal cep içindeki hormonlarla olan ilişkisini yinelemektedir. Buna göre bu patojenin sayıca artışının kaynağı periodontal cebin derinleşmesi, gebelik hormonlarına ulaşımının artması olarak düşünülmektedir. GDM ve *P.intermedia* arasındaki ilişkinin net ortaya konamamasının nedenlerinden bir diğeri de GDM'nin gebelik dönemi başlangıçlı bir diyabet olmasındandır.

Periodontal hastalıkların ve doku yıkımının temel sorumlularından bir diğeri *T.forsythia* özellikle hastalığın aktif olarak ilerlediği bölgelerden sıklıkla izole edilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da bizim sonuçlarımıza paralel şekilde Gİ'nin yüksek olduğu alanlarda *T.forsythia* sayısı fazla bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda *T.forsythia* sayısı hem Gİ'nin yüksek olduğu hem de PİSA değerinin yüksek olduğu alanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması aktif hastalıktan sorumlu olduğu tezini destekler niteliktedir. Yine periodontitis evresinin artması ile de aynı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,001$). Çalışmamızda GDM olanlar ve sağlıklı gebeler kıyaslandığında GDM'lilerde *T.forsythia* sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). İki grup arasında var/yok kıyaslaması yapıldığında ise belirgin bir fark bulunmamıştır. Özellikle katılımcı dağılımının en yoğun olduğu generalize gingivitis tanılı iki eşit grupta *T.*

forsythia sayısı diğer teşhis gruplarında da olduğu gibi GDM olanlarda daha fazla sayıda tespit edilmiştir.

Kırmızı kompleks içerisinde yer alan, daha çok periodontal hastalığın ilerlediği yerlerden izole edilen *T.forsythia* cep epiteline invazyon yeteneği de göstermektedir [75]. Çalışmamızda yapılan yol analizi sonuçlarına baktığımızda *T.forsythia* Gİ, SK,PİSA gibi aktif enflamasyon belirteçleri, hastalığın geçiş aşaması olan evre 1 periodontitis ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur. *T.forsythia* 'nın GDM bireylerinde de anlamlı derecede fazla sayıda da bulunmuş olması bu patojenin periodontal hastalığın aktif sürecindeki rol alırken GDM faktörlerinden de etkilendiğini göstermektedir.

Dasanayake ve ark. gebelerin vajinal sıvılarında yaptıkları PCR çalışmasında *T.forsythia* sayısı GDM olanlarda, olmayan gruba göre fazla sayıda tespit ederlerken; serum IgG örneklerinde bir fark gözlemlememişlerdir [227].

Akherati ve ark. yaptıkları çalışmada ise orta derecede periodontitisli Tip2 diyabet hastalarında subgingival plakta *T.forsythia* prevalansını, orta derecede periodontitisli diyabetik olmayanlardan önemli ölçüde daha yüksek bulmuşlardır [269].

Oldukça hareketli, invaziv, Gram negatif bir anaerob olan *T.denticola*, gebelik komplikasyonları ile sıkça ilişkilendirilen periodontitise neden olan bir patojendir [270]. Gogeneni ve ark. gebelerin tükürük örneklerinde yaptıkları PCR çalışmasında sadece gingivitis ve GDM'nin birlikte görüldüğü grupta *T.denticola* sayısını fazla bulmuşlardır [209]. Ancak tükürük oral kavitenin tamamının durumunu yansıtması ve dişeti özelini göstermemesi sebebiyle bu sonuç farklı çıkmıştır. Çalışmanın PCR incelemesi olması ve sadece var/yok göstermesi de sonucu etkilemiştir.

Periodontitisli bölgelerden daha çok izole edildiği bilinen, kırmızı kompleks içerisinde yer alan *T.denticola* [75], çalışmamızdaki yol analizlerinde Gİ, PİSA ve lokalize gingivitisle ilişkili bulunmuştur. Günde 2 kez diş fırçaladığını ifade eden bireylerde ilişkinin anlamlı çıkmış olması; fakat bu durumun hastanın beyanına dayanıyor olması dolayısıyla sağlıklı bir sonuç olmadığı düşünülmüştür. Periodontitis vakalarında daha sık izole edilmesi beklenirken lokalize gingivitis grubunda fazla çıkması, SCD ile ilişkili bulunmaması beklenirken böyle bir sonucun çıkmaması bu patojenin çok az bireyde tespit edilmiş olması ve örneklemin küçülmüş olmasına bağlanmıştır.

Tanneeru ve ark. kronik periodontitisli preeklampsili kadınlarda, kronik periodontitisi olmayan preeklampsili kadınlara kıyasla subgingival ve plasental numunelerde qPCR incelemesinde yüksek sayıda *T. denticola* olduğunu beliremişlerdir [271]. Bu, kronik periodontitisin preeklampsisi için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Sonuçlar,

periodontal floranın sadece periodontal dokularda lokalize olmadığını, aynı zamanda uterus boşluğuna da girebileceği ve anne ve gelişmekte olan fetüs üzerindeki patolojik yanıtı ortaya çıkarabileceği belirtmektedir.

Schara ve ark. yaptıkları çalışmada *T. forsythia* ve *T. denticola*'nın en sık Tip 1 diyabetli hastaların subgingival plak örneklerinde bulunduğu ve bu bulguların diyabetin daha zayıf kontrolü ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır [272].

Bizim çalışmamızda *T.denticola* çok az bireyde tespit edilmiştir. GDM olan ve olmayan gruplar kıyaslandığında *T. denticola*, GDM olmayanlarda GDM'lilere göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu durum literatür bilgisi ile uyum göstermemektedir. Bu durumun *T.denticola*'nın yüksek çalışma hassasiyeti istemesi ve çok az katılımcıda tespit edilmiş olması ile ilişkilendirilmiştir.

GDM 'nin periodontal hastalık ile ilişkisi anne ve bebeğin sağlığında önemli bir yer tutması nedeniyle günümüzde bilimde sıklıkla ele alınan konulardan bir tanesidir. Fakat yeterli örneklem büyüklüğü ve doğru analizlerin yapıldığı çalışmalar tartışmamızda da bildirdiğimiz gibi kısıtlıdır. Çalışmamızda oluşturduğumuz örneklem sayısı, grupların birbirine benzerliği ve kullanılan analiz yöntemleri sonuçlarımızı yorumlamamızı kolaylaştırarak çalışmamızın güçlü yanlarını oluşturmuştur. Yapılan diğer birçok çalışmada örneklem sayısının çok kısıtlı olduğu görülmüştür. Önceki çalışmalarda kullanılan mikrobiyal tespit veya örnek alım yöntemleri çalışma sonuçlarını etkileyebilir. Bazı patojenlerin varlığı önemli olsa da sayıca tespitinin yapılması daha büyük önem teşkil etmektedir. İncelemenin tükürük gibi tüm oral kaviteyi temsil eden bir sıvı üzerinden yapılması değil; subgingival plak gibi direkt dişeti durumuyla alakalı bir örnek üzerinden yapılması periodontal durumun daha iyi yansıtılmasını sağlamaktadır. Periodontal enflamasyonun PİSA değeri ile aktarılması da o anki durumun kanıtlanması açısından büyük önem arz etmektedir. Diğer türlü yapılacak olan sınıflandırmalar o anki durumdan ziyade geçmiş durumu yansıtmaktadır. Bizim çalışmamızın örneklem büyüklüğünün fazla olması, patojen taramasının tükürük gibi tüm oral kaviteyi temsil eden bir sıvıdan değil; dişeti için spesifik subgingival plak örneği üzerinden yapılması, mikrobiyolik incelemenin sadece var/yok PCR çalışması değil; bakteri sayısını da gösteren qPCR ile yapılması ve PİSA indeksi ile periodontal alan enflamasyonunun değerlendirilmiş olması güçlü yanlarını oluşturmaktadır. Ağız boşluğundaki bakteriyel enflamasyonun anne ve fetüs sağlığını da etkileyebileceği hatta olumsuz gebelik sonuçlarına sebep olabileceği düşünülerek vajinal sıvı ve amniyon sıvısı örneklerinde de patojen taraması iki hastalık ilişkisinin ortaya konmasında önemli bir yöntem olabilir. Çalışmamızda amniyon sıvısında patojen bakteri taraması yapılmamıştır.

6. SONUÇLAR

Gebelik ve diyabet kendi başlarına periodontal sağlığı etkileyebilen iki farklı durumdur. Gebelik dönemi başlangıçlı bir diyabet olan GDM hem annenin hem de bebeğin sağlığını etkileyen toplumsal bir sorundur. GDM'nin periodontal hastalıklarla etkileşimi sonucu periodontal mikrofloranın değişimi anne ve bebeğin sağlığında da etkin rol oynayabilmektedir.

GDM'li bireylerde diş fırçalama alışkanlığının daha düzensiz olması, hane gelir seviyesinin daha düşük olması, vücut kitle indeksinin daha yüksek olması gibi sosyo-ekonomik farklılıklar gözlenmiştir. Ayrıca GDM'li bireylerin daha önceki gebelik sayısının ve gebelik komplikasyonlarının daha yüksek olduğu sonucu gözlenmiştir. Tüm bu parametreler aynı zamanda periodontal hastalık ile ortak paydalar taşıması nedeniyle hastalıklar arasındaki karşılıklı ilişkiyi güçlendirmektedir.

GDM'li bireylerin klinik periodontal parametreleri (Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD, PESA ve PİSA) kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Yine çalışma grubunda periodontitis teşhisinin kontrol grubundan yüksek bulunması GDM'li bireylerin daha olumsuz periodontal duruma sahip olduğunu göstermiştir.

Subgingival plaktaki *P.gingivalis* sayısını GDM'den ziyade periodontal hastalık durumundan etkilediği sonucuna varılmıştır. PİSA değeri arttıkça ve periodontitis teşhisi kötüleştikçe *P.gingivalis* sayısının artması bu sonucu göstermektedir.

Gebelikte periodontal durum ile ilişkilendirilen temel bakterilerden *P.intermedia* gestasyon haftası arttıkça daha fazla tespit edilmiştir. *P.intermedia* sayısı kontrol grubunda çalışma grubundan daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç bize GDM'nin *P.intermedia* sayısında artışa neden olmadığı sonucunu vermiştir. *P.intermedia*'nin GDM'den ziyade gebelik hormonlarından ve periodontal enflamasyon koşullarında etkilendiği sonucuna varılmıştır. Yani *P.intermedia* hormonal değişimle pozitif ilişki gösterirken; GDM ile negatif ilişkili bulunmuştur.

GDM teşhisi ile birlikte *T.forsythia* sayısı artış göstermiştir. *T.forsythia* sayısı arttıkça da GDM riskinin arttığı sonucuna varılmıştır. *T.forsythia* sayısı hem PİSA değerinin artması hem periodontal teşhisin kötüleşmesi, hem de bireyin GDM olması ile ilişkili bulunmuştur. *T.forsythia* periodontal enflamasyondaki değişim ve GDM ile ilişkili bulduğumuz periodontopatojendir. Bu patojen üzerine yapılan çok az çalışma olması ve elde ettiğimiz sonuçların bu bakteri özelinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir. GDM'li bireylerde *T.forsythia* veya metabolitlerinin gelecekte üretilecek hızlı tarama kitleri

veya diğer tanı, takip testlerinde kullanılabilir aday bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz.

T.denticola çalışmamızda sınırlı sayıda bireyde tespit edilmiştir. GDM olmayan grupta GDM grubuna göre daha yüksek sayıda bulunmuştur. *T.denticola*'nın Gİ ve PİSA ile doğru orantılı olması ve bu patojenin periodontitisin aktif süreci ile ilgili olduğunu göstermiştir. Bu patojenin kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması da GDM ile negatif ilişkisi olabileceğini göstermiştir. Bu patojenin sınırlı sayıda tespit edilebilmesine rağmen kontrol grubunda daha yüksek sayıda bulunması yeni çalışmalarla aydınlatılması gereken bir konudur.

Çalışmamızda GDM'li bireylerde periodontal durumun sağlıklı gebelere göre daha kötü olma hali önceki çalışmalarla desteklenerek tekrar gösterilmiştir. Özellikle GDM'nin *T.forsythia*'nın subgingival alanda gelişimi ve çoğalması üzerine etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır. Değişen periodontal enflamasyon ve hormonal duruma diyabetin eşlik etmesi sonucunda sağlıklı gebelere göre GDM'li bireylerin daha farklı bir mikroflora geliştiği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74. Epub 2013/01/04. doi: 10.2337/dc13-S067. PubMed PMID: 23264425; PubMed Central PMCID: PMC3537273.
2. 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 Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S68-s77. Epub 2018/06/22. doi: 10.1111/jcpe.12940. PubMed PMID: 29926499.
3. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S9-s16. Epub 2018/06/22. doi: 10.1002/jper.16-0517. PubMed PMID: 29926938.
4. Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):32-7. doi: <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.32>.
5. Carta G, Persia G, Falciglia K, Iovenitti P. Periodontal disease and poor obstetrical outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(1):47-9. Epub 2004/03/05. PubMed PMID: 14998188.
6. Ercan E, Eratalay K, Deren O, Gur D, Ozyuncu O, Altun B, et al. Evaluation of periodontal pathogens in amniotic fluid and the role of periodontal disease in pre-term birth and low birth weight. *Acta Odontol Scand*. 2013;71(3-4):553-9. Epub 2013/05/04. doi: 10.3109/00016357.2012.697576. PubMed PMID: 23638858.
7. Aemaimanan P, Amimanan P, Taweechaisupapong S. Quantification of key periodontal pathogens in insulin-dependent type 2 diabetic and non-diabetic patients with generalized chronic periodontitis. *Anaerobe*. 2013;22:64-8. Epub 2013/07/06. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.06.010. PubMed PMID: 23827459.
8. Huttner EA, Machado DC, de Oliveira RB, Antunes AG, Hebling E. Effects of human aging on periodontal tissues. *Spec Care Dentist*. 2009;29(4):149-55. Epub 2009/07/04. doi: 10.1111/j.1754-4505.2009.00082.x. PubMed PMID: 19573041.
9. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol*. 1976;47(5):256-60. Epub 1976/05/01. doi: 10.1902/jop.1976.47.5.256. PubMed PMID: 775048.
10. W.H O. Constitution of WHO: Principles. 2018.
11. Mariotti A, Hefti AF. Defining periodontal health. *BMC Oral Health*. 2015;15 Suppl 1(Suppl 1):S6. Epub 2015/09/24. doi: 10.1186/1472-6831-15-s1-s6. PubMed PMID: 26390888; PubMed Central PMCID: PMC3580771.
12. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S17-s27. Epub 2018/06/22. doi: 10.1002/jper.17-0095. PubMed PMID: 29926958.
13. Cugini C, Klepac-Ceraj V, Rackaityte E, Riggs JE, Davey ME. *Porphyromonas gingivalis*: keeping the pathos out of the biont. *J Oral Microbiol*. 2013;5. Epub 2013/04/03. doi: 10.3402/jom.v5i0.19804. PubMed PMID: 23565326; PubMed Central PMCID: PMC3617648.
14. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol*. 2014;35(1):3-11. Epub 2013/10/23. doi: 10.1016/j.it.2013.09.001. PubMed PMID: 24269668; PubMed Central PMCID: PMC3947349.

15. Davies JR, Kad T, Neilands J, Kinnby B, Prgomet Z, Bengtsson T, et al. Polymicrobial synergy stimulates *Porphyromonas gingivalis* survival and gingipain expression in a multi-species subgingival community. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):1-12.
16. Darveau RP, Hajishengallis G, Curtis MA. *Porphyromonas gingivalis* as a potential community activist for disease. *J Dent Res*. 2012;91(9):816-20. Epub 2012/07/10. doi: 10.1177/0022034512453589. PubMed PMID: 22772362; PubMed Central PMCID: PMC3420389 authorship and/or publication of this article.
17. Teles FR, Teles RP, Uzel NG, Song XQ, Torresyap G, Socransky SS, et al. Early microbial succession in redeveloping dental biofilms in periodontal health and disease. *J Periodontol Res*. 2012;47(1):95-104. Epub 2011/09/08. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01409.x. PubMed PMID: 21895662; PubMed Central PMCID: PMC3253172.
18. Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G, et al. Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S5-11. Epub 2015/02/03. doi: 10.1111/jcpe.12368. PubMed PMID: 25639948.
19. Axelsson P, Lindhe J. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1981;8(4):281-94. Epub 1981/08/01. doi: 10.1111/j.1600-051x.1981.tb02039.x. PubMed PMID: 6947992.
20. Brex MC, Gautschi M, Gehr P, Lang NP. Variability of histologic criteria in clinically healthy human gingiva. *J Periodontol Res*. 1987;22(6):468-72. Epub 1987/11/01. doi: 10.1111/j.1600-0765.1987.tb02057.x. PubMed PMID: 2963106.
21. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000*. 2013;62(1):203-17. Epub 2013/04/12. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x. PubMed PMID: 23574467; PubMed Central PMCID: PMC3692012.
22. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S46-s73. Epub 2018/06/22. doi: 10.1002/jper.17-0576. PubMed PMID: 29926936.
23. Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2002;28:106-76. Epub 2002/05/16. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.280106.x. PubMed PMID: 12013339.
24. Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA. *Periodontol 2000*. 2020;82(1):257-67. Epub 2019/12/19. doi: 10.1111/prd.12323. PubMed PMID: 31850640.
25. Caton JG, 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 Suppl 20:S1-s8. Epub 2018/06/22. doi: 10.1111/jcpe.12935. PubMed PMID: 29926489.
26. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2001;25:8-20. Epub 2001/01/13. doi: 10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x. PubMed PMID: 11155179.
27. Loe H, Theilade E, Jensen SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J Periodontol*. 1965;36:177-87. Epub 1965/05/01. doi: 10.1902/jop.1965.36.3.177. PubMed PMID: 14296927.
28. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology: Elsevier health sciences*; 2011.
29. Amato R, Caton J, Polson A, Espeland M. Interproximal gingival inflammation related to the conversion of a bleeding to a nonbleeding state. *J Periodontol*. 1986;57(2):63-8. Epub 1986/02/01. doi: 10.1902/jop.1986.57.2.63. PubMed PMID: 3485712.

30. Lindhe J, Schroeder HE, Page RC, Münzel-Pedrazzoli S, Hugoson A. Clinical and stereologic analysis of the course of early gingivitis in dogs. *J Periodontal Res.* 1974;9(5):314-30. Epub 1974/01/01. doi: 10.1111/j.1600-0765.1974.tb00687.x. PubMed PMID: 4281827.
31. 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 Suppl 1:S74-s84. Epub 2018/06/22. doi: 10.1002/jper.17-0719. PubMed PMID: 29926944.
32. 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 Suppl 1:S173-s82. Epub 2018/06/22. doi: 10.1002/jper.17-0721. PubMed PMID: 29926951.
33. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17038. Epub 2017/08/15. doi: 10.1038/nrdp.2017.38. PubMed PMID: 28805207.
34. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S149-s61. Epub 2018/06/22. doi: 10.1111/jcpe.12945. PubMed PMID: 29926495.
35. Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol.* 1986;13(5):431-45. doi: 10.1111/j.1600-051x.1986.tb01487.x. PubMed PMID: 3487557.
36. Caranza FA, Newman MG, Glickman's I. *Clinical periodontology.* Philadelphia, 1996—470p. 1996.
37. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 1976;34(3):235-49. Epub 1976/03/01. PubMed PMID: 765622.
38. Lang NP, Schätzle MA, Löe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2009;36 Suppl 10:3-8. Epub 2009/05/13. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01415.x. PubMed PMID: 19432625.
39. Seymour GJ, Powell RN, Cole KL, Aitken JF, Brooks D, Beckman I, et al. Experimental gingivitis in humans. A histochemical and immunological characterization of the lymphoid cell subpopulations. *J Periodontal Res.* 1983;18(4):375-85. Epub 1983/07/01. doi: 10.1111/j.1600-0765.1983.tb00373.x. PubMed PMID: 6227722.
40. Schroeder HE, Münzel-Pedrazzoli S, Page R. Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Arch Oral Biol.* 1973;18(7):899-923. Epub 1973/07/01. doi: 10.1016/0003-9969(73)90060-5. PubMed PMID: 4516188.
41. Hanioka T, Shizukuishi S, Tsunemitsu A. Changes in hemoglobin concentration and oxygen saturation in human gingiva with decreasing inflammation. *J Periodontol.* 1991;62(6):366-9. Epub 1991/06/01. doi: 10.1902/jop.1991.62.6.366. PubMed PMID: 1870066.
42. Brex M. Histophysiology and histopathology of the gingiva. *J West Soc Periodontol Periodontal Abstr.* 1991;39(2):33-8. Epub 1991/01/01. PubMed PMID: 1839685.
43. Schroeder HE, Graf-De Beer M, Attström R. Initial gingivitis in dogs. *Journal of Periodontal Research.* 1975;10(3):128-42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1975.tb00017.x>.
44. Van Dyke TE. Inflammation and periodontal diseases: a reappraisal. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1501-2. Epub 2008/09/04. doi: 10.1902/jop.2008.080279. PubMed PMID: 18673002.

45. Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2014-8. Epub 2009/04/25. doi: 10.1038/oby.2009.113. PubMed PMID: 19390527.
46. Rankin JA. Biological Mediators of Acute Inflammation. *AACN Advanced Critical Care*. 2004;15(1):3-17.
47. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1:S4-9. Epub 2014/05/17. doi: 10.1093/gerona/glu057. PubMed PMID: 24833586.
48. McGeer EG, McGeer PL. The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease. *Exp Gerontol*. 1998;33(5):371-8. Epub 1998/10/08. doi: 10.1016/s0531-5565(98)00013-8. PubMed PMID: 9762518.
49. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16(2):217-26, 29; discussion 30-2. Epub 2002/02/28. PubMed PMID: 11866137.
50. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1569-76. Epub 2008/09/04. doi: 10.1902/jop.2008.080233. PubMed PMID: 18673012.
51. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res*. 2006;85(7):596-607. Epub 2006/06/27. doi: 10.1177/154405910608500704. PubMed PMID: 16798858.
52. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J Oral Microbiol*. 2011;3. Epub 2011/05/07. doi: 10.3402/jom.v3i0.5304. PubMed PMID: 21547019; PubMed Central PMCID: PMC3087239.
53. Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, Rosa AL, Júnior WM, Rossi MA, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(1):1-6. Epub 2009/01/06. doi: 10.1111/j.1399-302X.2008.00463.x. PubMed PMID: 19121062.
54. Cheng WC, Hughes FJ, Taams LS. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014;41(6):541-9. Epub 2014/04/17. doi: 10.1111/jcpe.12238. PubMed PMID: 24735470.
55. Carpenter S, O'Neill LA. How important are Toll-like receptors for antimicrobial responses? *Cell Microbiol*. 2007;9(8):1891-901. Epub 2007/05/25. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.00965.x. PubMed PMID: 17521328.
56. Darveau RP, Pham TT, Lemley K, Reife RA, Bainbridge BW, Coats SR, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide contains multiple lipid A species that functionally interact with both toll-like receptors 2 and 4. *Infect Immun*. 2004;72(9):5041-51. Epub 2004/08/24. doi: 10.1128/iai.72.9.5041-5051.2004. PubMed PMID: 15321997; PubMed Central PMCID: PMC517442.
57. Kurita-Ochiai T, Seto S, Suzuki N, Yamamoto M, Otsuka K, Abe K, et al. Butyric acid induces apoptosis in inflamed fibroblasts. *J Dent Res*. 2008;87(1):51-5. Epub 2007/12/22. doi: 10.1177/154405910808700108. PubMed PMID: 18096893.
58. Sorkin BC, Niederman R. Short chain carboxylic acids decrease human gingival keratinocyte proliferation and increase apoptosis and necrosis. *J Clin Periodontol*. 1998;25(4):311-5. Epub 1998/05/30. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02446.x. PubMed PMID: 9565282.
59. Christersson LA, Albin B, Zambon JJ, Wikesjö UM, Genco RJ. Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J Periodontol*. 1987;58(8):529-39. Epub 1987/08/01. doi: 10.1902/jop.1987.58.8.529. PubMed PMID: 3305856.

60. Saglie R, Newman MG, Carranza FA, Jr., Pattison GL. Bacterial invasion of gingiva in advanced periodontitis in humans. *J Periodontol.* 1982;53(4):217-22. Epub 1982/04/01. doi: 10.1902/jop.1982.53.4.217. PubMed PMID: 6951991.
61. Edwards AM, Grossman TJ, Rudney JD. *Fusobacterium nucleatum* transports noninvasive *Streptococcus cristatus* into human epithelial cells. *Infect Immun.* 2006;74(1):654-62. Epub 2005/12/22. doi: 10.1128/iai.74.1.654-662.2006. PubMed PMID: 16369022; PubMed Central PMCID: PMC1346643.
62. Asai Y, Ohyama Y, Gen K, Ogawa T. Bacterial fimbriae and their peptides activate human gingival epithelial cells through Toll-like receptor 2. *Infect Immun.* 2001;69(12):7387-95. Epub 2001/11/14. doi: 10.1128/iai.69.12.7387-7395.2001. PubMed PMID: 11705912; PubMed Central PMCID: PMC98826.
63. Hajishengallis G, Shakhathreh MA, Wang M, Liang S. Complement receptor 3 blockade promotes IL-12-mediated clearance of *Porphyromonas gingivalis* and negates its virulence in vivo. *J Immunol.* 2007;179(4):2359-67. Epub 2007/08/07. doi: 10.4049/jimmunol.179.4.2359. PubMed PMID: 17675497.
64. Wang BY, Chi B, Kuramitsu HK. Genetic exchange between *Treponema denticola* and *Streptococcus gordonii* in biofilms. *Oral Microbiol Immunol.* 2002;17(2):108-12. Epub 2002/04/04. doi: 10.1046/j.0902-0055.2001.00001.x. PubMed PMID: 11929558.
65. Roberts FA, Hockett RD, Jr., Bucy RP, Michalek SM. Quantitative assessment of inflammatory cytokine gene expression in chronic adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 1997;12(6):336-44. Epub 1998/05/09. doi: 10.1111/j.1399-302x.1997.tb00735.x. PubMed PMID: 9573807.
66. Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2004;35:158-82. Epub 2004/04/27. doi: 10.1111/j.0906-6713.2004.003561.x. PubMed PMID: 15107062.
67. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):30-44. Epub 2014/12/24. doi: 10.1038/nri3785. PubMed PMID: 25534621; PubMed Central PMCID: PMC4276050.
68. Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Löe H. Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontal Research.* 1966;1(1):1-13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1966.tb01842.x>.
69. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Koo HM, Jenkinson HF. *Oral microbiology and immunology*: John Wiley & Sons; 2020.
70. Hillman JD, Socransky SS, Shivers M. The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch Oral Biol.* 1985;30(11-12):791-5. Epub 1985/01/01. doi: 10.1016/0003-9969(85)90133-5. PubMed PMID: 3868968.
71. Teughels W, Newman M, Coucke W, Haffajee A, Van Der Mei H, Haake SK, et al. Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *Journal of dental research.* 2007;86(11):1078-82.
72. Schei O, Waerhaug J, Lovdal A, Arno A. Alveolar Bone Loss as Related to Oral Hygiene and Age. *The Journal of Periodontology.* 1959;30(1):7-16. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.1959.30.1.7>.
73. Loesche WJ. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci Rev.* 1976;9:65-107. Epub 1976/01/01. PubMed PMID: 1067529.
74. Loesche WJ. The specific plaque hypothesis and the antimicrobial treatment of periodontal disease. *Dent Update.* 1992;19(2):68, 70-2, 4. Epub 1992/03/01. PubMed PMID: 1291362.
75. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4 Suppl):322-31. Epub 1992/04/01. doi: 10.1902/jop.1992.63.4s.322. PubMed PMID: 1573546.

76. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134-44. Epub 1998/03/12. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x. PubMed PMID: 9495612.
77. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res.* 1994;8(2):263-71. Epub 1994/07/01. doi: 10.1177/08959374940080022001. PubMed PMID: 7865085.
78. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol.* 2012;27(6):409-19. Epub 2012/11/09. doi: 10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x. PubMed PMID: 23134607; PubMed Central PMCID: PMC3653317.
79. Roberts FA, Darveau RP. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol 2000.* 2015;69(1):18-27. Epub 2015/08/08. doi: 10.1111/prd.12087. PubMed PMID: 26252399; PubMed Central PMCID: PMC4530467.
80. Baker PJ, Dixon M, Roopenian DC. Genetic control of susceptibility to *Porphyromonas gingivalis*-induced alveolar bone loss in mice. *Infect Immun.* 2000;68(10):5864-8. Epub 2000/09/19. doi: 10.1128/iai.68.10.5864-5868.2000. PubMed PMID: 10992496; PubMed Central PMCID: PMC101548.
81. Lu J, Celis E. Use of two predictive algorithms of the world wide web for the identification of tumor-reactive T-cell epitopes. *Cancer Res.* 2000;60(18):5223-7. Epub 2000/10/04. PubMed PMID: 11016651.
82. Saiki K, Gomi T, Konishi K. Deletion and purification studies to elucidate the structure of the *Actinobacillus actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin. *J Biochem.* 2004;136(3):335-42. Epub 2004/12/16. doi: 10.1093/jb/mvh121. PubMed PMID: 15598890.
83. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* 2008;61(5):577-87. Epub 2008/04/29. doi: 10.1136/jcp.2007.048868. PubMed PMID: 18441154.
84. Yang HW, Huang YF, Chou MY. Occurrence of *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* in periodontally diseased and healthy subjects. *J Periodontol.* 2004;75(8):1077-83. Epub 2004/10/01. doi: 10.1902/jop.2004.75.8.1077. PubMed PMID: 15455734.
85. Kolenbrander PE, Palmer RJ, Jr., Periasamy S, Jakubovics NS. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell-cell distance. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(7):471-80. Epub 2010/06/02. doi: 10.1038/nrmicro2381. PubMed PMID: 20514044.
86. Page RC, Lantz MS, Darveau R, Jeffcoat M, Mancl L, Houston L, et al. Immunization of *Macaca fascicularis* against experimental periodontitis using a vaccine containing cysteine proteases purified from *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol.* 2007;22(3):162-8. Epub 2007/05/10. doi: 10.1111/j.1399-302X.2007.00337.x. PubMed PMID: 17488441.
87. Whitmore SE, Lamont RJ. The pathogenic persona of community-associated oral streptococci. *Mol Microbiol.* 2011;81(2):305-14. Epub 2011/06/04. doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07707.x. PubMed PMID: 21635580; PubMed Central PMCID: PMC3248243.
88. Laine ML, Appelmelk BJ, van Winkelhoff AJ. Novel polysaccharide capsular serotypes in *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res.* 1996;31(4):278-84. Epub 1996/05/01. doi: 10.1111/j.1600-0765.1996.tb00494.x. PubMed PMID: 8814599.
89. Umemoto T, Wadood A, Nakamura Y, Nakatani Y, Namikawa I. Antigenic behaviors of two axial flagellar proteins detected in *Treponema denticola*. *Microbiol Immunol.* 1993;37(2):159-63. Epub 1993/01/01. doi: 10.1111/j.1348-0421.1993.tb03194.x. PubMed PMID: 8502179.
90. Reddi K, Meghji S, Nair SP, Arnett TR, Miller AD, Preuss M, et al. The *Escherichia coli* chaperonin 60 (groEL) is a potent stimulator of osteoclast formation. *J Bone Miner Res.*

- 1998;13(8):1260-6. Epub 1998/08/26. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.8.1260. PubMed PMID: 9718194.
91. Wendell KJ, Stein SH. Regulation of cytokine production in human gingival fibroblasts following treatment with nicotine and lipopolysaccharide. *J Periodontol.* 2001;72(8):1038-44. Epub 2001/08/30. doi: 10.1902/jop.2001.72.8.1038. PubMed PMID: 11525435.
92. Shapira L, Frolov I, Halabi A, Ben-Nathan D. Experimental stress suppresses recruitment of macrophages but enhanced their *P. gingivalis* LPS-stimulated secretion of nitric oxide. *J Periodontol.* 2000;71(3):476-81. Epub 2000/04/25. doi: 10.1902/jop.2000.71.3.476. PubMed PMID: 10776937.
93. Sugita N, Kimura A, Matsuki Y, Yamamoto T, Yoshie H, Hara K. Activation of transcription factors and IL-8 expression in neutrophils stimulated with lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis*. *Inflammation.* 1998;22(3):253-67. Epub 1998/05/30. doi: 10.1023/a:1022344031223. PubMed PMID: 9604713.
94. Pulendran B, Kumar P, Cutler CW, Mohamadzadeh M, Van Dyke T, Banchereau J. Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses in vivo. *J Immunol.* 2001;167(9):5067-76. Epub 2001/10/24. doi: 10.4049/jimmunol.167.9.5067. PubMed PMID: 11673516; PubMed Central PMCID: PMCPMC3739327.
95. Chiang CY, Kyritsis G, Graves DT, Amar S. Interleukin-1 and tumor necrosis factor activities partially account for calvarial bone resorption induced by local injection of lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 1999;67(8):4231-6. Epub 1999/07/23. doi: 10.1128/iai.67.8.4231-4236.1999. PubMed PMID: 10417196; PubMed Central PMCID: PMCPMC96729.
96. Isogai E, Isogai H, Kimura K, Fujii N, Takagi S, Hirose K, et al. In vivo induction of apoptosis and immune responses in mice by administration of lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis*. *Infection and immunity.* 1996;64(4):1461-6. doi: 10.1128/iai.64.4.1461-1466.1996. PubMed PMID: 8606120.
97. Yoshimura F, Sugano T, Kawanami M, Kato H, Suzuki T. Detection of specific antibodies against fimbriae and membrane proteins from the oral anaerobe *Bacteroides gingivalis* in patients with periodontal diseases. *Microbiol Immunol.* 1987;31(9):935-41. Epub 1987/01/01. doi: 10.1111/j.1348-0421.1987.tb03154.x. PubMed PMID: 2892116.
98. Sojar HT, Sharma A, Genco RJ. *Porphyromonas gingivalis* fimbriae bind to cytokeratin of epithelial cells. *Infect Immun.* 2002;70(1):96-101. Epub 2001/12/19. doi: 10.1128/iai.70.1.96-101.2002. PubMed PMID: 11748168; PubMed Central PMCID: PMCPMC127629.
99. Hanazawa S, Hirose K, Ohmori Y, Amano S, Kitano S. *Bacteroides gingivalis* fimbriae stimulate production of thymocyte-activating factor by human gingival fibroblasts. *Infect Immun.* 1988;56(1):272-4. Epub 1988/01/01. doi: 10.1128/iai.56.1.272-274.1988. PubMed PMID: 2891620; PubMed Central PMCID: PMCPMC259269.
100. Lang NP, Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry, 2 Volume Set*: John Wiley & Sons; 2015.
101. Potempa J, Banbula A, Travis J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontol 2000.* 2000;24:153-92. Epub 2001/03/30. doi: 10.1034/j.1600-0757.2000.2240108.x. PubMed PMID: 11276866.
102. Kitani A, Strober W. Regulation of C gamma subclass germ-line transcripts in human peripheral blood B cells. *J Immunol.* 1993;151(7):3478-88. Epub 1993/10/01. PubMed PMID: 8376788.
103. Chen Z, Casiano CA, Fletcher HM. Protease-active extracellular protein preparations from *Porphyromonas gingivalis* W83 induce N-cadherin proteolysis, loss of cell adhesion, and apoptosis in human epithelial cells. *J Periodontol.* 2001;72(5):641-50. Epub 2001/06/08. doi: 10.1902/jop.2001.72.5.641. PubMed PMID: 11394400.

104. Grenier D. Nutritional interactions between two suspected periodontopathogens, *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun.* 1992;60(12):5298-301. Epub 1992/12/01. doi: 10.1128/iai.60.12.5298-5301.1992. PubMed PMID: 1333450; PubMed Central PMCID: PMCPMC258310.
105. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry*: Blackwell; 2003.
106. AT C. *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. Güneş Kitapevi. 2004.
107. Tanner ACR, Listgarten MA, Ebersole JL, Strzempko MN. *Bacteroides forsythus* sp. nov., a Slow-Growing, Fusiform *Bacteroides* sp. from the Human Oral Cavity. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 1986;36(2):213-21. doi: <https://doi.org/10.1099/00207713-36-2-213>.
108. Munemasa T, Takemoto T, Dahlén G, Hino T, Shiba H, Ogawa T, et al. Adherence of *Bacteroides forsythus* to host cells. *Microbios.* 2000;101(399):115-26. Epub 2000/03/30. PubMed PMID: 10738984.
109. Sharma A, Sojar HT, Glurich I, Honma K, Kuramitsu HK, Genco RJ. Cloning, expression, and sequencing of a cell surface antigen containing a leucine-rich repeat motif from *Bacteroides forsythus* ATCC 43037. *Infect Immun.* 1998;66(12):5703-10. Epub 1998/11/24. doi: 10.1128/iai.66.12.5703-5710.1998. PubMed PMID: 9826345; PubMed Central PMCID: PMCPMC108721.
110. Hajishengallis G, Martin M, Sojar HT, Sharma A, Schifferle RE, DeNardin E, et al. Dependence of bacterial protein adhesins on toll-like receptors for proinflammatory cytokine induction. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9(2):403-11. doi: 10.1128/cdli.9.2.403-411.2002. PubMed PMID: 11874886.
111. Suda R, Kobayashi M, Nanba R, Iwamaru M, Hayashi Y, Lai CH, et al. Possible periodontal pathogens associated with clinical symptoms of periodontal disease in Japanese high school students. *J Periodontol.* 2004;75(8):1084-9. Epub 2004/10/01. doi: 10.1902/jop.2004.75.8.1084. PubMed PMID: 15455735.
112. Umeda M, Miwa Z, Takeuchi Y, Ishizuka M, Huang Y, Noguchi K, et al. The distribution of periodontopathic bacteria among Japanese children and their parents. *J Periodontal Res.* 2004;39(6):398-404. Epub 2004/10/20. doi: 10.1111/j.1600-0765.2004.00754.x. PubMed PMID: 15491344.
113. Takaishi Y, Morii H, Miki T. The benzoyl-DL arginine-naphthylamide (BANA) test and polymerase chain reaction measurement of pathogenic bacteria can assess the severity of periodontal disease. *Int J Tissue React.* 2003;25(1):19-24. Epub 2003/07/12. PubMed PMID: 12854883.
114. Beighton D, Radford JR, Naylor MN. Glycosidase activities in gingival crevicular fluid in subjects with adult periodontitis or gingivitis. *Arch Oral Biol.* 1992;37(5):343-8. Epub 1992/01/01. doi: 10.1016/0003-9969(92)90016-2. PubMed PMID: 1610303.
115. Bartold PM. Proteoglycans of the periodontium: structure, role and function. *J Periodontal Res.* 1987;22(6):431-44. Epub 1987/11/01. doi: 10.1111/j.1600-0765.1987.tb02052.x. PubMed PMID: 2963103.
116. Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, Udagawa N, Nakamura I, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res.* 1996;11(1):88-95. Epub 1996/01/01. doi: 10.1002/jbmr.5650110113. PubMed PMID: 8770701.
117. Moncla BJ, Braham P, Hillier SL. Sialidase (neuraminidase) activity among gram-negative anaerobic and capnophilic bacteria. *J Clin Microbiol.* 1990;28(3):422-5. doi: 10.1128/jcm.28.3.422-425.1990. PubMed PMID: 2108991.
118. Libermann TA, Baltimore D. Activation of interleukin-6 gene expression through the NF-kappa B transcription factor. *Mol Cell Biol.* 1990;10(5):2327-34. Epub 1990/05/01. doi:

- 10.1128/mcb.10.5.2327-2334.1990. PubMed PMID: 2183031; PubMed Central PMCID: PMC360580.
119. Arakawa S, Nakajima T, Ishikura H, Ichinose S, Ishikawa I, Tsuchida N. Novel apoptosis-inducing activity in *Bacteroides forsythus*: a comparative study with three serotypes of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun*. 2000;68(8):4611-5. Epub 2000/07/19. doi: 10.1128/iai.68.8.4611-4615.2000. PubMed PMID: 10899863; PubMed Central PMCID: PMC98390.
120. Klitorinos A, Noble P, Siboo R, Chan E. Viscosity-dependent locomotion of oral spirochetes. *Oral microbiology and immunology*. 1993;8(4):242-4.
121. Umemoto T, Wadood A, Nakamura Y, Nakatani Y, Namikawa I. Antigenic behaviors of two axial flagellar proteins detected in *Treponema denticola*. *Microbiology and immunology*. 1993;37(2):159-63.
122. Schultz CP, Wolf V, Lange R, Mertens E, Wecke Jr, Naumann D, et al. Evidence for a new type of outer membrane lipid in oral spirochete *Treponema denticola*: functioning permeation barrier without lipopolysaccharides. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(25):15661-6.
123. Rosen G, Sela MN, Naor R, Halabi A, Barak V, Shapira L. Activation of murine macrophages by lipoprotein and lipooligosaccharide of *Treponema denticola*. *Infection and immunity*. 1999;67(3):1180-6.
124. Uitto V-J, Pan Y-M, Leung WK, Larjava H, Ellen RP, Finlay BB, et al. Cytopathic effects of *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase on migrating and stratified epithelial cells. *Infection and immunity*. 1995;63(9):3401-10.
125. Mathers DA, Leung WK, Fenno JC, Hong Y, McBride BC. The major surface protein complex of *Treponema denticola* depolarizes and induces ion channels in HeLa cell membranes. *Infection and Immunity*. 1996;64(8):2904-10.
126. Weinberg A, Holt S. Interaction of *Treponema denticola* TD-4, GM-1, and MS25 with human gingival fibroblasts. *Infection and immunity*. 1990;58(6):1720-9.
127. Uitto V-J, Grenier D, Chan E, McBride B. Isolation of a chymotrypsinlike enzyme from *Treponema denticola*. *Infection and immunity*. 1988;56(10):2717-22.
128. Haapasalo M, Hannam P, McBride B, Uitto VJ. Hyaluronan, a possible ligand mediating *Treponema denticola* binding to periodontal tissue. *Oral microbiology and immunology*. 1996;11(3):156-60.
129. Grenier D, Plamondon P, Sorsa T, Lee HM, McNamara T, Ramamurthy N, et al. Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-b activation activities of periodontopathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives. *Journal of periodontology*. 2002;73(1):79-85.
130. Kurzban G, Chu L, Ebersole J, Holt SC. Sulfhemoglobin formation in human erythrocytes by cystalysin, an l-cysteine desulfhydrase from *Treponema denticola*. *Oral microbiology and immunology*. 1999;14(3):153-64.
131. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams obstetrics, 24e*: McGraw-hill New York, NY, USA; 2014.
132. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1994;5(1):27-53. Epub 1994/01/01. doi: 10.1177/10454411940050010201. PubMed PMID: 7999949.
133. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6. Epub 2000/06/23. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.1. PubMed PMID: 10863370.
134. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol 2000*. 2003;32:59-81. Epub 2003/05/21. doi: 10.1046/j.0906-6713.2002.03206.x. PubMed PMID: 12756034.

135. Thomson ME, Pack AR. Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis of pregnancy. *J Clin Periodontol.* 1982;9(3):275-80. Epub 1982/05/01. doi: 10.1111/j.1600-051x.1982.tb02067.x. PubMed PMID: 7047579.
136. Pack AR, Thomson ME. Effects of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol.* 1980;7(5):402-14. Epub 1980/10/01. doi: 10.1111/j.1600-051x.1980.tb02013.x. PubMed PMID: 7007454.
137. Willershausen B, Lemmen C, Hamm G, Sonnabend E. [Human fibroblast cultures under the effect of the hormones estradiol and progesterone]. *Dtsch Zahnarztl Z.* 1986;41(10):976-8. Epub 1986/10/01. PubMed PMID: 3469092.
138. Mariotti AJ. Estrogen and Extracellular Matrix Influence Human Gingival Fibroblast Proliferation and Protein Production. *Journal of Periodontology.* 2005;76(8):1391-7. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.8.1391>.
139. Lundgren D, Magnusson B, Lindhe J. Connective tissue alterations in gingivae of rats treated with estrogen and progesterone. A histologic and autoradiographic study. *Odontol Revy.* 1973;24(1):49-58. Epub 1973/01/01. PubMed PMID: 4268004.
140. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol.* 2003;30(8):671-81. Epub 2003/07/31. doi: 10.1034/j.1600-051x.2003.00055.x. PubMed PMID: 12887335.
141. Richman MJ, Abarbanel AR. Effect of Estradiol and Diethylstilbestrol upon the Atrophic Human Buccal Mucosa with a Preliminary Report on the Use of Estrogens in the Management of Senile Gingivitis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1943;3(4):224-6. doi: 10.1210/jcem-3-4-224.
142. Ito I, Hayashi T, Yamada K, Kuzuya M, Naito M, Iguchi A. Physiological concentration of estradiol inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis via a receptor mediated system. *Life Sci.* 1995;56(25):2247-53. Epub 1995/01/01. doi: 10.1016/0024-3205(95)00214-q. PubMed PMID: 7791512.
143. Beagrie GS, Skougaard MR. Observations on the life cycle of the gingival epithelial cells of mice as revealed by autoradiography. *Acta Odontol Scand.* 1962;20:15-31. Epub 1962/03/01. doi: 10.3109/00016356209167175. PubMed PMID: 13866102.
144. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 1999;70(8):823-8. Epub 1999/09/07. doi: 10.1902/jop.1999.70.8.823. PubMed PMID: 10476887.
145. Raber-Durlacher JE, Leene W, Palmer-Bouva CC, Raber J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects. *J Periodontol.* 1993;64(3):211-8. Epub 1993/03/01. doi: 10.1902/jop.1993.64.3.211. PubMed PMID: 8463944.
146. Abraham-Inpijn L, Polsacheva OV, Raber-Durlacher JE. [The significance of endocrine factors and microorganisms in the development of gingivitis in pregnant women]. *Stomatologia (Mosk).* 1996;75(3):15-8. Epub 1996/01/01. PubMed PMID: 9036576.
147. Ojanotko-Harri AO, Harri MP, Hurttia HM, Sewón LA. Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma. *J Clin Periodontol.* 1991;18(4):262-6. Epub 1991/04/01. doi: 10.1111/j.1600-051x.1991.tb00425.x. PubMed PMID: 1856307.
148. ElAttar TM. Prostaglandin E2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins.* 1976;11(2):331-41. Epub 1976/02/01. doi: 10.1016/0090-6980(76)90155-6. PubMed PMID: 1265296.
149. Ferris GM. Alteration in female sex hormones: their effect on oral tissues and dental treatment. *Compendium.* 1993;14(12):1558-64, 66; quiz 71. Epub 1993/12/01. PubMed PMID: 8149396.

150. Sooriyamoorthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1989;16(4):201-8. Epub 1989/04/01. doi: 10.1111/j.1600-051x.1989.tb01642.x. PubMed PMID: 2654195.
151. Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol*. 1985;121(3):531-51. PubMed PMID: 3907369.
152. Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Periodontol*. 1992;63(1):28-32. Epub 1992/01/01. doi: 10.1902/jop.1992.63.1.28. PubMed PMID: 1552459.
153. Narayanan AS, Page RC. Connective tissues of the periodontium: a summary of current work. *Coll Relat Res*. 1983;3(1):33-64. Epub 1983/01/01. PubMed PMID: 6340944.
154. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand*. 2002;60(5):257-64. Epub 2002/11/07. doi: 10.1080/00016350260248210. PubMed PMID: 12418714.
155. 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 Suppl):1103-13. Epub 1996/10/01. doi: 10.1902/jop.1996.67.10s.1103. PubMed PMID: 8910829.
156. Kinane D. Blood and lymphoreticular disorders. *Periodontol 2000*. 1999;21:84-93. Epub 1999/11/07. doi: 10.1111/j.1600-0757.1999.tb00169.x. PubMed PMID: 10551176.
157. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):7-19. Epub 2000/06/23. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.7. PubMed PMID: 10863371.
158. Porter SR. Gingival and periodontal aspects of diseases of the blood and blood-forming organs and malignancy. *Periodontol 2000*. 1998;18:102-10. Epub 1999/04/14. doi: 10.1111/j.1600-0757.1998.tb00142.x. PubMed PMID: 10200716.
159. McGaw T. Periodontal disease and preterm delivery of low-birth-weight infants. *J Can Dent Assoc*. 2002;68(3):165-9. Epub 2002/03/26. PubMed PMID: 11911812.
160. Casamassimo PS. Maternal oral health. *Dent Clin North Am*. 2001;45(3):469-78, v-vi. Epub 2001/08/07. PubMed PMID: 11486659.
161. Jensen J, Liljemark W, Bloomquist C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol*. 1981;52(10):599-602. Epub 1981/10/01. doi: 10.1902/jop.1981.52.10.599. PubMed PMID: 6946202.
162. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-88. Epub 2013/01/11. doi: 10.1152/physrev.00045.2011. PubMed PMID: 23303908.
163. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med*. 1987;317(22):1390-8. Epub 1987/11/26. doi: 10.1056/nejm198711263172206. PubMed PMID: 3317040.
164. Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus: Nobel Tıp; 2001.
165. Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen YD. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*. 1989;32(1):52-5. Epub 1989/01/01. doi: 10.1007/bf00265404. PubMed PMID: 2651188.
166. Golay A, Felber JP, Jequier E, DeFronzo RA, Ferrannini E. Metabolic basis of obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 1988;4(8):727-47. Epub 1988/12/01. doi: 10.1002/dmr.5610040803. PubMed PMID: 3069401.
167. Porte D, Jr. Banting lecture 1990. Beta-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes*. 1991;40(2):166-80. Epub 1991/02/11. doi: 10.2337/diab.40.2.166. PubMed PMID: 1991568.
168. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired

- glucose tolerance. *N Engl J Med.* 1992;326(1):22-9. Epub 1992/01/02. doi: 10.1056/nejm199201023260104. PubMed PMID: 1727062.
169. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):99-112. Epub 2002/03/13. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.99. PubMed PMID: 11887478.
170. Chapple IL, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S106-12. Epub 2013/05/03. doi: 10.1902/jop.2013.1340011. PubMed PMID: 23631572.
171. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *The Journal of the American Dental Association.* 1990;121(4):532-6.
172. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology.* 1991;62(2):123-31.
173. Demmer RT, Holtfreter B, Desvarieux M, Jacobs DR, Jr., Kerner W, Nauck M, et al. The influence of type 1 and type 2 diabetes on periodontal disease progression: prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2012;35(10):2036-42. Epub 2012/08/03. doi: 10.2337/dc11-2453. PubMed PMID: 22855731; PubMed Central PMCID: PMC3447825.
174. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *Journal of periodontology.* 1999;70(11):1313-21.
175. Seppälä B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 1994;21(3):161-5. Epub 1994/03/01. doi: 10.1111/j.1600-051x.1994.tb00297.x. PubMed PMID: 8157767.
176. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *Journal of periodontology.* 1998;69(1):76-83.
177. McCauley LK, Nohutcu RM. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *Journal of periodontology.* 2002;73(11):1377-91.
178. Wu Y-Y, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *International journal of oral science.* 2015;7(2):63-72.
179. Fu Y-W, He H-B, Ou J-G. Osteoblast apoptosis in experimental diabetic periodontitis in rats. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi= Huaxi kouqiang yixue zazhi= West China journal of stomatology.* 2009;27(3):252-5, 9.
180. Liu R, Bal HS, Desta T, Krothapalli N, Alyassi M, Luan Q, et al. Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *Journal of dental research.* 2006;85(6):510-4.
181. Naruse K. Diabetes and periodontal disease: What should we learn next? *J Diabetes Investig.* 2014;5(3):249-50. doi: 10.1111/jdi.12213. PubMed PMID: 24843769.
182. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *Journal of periodontology.* 2013;84:S135-S52.
183. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology.* 1996;67:1085-93.
184. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2005;28(1):27-32.
185. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an

- independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.
186. Stanko P, Izakovicova Holla L. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(1):35-8.
187. Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7(9):e45882. Epub 2012/10/03. doi: 10.1371/journal.pone.0045882. PubMed PMID: 23029294; PubMed Central PMCID: PMC3454322.
188. Wang Y, Nie M, Li W, Ping F, Hu Y, Ma L, et al. Association of six single nucleotide polymorphisms with gestational diabetes mellitus in a Chinese population. *PLoS One*. 2011;6(11):e26953. Epub 2011/11/19. doi: 10.1371/journal.pone.0026953. PubMed PMID: 22096510; PubMed Central PMCID: PMC3214026.
189. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes care*. 2011;34 Suppl 1(Suppl 1):S11-S61. doi: 10.2337/dc11-S011. PubMed PMID: 21193625.
190. Karaçam Z, Çelîk D. The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(8):1331-41. Epub 2019/06/22. doi: 10.1080/14767058.2019.1635109. PubMed PMID: 31220964.
191. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(2):247-53. Epub 1982/02/01. doi: 10.1210/jcem-54-2-247. PubMed PMID: 7033274.
192. Ekelund M, Shaat N, Almgren P, Anderberg E, Landin-Olsson M, Lyssenko V, et al. Genetic prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):394-8. Epub 2012/05/18. doi: 10.1016/j.diabres.2012.04.020. PubMed PMID: 22591707.
193. Fallucca F, Dalfrà MG, Sciuollo E, Masin M, Buongiorno AM, Napoli A, et al. Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and beta3-adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy. *Metabolism*. 2006;55(11):1451-6. Epub 2006/10/19. doi: 10.1016/j.metabol.2006.06.004. PubMed PMID: 17046546.
194. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes*. 1985;34(4):380-9. Epub 1985/04/01. doi: 10.2337/diab.34.4.380. PubMed PMID: 3882502.
195. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol*. 1993;264(1 Pt 1):E60-7. Epub 1993/01/01. doi: 10.1152/ajpendo.1993.264.1.E60. PubMed PMID: 8430789.
196. Köhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:18-24. Epub 1991/12/01. doi: 10.2337/diab.40.2.s18. PubMed PMID: 1748255.
197. Yogev Y. Pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*: CRC Press; 2018. p. 49-56.
198. Hauguel S, Leturque A, Gilbert M, Girard J. Effects of pregnancy and fasting on muscle glucose utilization in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(5):1215-8. Epub 1988/05/01. doi: 10.1016/0002-9378(88)90257-8. PubMed PMID: 3285690.
199. Damm P, Handberg A, Köhl C, Beck-Nielsen H, Mølsted-Pedersen L. Insulin receptor binding and tyrosine kinase activity in skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1993;82(2):251-9. Epub 1993/08/01. PubMed PMID: 8336874.

200. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(1):131-8. Epub 1982/01/01. doi: 10.1210/jcem-54-1-131. PubMed PMID: 7033265.
201. Ahmed SA, Shalayer MH. Role of cortisol in the deterioration of glucose tolerance in Sudanese pregnant women. *East Afr Med J.* 1999;76(8):465-7. Epub 1999/10/16. PubMed PMID: 10520355.
202. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S112-9. Epub 2007/07/13. doi: 10.2337/dc07-s202. PubMed PMID: 17596458.
203. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes care.* 2007;30(Supplement 2):S112-S9.
204. Lange DE, Plagmann HC, Eenboom A, Promesberger A. [Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene]. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1977;32(1):44-7. PubMed PMID: 264444.
205. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica.* 1963;21(6):533-51.
206. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):668-73. Epub 20080628. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x. PubMed PMID: 18564145.
207. Klein H, Palmer CE, Knutson JW. Studies on dental caries: I. Dental status and dental needs of elementary school children. *Public Health Reports (1896-1970).* 1938:751-65.
208. Becker T, Levin L, Shochat T, Einy S. How much does the DMFT index underestimate the need for restorative care? *J Dent Educ.* 2007;71(5):677-81. Epub 2007/05/12. PubMed PMID: 17493976.
209. Gogeneni H, Buduneli N, Ceyhan-Öztürk B, Gümüş P, Akcali A, Zeller I, et al. Increased infection with key periodontal pathogens during gestational diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2015;42(6):506-12. Epub 2015/05/12. doi: 10.1111/jcpe.12418. PubMed PMID: 25959628; PubMed Central PMCID: PMC4699310.
210. Breen HJ, Johnson NW, Rogers PA. Site-specific attachment level change detected by physical probing in untreated chronic adult periodontitis: review of studies 1982-1997. *J Periodontol.* 1999;70(3):312-28. doi: 10.1902/jop.1999.70.3.312. PubMed PMID: 10225549.
211. Mineoka T, Awano S, Rikimaru T, Kurata H, Yoshida A, Ansai T, et al. Site-specific development of periodontal disease is associated with increased levels of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia* in subgingival plaque. *J Periodontol.* 2008;79(4):670-6. doi: 10.1902/jop.2008.070398. PubMed PMID: 18380560.
212. Holmstrup P, Poulsen AH, Andersen L, StudOdont TS, Fiehn N-E. Oral infections and systemic diseases. *Dental Clinics.* 2003;47(3):575-98.
213. Ziskin DE, Nesse GJ. Pregnancy gingivitis; history, classification, etiology. *Am J Orthod Oral Surg.* 1946;32:390-432. doi: 10.1016/0096-6347(46)90140-8. PubMed PMID: 20985664.
214. Li C, Xu MM, Wang K, Adler AJ, Vella AT, Zhou B. Macrophage polarization and meta-inflammation. *Transl Res.* 2018;191:29-44. Epub 20171103. doi: 10.1016/j.trsl.2017.10.004. PubMed PMID: 29154757; PubMed Central PMCID: PMC5776711.
215. Salomon C, Scholz-Romero K, Sarker S, Sweeney E, Kobayashi M, Correa P, et al. Gestational Diabetes Mellitus Is Associated With Changes in the Concentration and Bioactivity

- of Placenta-Derived Exosomes in Maternal Circulation Across Gestation. *Diabetes*. 2015;65(3):598-609. doi: 10.2337/db15-0966.
216. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81. Epub 20180226. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023. PubMed PMID: 29496507.
217. Lekva T, Norwitz ER, Aukrust P, Ueland T. Impact of Systemic Inflammation on the Progression of Gestational Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2016;16(4):26. doi: 10.1007/s11892-016-0715-9.
218. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2017;41(Supplement_1):S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002.
219. Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2001;286(20):2516-8. doi: 10.1001/jama.286.20.2516.
220. Kumar A, Sharma DS, Verma M, Lamba AK, Gupta MM, Sharma S, et al. Association between periodontal disease and gestational diabetes mellitus—A prospective cohort study. *Journal of clinical periodontology*. 2018;45(8):920-31.
221. Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):164-74. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.164. PubMed PMID: 11887460.
222. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G. Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(4):1086-9.
223. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G, Buekens P. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol*. 2009;80(11):1742-9. doi: 10.1902/jop.2009.090250. PubMed PMID: 19905944; PubMed Central PMCID: PMC3011834.
224. Chokwiriyaichit A, Dasanayake AP, Suwannarong W, Hormdee D, Sumanonta G, Prasertchareonsuk W, et al. Periodontitis and gestational diabetes mellitus in non-smoking females. *Journal of periodontology*. 2013;84(7):857-62.
225. Novak KF, Taylor GW, Dawson DR, Ferguson JE, 2nd, Novak MJ. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. *J Public Health Dent*. 2006;66(3):163-8. doi: 10.1111/j.1752-7325.2006.tb02574.x. PubMed PMID: 16913241.
226. Abariga SA, Whitcomb BW. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC pregnancy and childbirth*. 2016;16(1):1-13.
227. Dasanayake AP, Chhun N, Tanner ACR, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, et al. Periodontal Pathogens and Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Dental Research*. 2008;87(4):328-33. doi: 10.1177/154405910808700421. PubMed PMID: 18362313.
228. Bullon P, Jaramillo R, Santos-Garcia R, Rios-Santos V, Ramirez M, Fernandez-Palacin A, et al. Relation of periodontitis and metabolic syndrome with gestational glucose metabolism disorder. *Journal of Periodontology*. 2014;85(2):e1-e8.
229. Esteves Lima RP, Miranda Cota LO, Costa FO. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: A case-control study. *Journal of Periodontology*. 2013;84(9):1257-65.
230. Esteves Lima RP, Cyrino RM, de Carvalho Dutra B, Oliveira da Silveira J, Martins CC, Miranda Cota LO, et al. Association Between Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. 2016;87(1):48-57. Epub 20150903. doi: 10.1902/jop.2015.150311. PubMed PMID: 26334246.

231. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(10):717-25. Epub 20120903. doi: 10.1038/nrmicro2873. PubMed PMID: 22941505; PubMed Central PMCID: PMC3498498.
232. Hajishengallis G, Lamont RJ. Breaking bad: manipulation of the host response by *Porphyromonas gingivalis*. *Eur J Immunol.* 2014;44(2):328-38. doi: 10.1002/eji.201344202. PubMed PMID: 24338806; PubMed Central PMCID: PMC3925422.
233. Bartold PM, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000.* 2017;75(1):317-29. doi: 10.1111/prd.12169. PubMed PMID: 28758299.
234. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe.* 2011;10(5):497-506. Epub 20111027. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.006. PubMed PMID: 22036469; PubMed Central PMCID: PMC3221781.
235. Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL, Jr., Beck JD, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):175-82. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.175. PubMed PMID: 11887461.
236. 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. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00827.x. PubMed PMID: 16411989.
237. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):91-8. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.91. PubMed PMID: 11887477.
238. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:19s-24s. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0363. PubMed PMID: 18809650.
239. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(9):605-15. doi: 10.1097/01.ogx.0000279292.63435.40. PubMed PMID: 17705886.
240. Association AD. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2004;27(suppl 1):s88-s90.
241. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Current Diabetes Reports.* 2016;16(1):7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x.
242. Ganiger K, Sridharan S, Rahul A, Satyanarayana A. Quantitative analysis of key periodontopathic bacteria in gestational diabetic and non-diabetic women. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* 2019;18(2):363-9. doi: 10.1007/s40200-019-00420-3.
243. Keshavarz M, Cheung NW, Babaee GR, Moghadam HK, Ajami ME, Shariati M. Gestational diabetes in Iran: incidence, risk factors and pregnancy outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69(3):279-86. Epub 20050329. doi: 10.1016/j.diabres.2005.01.011. PubMed PMID: 16098925.
244. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Yu L, Dong L, Li J, et al. Gestational diabetes mellitus in women of single gravidity in Tianjin City, China. *Diabetes Care.* 2002;25(5):847-51. doi: 10.2337/diacare.25.5.847. PubMed PMID: 11978679.
245. Bagis N, Bostanci HS. The relationship between gestational diabetes mellitus and periodontal health: a case-control study. *Int J Exp Dent Sci.* 2013;2(2):71.
246. Rajput R, Yadav Y, Nanda S, Rajput M. Prevalence of gestational diabetes mellitus & associated risk factors at a tertiary care hospital in Haryana. *The Indian journal of medical research.* 2013;137(4):728.

247. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple IL. Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of clinical periodontology*. 2018;45:S17-S27.
248. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, et al. Potential Pathogenic Mechanisms of Periodontitis-Associated Pregnancy Complications. *Annals of Periodontology*. 1998;3(1):233-50. doi: <https://doi.org/10.1902/annals.1998.3.1.233>.
249. Gottlieb B. Biology of the Cementum. *Journal of Periodontology*. 1942;13:13-7.
250. Park SY, Ahn S, Lee JT, Yun PY, Lee YJ, Lee JY, et al. Periodontal inflamed surface area as a novel numerical variable describing periodontal conditions. *J Periodontal Implant Sci*. 2017;47(5):328-38. Epub 20171030. doi: 10.5051/jpis.2017.47.5.328. PubMed PMID: 29093989; PubMed Central PMCID: PMC5663669.
251. Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, de Brabander EC, et al. Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol*. 2009;36(4):295-300. Epub 20090311. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01377.x. PubMed PMID: 19426175.
252. Yao H, Xu D, Zhu Z, Wang G. Gestational diabetes mellitus increases the detection rate and the number of oral bacteria in pregnant women. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(11):e14903. doi: 10.1097/md.00000000000014903. PubMed PMID: 30882709; PubMed Central PMCID: PMC6426525.
253. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Xie Y, Delarosa R, Maney P, Pridjian G, et al. Periodontal disease as a potential risk factor for the development of diabetes in women with a prior history of gestational diabetes mellitus. *J Public Health Dent*. 2013;73(1):41-9. Epub 20121210. doi: 10.1111/jphd.12004. PubMed PMID: 23215856.
254. Özçaka Ö, Ceyhan-Öztürk B, Gümüş P, Akcalı A, Nalbantsoy A, Buduneli N. Clinical periodontal status and inflammatory cytokines in gestational diabetes mellitus. *Archives of Oral Biology*. 2016;72:87-91.
255. Fogacci MF, Cardoso EdO, Barbirato DdS, de Carvalho DP, Sansone C. No association between periodontitis and preterm low birth weight: a case-control study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018;297(1):71-6.
256. Chaparro A, Zúñiga E, Varas-Godoy M, Albers D, Ramírez V, Hernández M, et al. Periodontitis and placental growth factor in oral fluids are early pregnancy predictors of gestational diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2018;89(9):1052-60. doi: 10.1002/jper.17-0497. PubMed PMID: 29790168.
257. Mishra P, Gita B, Chandrasekaran S. Assessment of periodontal status in association with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Diab Metab*. 2014;5(467):2.
258. Kalra M, Tangade P, Punia H, Gupta V, Sharma H, Jain A. Assessment of two-way relationship between periodontal disease and gestational diabetes mellitus: A case-control study. *Indian J Dent Res*. 2016;27(4):392-6. Epub 2016/10/11. doi: 10.4103/0970-9290.191888. PubMed PMID: 27723636.
259. Zhang X, Wang P, Ma L, Guo R, Zhang Y, Wang P, et al. Differences in the oral and intestinal microbiotas in pregnant women varying in periodontitis and gestational diabetes mellitus conditions. *Journal of Oral Microbiology*. 2021;13(1):1883382.
260. Li X, Zheng J, Ma X, Zhang B, Zhang J, Wang W, et al. The oral microbiome of pregnant women facilitates gestational diabetes discrimination. *Journal of Genetics and Genomics*. 2021;48(1):32-9.
261. León R, Silva N, Ovalle A, Chaparro A, Ahumada A, Gajardo M, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *Journal of periodontology*. 2007;78(7):1249-55.
262. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell host & microbe*. 2011;10(5):497-506.

263. Jensen J, Liljemark W, Bloomquist C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *Journal of periodontology*. 1981;52(10):599-602.
264. Muramatsu Y, Takaesu Y. Oral health status related to subgingival bacterial flora and sex hormones in saliva during pregnancy. *The Bulletin of Tokyo Dental College*. 1994;35(3):139-51.
265. Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infection and immunity*. 1982;35(1):256-63.
266. Gürsoy M, Haraldsson G, Hyvönen M, Sorsa T, Pajukanta R, Könönen E. Does the frequency of *Prevotella intermedia* increase during pregnancy? *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(4):299-303. doi: 10.1111/j.1399-302X.2009.00509.x. PubMed PMID: 19572891.
267. Borgo PV, Rodrigues VAA, Feitosa ACR, Xavier KCB, Avila-Campos MJ. Association between periodontal condition and subgingival microbiota in women during pregnancy: a longitudinal study. *Journal of Applied Oral Science*. 2014;22:528-33.
268. Jelihovschi I, Dorneanu O, Badescu A, Serban R, Ursu RG, Martu IA, et al. Increased detection rate of *Prevotella Intermedia* among pregnant periodontitis patients in Romania. *Biomed J Sci & Tech Res*. 2018;2(10.26717).
269. Akherati M, Shafaei E, Salehiniya H, Abbaszadeh H. Comparison of the frequency of periodontal pathogenic species of diabetics and non-diabetics and its relation to periodontitis severity, glycemic control and body mass index. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(6):1080-8. Epub 20210526. doi: 10.1002/cre2.453. PubMed PMID: 34041870; PubMed Central PMCID: PMC8638284.
270. Cassini MA, Pilloni A, Condò SG, Vitali LA, Pasquantonio G, Cerroni L. Periodontal bacteria in the genital tract: are they related to adverse pregnancy outcome? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(4):931-9. doi: 10.1177/039463201302600411. PubMed PMID: 24355228.
271. Tanneeru S, Mahendra J, Shaik MV. Evaluation of Microflora (Viral and Bacterial) in Subgingival and Placental Samples of Pregnant Women with Preeclampsia with and without Periodontal Disease: A Cross-Sectional Study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2020;10(2):171-6. Epub 20200310. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_341_19. PubMed PMID: 32670905; PubMed Central PMCID: PMC7339998.
272. Schara R, Skaleric E, Seme K, Skaleric U. Prevalence of periodontal pathogens and metabolic control of type 1 diabetes patients. *J Int Acad Periodontol*. 2013;15(1):29-34. PubMed PMID: 23413629.

HAM VERİLER

	Grup		Toplam	Test İst.	p
	Kontrol (n=98)	Çalışma (n=101)			
Eğitim Düzeyi					
Yok	4 (4,1)	3 (3)	7 (3,5)	5,519	0,138*
İlköğretim	40 (40,8)	58 (57,4)	98 (49,2)		
Lise	22 (22,4)	17 (16,8)	39 (19,6)		
Üniversite	32 (32,7)	23 (22,8)	55 (27,6)		
Gelir Düzeyi					
0-1500 TL	1 (1)a	12 (11,9)b	13 (6,5)	13,867	0,003*
1500-3000 TL	60 (61,2)a	64 (63,4)a	124 (62,3)		
3000-6000 TL	23 (23,5)a	20 (19,8)a	43 (21,6)		
6000 TL ve üzeri	14 (14,3)a	5 (5)b	19 (9,5)		
Meslek					
Ev hanımı	78 (79,6)	79 (78,2)	157 (78,9)	6,935	0,074*
Beyaz yaka	16 (16,3)	10 (9,9)	26 (13,1)		
Mavi yaka	3 (3,1)	4 (4)	7 (3,5)		
Serbest Meslek	1 (1)	8 (7,9)	9 (4,5)		
Sağlık Güvencesi					
Yok	4 (4,1)	7 (6,9)	11 (5,5)	0,324	0,569**
Var	94 (95,9)	94 (93,1)	188 (94,5)		
Önceki Gebelikte Gdm Öyküsü					
Önceki gebelik yok	53 (54,1)a	30 (29,7)b	83 (41,7)	25,777	<0,001*
Yok	44 (44,9)a	49 (48,5)a	93 (46,7)		
Var	1 (1)a	22 (21,8)b	23 (11,6)		
Bundan Önceki Gebeliklerde Düşük Var Mı					
Gebelik yok	39 (39,8)a	24 (23,8)b	63 (31,7)	6,412	0,041*
Düşük yok	27 (27,6)a	40 (39,6)a	67 (33,7)		
Düşük var	32 (32,7)a	37 (36,6)a	69 (34,7)		
Bundan Önceki Gebeliklerde Sezeryan Var Mı					
Gebelik yok	48 (49)a	28 (27,7)b	76 (38,2)	9,736	0,008*
Sezaryen yok	22 (22,4)a	29 (28,7)a	51 (25,6)		
Sezaryen var	28 (28,6)a	44 (43,6)b	72 (36,2)		
Varsa-Önceki Bebek/Bebeklerin Doğum Ağırlığı					
Doğum yok	52 (54,2)a	32 (31,7)b	84 (42,6)	10,187	0,006*
Normal	34 (35,4)a	54 (53,5)b	88 (44,7)		
Normal değil	10 (10,4)a	15 (14,9)a	25 (12,7)		

*Pearson Ki-Kare Testi; **Yates Düzeltmesi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.



	Grup						Test İst.	p*
	Kontrol		Çalışma		Toplam			
	Ort ± ss	Ort (min-mak)	Ort ± ss	Ort (min-mak)	Ort ± ss	Ort (min-mak)		
Yaş	29,02 ± 6,35	28 (17 - 44)	32,73 ± 5,24	34 (20 - 43)	30,9 ± 6,09	31 (17 - 44)	3173	<0,001
Boy	162,52 ± 6,03	162 (146 - 175)	159,84 ± 8,45	160 (101 - 180)	161,16 ± 7,46	161 (101 - 180)	3920,5	0,011
Kilo	75,92 ± 14,62	73,5 (49 - 130)	83,4 ± 16,46	82 (44 - 158)	79,71 ± 15,98	78 (44 - 158)	3570	0,001
Vki	28,71 ± 5,36	27,8 (19 - 45)	65,68 ± 336,75	31,6 (20 - 3416)	47,47 ± 240,06	29,6 (19 - 3416)	3072	<0,001
Çocuk Sayısı	0,72 ± 0,89	0 (0 - 3)	1,29 ± 1,1	1 (0 - 4)	1,01 ± 1,04	1 (0 - 4)	3519,5	<0,001
Kaçıncı Hamilelik	2,28 ± 1,39	2 (1 - 8)	2,82 ± 1,66	3 (0 - 11)	2,55 ± 1,56	2 (0 - 11)	3915,5	0,009

*Mann Whitney U Testi

	Grup		Toplam	Test İst.	p
	Kontrol (n=98)	Çalışma (n=101)			
Yenidoğan Yoğunbakım İhtiyacı					
Yok	60 (66,7)	62 (68,9)	122 (67,8)	0,102	0,750*
Var	30 (33,3)	28 (31,1)	58 (32,2)		
Diyetle Regülasyon					
Yok	71 (72,4)	41 (40,6)	112 (56,3)	20,512	<0,001*
Var	27 (27,6)	60 (59,4)	87 (43,7)		
İnsülinle Regülasyon					
Yok	98 (100)	97 (96)	195 (98)	---	0,121**
Var	0 (0)	4 (4)	4 (2)		
Polihidroamniyoz					
Yok	94 (95,9)	77 (76,2)	171 (85,9)	14,348	<0,001***
Var	4 (4,1)	24 (23,8)	28 (14,1)		
Doğum Şekli					
Normal	39 (43,3)	19 (20,4)	58 (31,7)	11,082	0,001*
Sezaryen	51 (56,7)	74 (79,6)	125 (68,3)		

*Pearson Ki-Kare Testi; **Fisher's Exact Testi; ***Yates Düzeltmesi

	Grup						Test İst.	p*
	Kontrol		Çalışma		Toplam			
	Ort ± ss	Ort (min-mak)	Ort ± ss	Ort (min-mak)	Ort ± ss	Ort (min-mak)		
Kaç Haftalık Hamile Olduğu	28,56 ± 3,6	29 (16 - 36)	28,95 ± 2,5	29 (22 - 35)	28,76 ± 3,08	29 (16 - 36)	4780,5	0,865
Gebelik Sırasında Aldığı Toplam Kilo	8,42 ± 5,61	7 (-6 - 34)	8,55 ± 5,56	8 (-2 - 34)	8,49 ± 5,57	8 (-6 - 34)	4852	0,908
Doğum Haftası	37,14 ± 3,3	38 (26 - 42)	37,51 ± 1,92	38 (31 - 43)	37,33 ± 2,68	38 (26 - 43)	3961	0,526
Doğumda Bebek Kilosu	3053,04 ± 804,74	3190 (940 - 4500)	3232,04 ± 724,89	3220 (1090 - 4800)	3144,01 ± 768,35	3200 (940 - 4800)	3815	0,301
Toplam Sigara Tüketimi(Günde/Adet)	0,69 ± 1,58	0 (0 - 10)	1,06 ± 2,07	0 (0 - 10)	0,87 ± 1,85	0 (0 - 10)	4794	0,634

*Mann Whitney U Testi

Gruplara göre değişkenlerin medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,050$).

	Grup		Toplam	Test İst.	p*
	Kontrol (n=98)	Çalışma (n=101)			
Diş Fırçalama					
Yok	32 (32,7)a	9 (8,9)b	41 (20,6)		
Günde 2 kez	34 (34,7)a	30 (29,7)a	64 (32,2)	22,687	<0,001
Düzensiz	32 (32,7)a	62 (61,4)b	94 (47,2)		
Dişetinde Kızarıklık/Kanama/Büyüme					
Kızarıklık ş/ö yok	41 (41,8)a	36 (35,6)a	77 (38,7)		
Var	17 (17,3)a	35 (34,7)b	52 (26,1)		
Parafonksiyonel Alışkanlıklar					
Yok	89 (90,8)a	67 (66,3)b	156 (78,4)		
Diş gıcırdatma	5 (5,1)a	20 (19,8)b	25 (12,6)	18,633	<0,001
Tırnak yeme	4 (4,1)a	10 (9,9)a	14 (7)		
Diğer	0 (0)a	4 (4)b	4 (2)		
Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı					
Yok	65 (66,3)	82 (81,2)	147 (73,9)		
Düzensiz	26 (26,5)	16 (15,8)	42 (21,1)	5,903	0,052
Günde 1	7 (7,1)	3 (3)	10 (5)		
Müdahale Gerekliliği					
Müdahale yok	58 (59,2)	54 (53,5)	112 (56,3)		
Müdahale var	10 (10,2)	20 (19,8)	30 (15,1)		
En Son Ne Zaman Diştaşı Temizliği Yaptırdınız					
Hiç yapılmadı	46 (46,9)	44 (43,6)	90 (45,2)		
<2 yıl	27 (27,6)	31 (30,7)	58 (29,1)	0,295	0,863
>2 yıl	25 (25,5)	26 (25,7)	51 (25,6)		
Diş Hekimine Gitme Sıklığı					
Hiç	19 (19,4)a	4 (4)b	23 (11,6)		
Ağrı durumunda	62 (63,3)a	80 (79,2)b	142 (71,4)	12,022	0,002
Belirli aralıklarla	17 (17,3)a	17 (16,8)a	34 (17,1)		
Teşhis					
Sağlıklı	10 (10,2)a	4 (4)a	14 (7)		
Lokalize gingivitis	24 (24,5)a	14 (13,9)a	38 (19,1)		
Generalize gingivitis	46 (46,9)a	42 (41,6)a	88 (44,2)	14,314	0,006
Evre 1 periodontitis	13 (13,3)a	30 (29,7)b	43 (21,6)		
Evre 2 periodontitis	5 (5,1)a	11 (10,9)a	16 (8)		

*Pearson Ki-Kare Testi; a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

	Grup						Test İst.	p*
	Kontrol		Çalışma		Toplam			
	Ort ± ss	Ort (min-mak)	Ort ± ss	Ort (min-mak)	Ort ± ss	Ort (min-mak)		
Pı	0,65 ± 0,32	0,7 (0 - 1)	0,78 ± 0,24	0,9 (0,1 - 1)	0,72 ± 0,29	0,8 (0 - 1)	3837,5	0,006 <0,00
Gi	0,79 ± 0,49	0,9 (0 - 1,9)	1,06 ± 0,51	1,1 (0,1 - 2,4)	0,92 ± 0,52	1 (0 - 2,4)	3510	1 <0,00
Scd	2,05 ± 0,36	2 (0,3 - 2,8)	2,38 ± 0,39	2,4 (1,4 - 3,5)	2,22 ± 0,41	2,2 (0,3 - 3,5)	2587,5	1 <0,00
Sk	0,43 ± 0,26	0,4 (0 - 1)	0,57 ± 0,27	0,5 (0,1 - 1)	0,5 ± 0,27	0,5 (0 - 1)	3547,5	0,001 <0,00
Kad	-0,95 ± 0,32	-1 (-1,5 - 0,1)	-0,67 ± 0,38	-0,7 (-1,7 - 0,4)	-0,81 ± 0,38	-0,9 (-1,7 - 0,4)	2815	1 <0,00
Pes	1036,62 ±	1011,5 (696,3 -	1175,16 ±	1152 (469,2 -	1106,93 ±	1079,5 (469,2 -	3215	1 <0,00
a	180,36	1516)	263,02	1857,1)	236,01	1857,1)	3065,5	1 <0,00
Pisa	464,11 ±	408,9 (0 - 1424,8)	745,03 ±	671,7 (46,3 -	606,69 ± 406,2	549,6 (0 - 1857,1)	5	1
	317,88		435,24	1857,1)				

*Mann Whitney U Testi

		Pı	Scd	Sk	Crp	Yaş	Vki	Gebelik haftası
Scd	r	0,404						
	p	<0,001						
Sk	r	0,620	0,476					
	p	<0,001	<0,001					
Crp	r	0,069	0,092	-0,037				
	p	0,334	0,195	0,604				
Yaş	r	0,173	0,319	0,150	-0,080			
	p	0,015	<0,001	0,034	0,259			
Vki	r	0,096	0,193	0,099	0,028	0,324		
	p	0,176	0,006	0,163	0,697	<0,001		
Gebelik haftası	r	0,117	0,089	0,001	-0,050	0,014	0,017	
	p	0,101	0,212	0,988	0,485	0,850	0,808	
Teşhis	r	0,344	0,326	0,386	0,027	0,102	-0,003	-0,029
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,709	0,150	0,966	0,682

r:Spearman's rho korelasyon katsayısı

	Univariate	
	OR (%95 CI)	p
Yaş	1,114 (1,059 - 1,173)	<0,001
Vki	1,001 (0,999 - 1,003)	0,513
Çocuk Sayısı	1,746 (1,301 - 2,341)	<0,001
Kaç Haftalık Hamile Olduğu	1,042 (0,951 - 1,142)	0,377
Pı	5,241 (1,883 - 14,593)	0,002
Sk	7,284 (2,442 - 21,726)	<0,001
Scd	11,898 (4,742 - 29,851)	<0,001
P.Gingivalis	0,979 (0,872 - 1,1)	0,724
P. Intermedia	0,911 (0,782 - 1,063)	0,236
T. Forsythia	1,208 (1,069 - 1,365)	0,002

T. Denticola	0,245 (0,069 - 0,865)	0,029
Teşhis	1,717 (1,266 - 2,328)	0,001
Crp	1,001 (0,993 - 1,009)	0,768
Pesa	1,003 (1,001 - 1,004)	<0,001
Pisa	1,002 (1,001 - 1,003)	<0,001
Diş Fırçalama (Hiç)	Referans	
Günde 2 kez	3,137 (1,291 - 7,622)	0,012
Düzensiz	6,889 (2,933 - 16,178)	<0,001
Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Hiç)	Referans	
Düzensiz	0,488 (0,242 - 0,985)	0,045
Günde 1	0,34 (0,085 - 1,365)	0,128
Eğitim Düzeyi (İlköğretim)	Referans	
Lise	0,533 (0,252 - 1,128)	0,100
Üniversite	0,496 (0,254 - 0,969)	0,040
Meslek (Ev hanımı)	Referans	
Beyaz yaka	0,617 (0,264 - 1,443)	0,266
Mavi yaka	1,316 (0,285 - 6,075)	0,725
Serbest meslek	7,899 (0,965 - 64,649)	0,054
Sağlık Güvencesi (Yok)	Referans	
Var	0,571 (0,162 - 2,017)	0,385
Bundan Önceki Gebeliklerde Düşük Var Mı (Yok)	Referans	
Var	0,78 (0,395 - 1,54)	0,475

	Univariate	
	OR (%95 CI)	p
Gelir Düzey (0-1500 TL)	Referans	
1500-3000 TL	0,089 (0,011 - 0,705)	0,022
3000-6000 TL	0,072 (0,009 - 0,607)	0,016
6000 TL ve üzeri	0,03 (0,003 - 0,291)	0,003
Önceki Gebelikte Gdm Öyküsü (Yok)	Referans	
Var	19,755 (2,556 - 152,681)	0,004
Bundan Önceki Gebeliklerde Sezeryan Var Mı (Yok)	Referans	
Var	1,192 (0,575 - 2,471)	0,637
Önceki bebeğin kilosu (Normal)	Referans	
Normal değil	0,944 (0,381 - 2,341)	0,902

	Plak İndeksi		Test İst.	p*
	Ort ± ss	Ort (min-mak)		
Diş fırçalama sıklığı				
Hiç	0,62 ± 0,33	0,6 (0 - 1)	4,278	0,118
Günde 2 kez	0,71 ± 0,31	0,8 (0 - 1)		
Düzensiz	0,77 ± 0,24	0,9 (0 - 1)		
Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı				
Hiç	0,73 ± 0,29	0,9 (0 - 1)	5,451	0,066
Düzensiz	0,7 ± 0,28	0,7 (0 - 1)		
Günde 1	0,53 ± 0,28	0,6 (0,1 - 1)		

*Kruskal Wallis Testi

β_0	β_1	Standart hata	Test İst.	P	R ²
-----------	-----------	---------------	-----------	---	----------------

P.Gingivalis <--- Pi	0,126	1,159	0,560	2,068	0,039	
P.Gingivalis <--- Gi	-0,166	-0,856	0,314	-2,726	0,006	
P.Gingivalis <--- Scd	0,105	0,687	0,399	1,722	0,085	
P.Gingivalis <--- Sk	-0,035	-0,342	0,594	-0,575	0,565	
P.Gingivalis <--- Kad	0,019	0,135	0,433	0,313	0,754	
P.Gingivalis <--- Pesa	-0,047	-0,001	0,001	-0,768	0,442	
P.Gingivalis <--- Pisa	0,382	0,003	0,000	6,294	<0,001	
P.Gingivalis <--- Crp	-0,071	-0,005	0,005	-1,164	0,245	
P.Gingivalis <--- Dmft	-0,054	-0,041	0,047	-0,879	0,379	
P.Gingivalis <--- Grup (Gdm varlığı)	-0,117	-0,624	0,325	-1,920	0,055	0,295
P.Gingivalis <--- Hamilelik haftası	-0,015	-0,013	0,053	-0,253	0,800	
P.Gingivalis <--- Vki	-0,007	0,000	0,001	-0,117	0,907	
P.Gingivalis <--- Lokalize gingivitis	0,015	0,099	0,413	0,239	0,811	
P.Gingivalis <--- Generalize gingivitis	-0,083	-0,448	0,327	-1,371	0,170	
P.Gingivalis <--- Evre 1 periodontitis	-0,143	-0,931	0,395	-2,360	0,018	
P.Gingivalis <--- Evre 2 periodontitis	-0,134	-1,316	0,597	-2,204	0,028	
P.Gingivalis <--- Diş Fırçalama (Günde 2 kez)	-0,106	-0,607	0,348	-1,747	0,081	
P.Gingivalis <--- Diş Fırçalama (Düzensiz)	-0,003	-0,018	0,325	-0,056	0,955	
P.Gingivalis <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Düzensiz)	-0,015	-0,098	0,398	-0,246	0,806	
P.Gingivalis <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Günde 1)	0,108	1,318	0,743	1,773	0,076	

β_0 : Standartlaştırılmış katsayı; β_1 : Standartlaştırılmamış katsayı

	β_0	β_1	Standart hata	Test ist.	P	R ²
P. İntermedia <--- Pi	-0,161	-1,670	0,638	-2,620	0,009	
P. İntermedia <--- Gi	0,104	0,608	0,357	1,700	0,089	
P. İntermedia <--- Scd	0,118	0,878	0,454	1,933	0,053	
P. İntermedia <--- Sk	0,125	1,382	0,676	2,045	0,041	
P. İntermedia <--- Kad	-0,080	-0,643	0,492	-1,307	0,191	
P. İntermedia <--- Pesa	0,086	0,001	0,001	1,396	0,163	
P. İntermedia <--- Pisa	-0,095	-0,001	0,000	-1,545	0,122	
P. İntermedia <--- Crp	-0,086	-0,007	0,005	-1,396	0,163	
P. İntermedia <--- Dmft	0,169	0,144	0,053	2,718	0,007	
P. İntermedia <--- Grup (Gdm varlığı)	-0,202	-1,216	0,370	-3,291	<0,001	0,284
P. İntermedia <--- Hamilelik haftası	0,124	0,121	0,060	2,013	0,044	
P. İntermedia <--- Vki	-0,014	0,000	0,001	-0,224	0,823	
P. İntermedia <--- Lokalize gingivitis	0,034	0,262	0,470	0,557	0,578	
P. İntermedia <--- Generalize gingivitis	0,096	0,585	0,372	1,571	0,116	
P. İntermedia <--- Stage 1 perodontis	0,215	1,577	0,449	3,511	<0,001	
P. İntermedia <--- Stage 2 perodontitis	0,143	1,584	0,680	2,330	0,020	
P. İntermedia <--- Diş Fırçalama (Günde 2 kez)	0,074	0,481	0,396	1,215	0,224	
P. İntermedia <--- Diş Fırçalama (Düzensiz)	0,085	0,511	0,370	1,380	0,168	
P. İntermedia <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Düzensiz)	0,107	0,793	0,453	1,751	0,080	
P. İntermedia <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Günde 1)	-0,035	-0,482	0,846	-0,570	0,569	

β_0 : Standartlaştırılmış katsayı; β_1 : Standartlaştırılmamış katsayı

	β_0	β_1	Standart hata	Test ist.	P	R ²
T. Forsythia <--- P1	0,069	1,209	0,973	1,243	0,214	
T. Forsythia <--- G1	-0,224	-2,217	0,545	-4,068	<0,001	
T. Forsythia <--- Scd	0,090	1,129	0,693	1,630	0,103	
T. Forsythia <--- Sk	-0,136	-2,539	1,031	-2,463	0,014	
T. Forsythia <--- Kad	0,022	0,304	0,751	0,405	0,686	
T. Forsythia <--- Pesa	-0,067	-0,001	0,001	-1,207	0,228	
T. Forsythia <--- Pisa	0,499	0,006	0,001	9,048	<0,001	
T. Forsythia <--- Crp	-0,018	-0,003	0,008	-0,334	0,739	
T. Forsythia <--- Dmft	-0,005	-0,007	0,081	-0,091	0,928	
T. Forsythia <--- Grup (Gdm varlığı)	0,100	1,019	0,564	1,806	0,071	
T. Forsythia <--- Hamilelik haftası	0,105	0,175	0,092	1,904	0,057	0,419
T. Forsythia <--- Vki	-0,015	0,000	0,001	-0,276	0,783	
T. Forsythia <--- Lokalize gingivitis	-0,005	-0,067	0,717	-0,094	0,925	
T. Forsythia <--- Generalize gingivitis	0,052	0,539	0,568	0,949	0,343	
T. Forsythia <--- Stage 1 periodontis	-0,203	-2,516	0,685	-3,674	<0,001	
T. Forsythia <--- Stage 2 periodontitis	-0,060	-1,135	1,037	-1,095	0,274	
T. Forsythia <--- Diş Fırçalama (Günde 2 kez)	0,001	0,015	0,604	0,024	0,981	
T. Forsythia <--- Diş Fırçalama (Düzensiz)	0,091	0,929	0,565	1,645	0,100	
T. Forsythia <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Düzensiz)	-0,064	-0,797	0,691	-1,154	0,249	
T. Forsythia <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Günde 1)	-0,044	-1,026	1,290	-0,795	0,427	

β_0 : Standartlaştırılmış katsayı; β_1 : Standartlaştırılmamış katsayı

	β_0	β_1	Standart hata	Test ist.	P	R ²
T. Denticola <--- P1	-0,019	-0,208	0,701	-0,297	0,767	
T. Denticola <--- G1	0,165	0,993	0,393	2,528	0,011	
T. Denticola <--- Scd	-0,034	-0,257	0,499	-0,515	0,606	
T. Denticola <--- Sk	-0,068	-0,772	0,743	-1,039	0,299	
T. Denticola <--- Kad	-0,025	-0,205	0,541	-0,380	0,704	
T. Denticola <--- Pesa	-0,011	0,000	0,001	-0,165	0,869	
T. Denticola <--- Pisa	0,129	0,001	0,001	1,973	0,049	
T. Denticola <--- Crp	0,079	0,007	0,006	1,216	0,224	
T. Denticola <--- Dmft	0,124	0,109	0,058	1,875	0,061	
T. Denticola <--- Grup (Gdm varlığı)	-0,203	-1,263	0,406	-3,108	0,002	
T. Denticola <--- Hamilelik haftası	0,056	0,057	0,066	0,856	0,392	0,186
T. Denticola <--- Vki	-0,011	0,000	0,001	-0,176	0,860	
T. Denticola <--- Lokalize gingivitis	0,146	1,159	0,517	2,243	0,025	
T. Denticola <--- Generalize gingivitis	0,096	0,604	0,409	1,477	0,140	
T. Denticola <--- Stage 1 periodontis	0,043	0,328	0,494	0,664	0,507	
T. Denticola <--- Stage 2 periodontitis	-0,006	-0,064	0,747	-0,086	0,932	
T. Denticola <--- Diş Fırçalama (Günde 2 kez)	0,160	1,063	0,435	2,445	0,014	
T. Denticola <--- Diş Fırçalama (Düzensiz)	0,021	0,130	0,407	0,319	0,750	
T. Denticola <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Düzensiz)	-0,064	-0,492	0,498	-0,988	0,323	
T. Denticola <--- Arayüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı (Günde 1)	-0,082	-1,164	0,930	-1,252	0,210	

β_0 : Standartlaştırılmış katsayı; β_1 : Standartlaştırılmamış katsayı

	Kontrol Grubu (gdm yok)		Çalışma Grubu (gdm var)		Toplam		Test ist.	p
	Ort. ± ss	Ort (min - mak)	Ort. ± ss	Ort (min - mak)	Ort. ± ss	Ort (min - mak)		
P.gingivalis	1 ± 2,41	0 (0 - 15,2)	0,87 ± 2,52	0 (0 - 19,4)	0,93 ± 2,46	0 (0 - 19,4)	4564,5	0,924
P.intermedia	1 ± 3,55	0 (0 - 31,6)	0,47 ± 1,71	0 (0 - 12,7)	0,72 ± 2,75	0 (0 - 31,6)	3859	0,044
T.forsythia	1 ± 1,87	0,1 (0 - 9,2)	3,21 ± 6,1	0,6 (0 - 40,6)	2,15 ± 4,71	0,3 (0 - 40,6)	3409,5	0,002
T.denticola	1 ± 4,27	0 (0 - 33,3)	0,03 ± 0,19	0 (0 - 1,8)	0,49 ± 2,99	0 (0 - 33,3)	3572	<0,001

Mann Whitney U Testi; Ortalama ± Standart sapma; Medyan (minimum – maksimum)

Periodontal Teşhis	Bakteri	Kontrol Grubu (gdm yok)		Çalışma Grubu (gdm var)		Test İst.	p
		Ort. ± ss	Ort (min - mak)	Ort. ± ss	Ort (min - mak)		
Sağlıklı	P.gingivalis	0 ± 0,01	0 (0 - 0,04)	0 ± 0	0 (0 - 0,01)	19	0,844
	P.intermedia	0,34 ± 0,7	0 (0 - 1,89)	0 ± 0	0 (0 - 0,01)	19	0,876
	T.forsythia	0,08 ± 0,16	0 (0 - 0,51)	1,19 ± 2,34	0,03 (0 - 4,69)	17	0,651
	T.denticola	0 ± 0	0 (0 - 0)	0 ± 0	0 (0 - 0)	20	1,000
Lokalize Gingivitis	P.gingivalis	1,22 ± 2,19	0 (0 - 6,94)	0,04 ± 0,12	0 (0 - 0,44)	65,5	0,004
	P.intermedia	0,38 ± 0,98	0,01 (0 - 3,9)	0,03 ± 0,1	0 (0 - 0,36)	77	0,011
	T.forsythia	0,75 ± 1,17	0,14 (0 - 3,66)	0,5 ± 0,91	0,02 (0 - 2,58)	139	0,723
	T.denticola	1,14 ± 4,69	0 (0 - 22,48)	0 ± 0	0 (0 - 0)	130	0,180
Generalize Gingivitis	P.gingivalis	1,1 ± 2,86	0 (0 - 15,19)	1,34 ± 3,54	0 (0 - 19,36)	867,5	0,739
	P.intermedia	0,72 ± 1,46	0,01 (0 - 7,14)	0,57 ± 2,07	0 (0 - 12,7)	781	0,263
	T.forsythia	1,44 ± 2,42	0,14 (0 - 9,25)	5,05 ± 7,82	1,93 (0 - 40,6)	643	0,022
	T.denticola	1,25 ± 5,12	0 (0 - 33,33)	0,05 ± 0,29	0 (0 - 1,85)	631	0,001
Evre 1 Periodontitis	P.gingivalis	1,2 ± 2,31	0,02 (0 - 7,14)	0,54 ± 1,09	0,03 (0 - 4,16)	177,5	0,642
	P.intermedia	3,77 ± 8,72	0,44 (0 - 31,56)	0,11 ± 0,24	0 (0 - 0,89)	107,5	0,016
	T.forsythia	0,57 ± 0,67	0,27 (0 - 1,98)	1,48 ± 2,23	0,55 (0 - 10)	163,5	0,403
	T.denticola	0,91 ± 2,21	0 (0 - 7,88)	0,02 ± 0,07	0 (0 - 0,36)	130	0,008
Evre 2 Periodontitis	P.gingivalis	0,26 ± 0,45	0 (0 - 0,77)	1,31 ± 2,35	0,36 (0 - 7,86)	10	0,301
	P.intermedia	0 ± 0	0 (0 - 0,01)	1,77 ± 2,94	0,22 (0 - 8,43)	7,5	0,156
	T.forsythia	1,61 ± 2,67	0,13 (0 - 4,69)	4,88 ± 7,93	2,99 (0,36 - 27,99)	8	0,186
	T.denticola	0,03 ± 0,06	0 (0 - 0,1)	0 ± 0	0 (0 - 0)	11	0,056

Mann Whitney U Testi; Ortalama ± Standart sapma; Medyan (minimum – maksimum)

FORMLAR

İ.Ü DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI	
DOKTORA ARAŞTIRMA FORMU	
Doktora Öğrencisi: FATİH CÖMERT	Tez danışmanı:
Hasta Adı-Soyadı:	Grup No:
Ölçüm Tarihi:	Ölçüm No:

Plak İndeksi (Ainamo J& Bay I, 1975)

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">V</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">P</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	7	6	5	4	3	2	1															V							P							<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">7</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7															1							2							3							4							5							6							7													
7	6	5	4	3	2	1																																																																																																											
V																																																																																																																	
P																																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7																																																																																																											
1																																																																																																																	
2																																																																																																																	
3																																																																																																																	
4																																																																																																																	
5																																																																																																																	
6																																																																																																																	
7																																																																																																																	
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">L</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">V</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	7	6	5	4	3	2	1															L							V							7							<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">7</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7															1							2							3							4							5							6							7						
7	6	5	4	3	2	1																																																																																																											
L																																																																																																																	
V																																																																																																																	
7																																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7																																																																																																											
1																																																																																																																	
2																																																																																																																	
3																																																																																																																	
4																																																																																																																	
5																																																																																																																	
6																																																																																																																	
7																																																																																																																	

Gingival indeks (Loe ve Silness 1963)

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">V</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">P</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	7	6	5	4	3	2	1															V							P							<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">7</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7															1							2							3							4							5							6							7													
7	6	5	4	3	2	1																																																																																																											
V																																																																																																																	
P																																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7																																																																																																											
1																																																																																																																	
2																																																																																																																	
3																																																																																																																	
4																																																																																																																	
5																																																																																																																	
6																																																																																																																	
7																																																																																																																	
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">L</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">V</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	7	6	5	4	3	2	1															L							V							7							<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">7</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7															1							2							3							4							5							6							7						
7	6	5	4	3	2	1																																																																																																											
L																																																																																																																	
V																																																																																																																	
7																																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7																																																																																																											
1																																																																																																																	
2																																																																																																																	
3																																																																																																																	
4																																																																																																																	
5																																																																																																																	
6																																																																																																																	
7																																																																																																																	

Dişeti Kenar Konumu

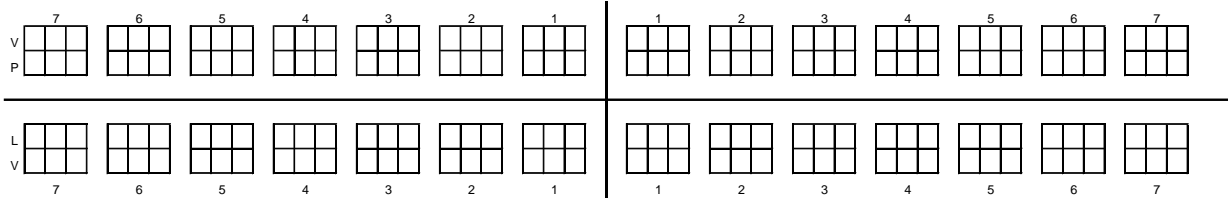
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">V</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">P</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	7	6	5	4	3	2	1															V							P							<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">7</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7															1							2							3							4							5							6							7													
7	6	5	4	3	2	1																																																																																																											
V																																																																																																																	
P																																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7																																																																																																											
1																																																																																																																	
2																																																																																																																	
3																																																																																																																	
4																																																																																																																	
5																																																																																																																	
6																																																																																																																	
7																																																																																																																	
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">L</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">V</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	7	6	5	4	3	2	1															L							V							7							<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">7</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7															1							2							3							4							5							6							7						
7	6	5	4	3	2	1																																																																																																											
L																																																																																																																	
V																																																																																																																	
7																																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7																																																																																																											
1																																																																																																																	
2																																																																																																																	
3																																																																																																																	
4																																																																																																																	
5																																																																																																																	
6																																																																																																																	
7																																																																																																																	

Sondalanabilir Cep Derinliği

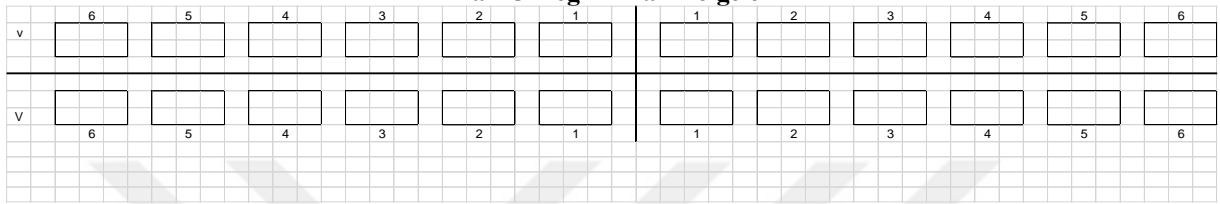
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">V</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">P</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	7	6	5	4	3	2	1															V							P							<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">7</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7															1							2							3							4							5							6							7													
7	6	5	4	3	2	1																																																																																																											
V																																																																																																																	
P																																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7																																																																																																											
1																																																																																																																	
2																																																																																																																	
3																																																																																																																	
4																																																																																																																	
5																																																																																																																	
6																																																																																																																	
7																																																																																																																	
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">L</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">V</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	7	6	5	4	3	2	1															L							V							7							<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">2</td><td style="text-align: center;">3</td><td style="text-align: center;">4</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">6</td><td style="text-align: center;">7</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td><td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7															1							2							3							4							5							6							7						
7	6	5	4	3	2	1																																																																																																											
L																																																																																																																	
V																																																																																																																	
7																																																																																																																	
1	2	3	4	5	6	7																																																																																																											
1																																																																																																																	
2																																																																																																																	
3																																																																																																																	
4																																																																																																																	
5																																																																																																																	
6																																																																																																																	
7																																																																																																																	

Sondalamada kanama (Ainamo J& Bay I, 1975)

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="text-align: center;">7</td></tr></table>	7
7	



Plak Örneği Alınan Bölgeler



Gestasyonel Diyabet Hastaları Tez Araştırması Anket Formu**Dahil Edilme Soruları**

Ciddi bir hastalığınız var mı?

Önemli bir ameliyat geçirdiniz mi?

Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı?

İletişim Bilgileri:

İsim-Soyisim:

T.C kimlik no:

Adres:

Telefon:

Demografik Veriler

Yaş:

Boy:

Kilo:

Vücut Kitle İndeksi:

Eğitim Düzeyi:	<input type="radio"/> İlköğretim <input type="radio"/> Üniversite	<input type="radio"/> Lise
Gelir Düzeyi:	<input type="radio"/> 0-1500 TL <input type="radio"/> 3000-6000 TL	<input type="radio"/> 1500-3000 TL <input type="radio"/> 6000 TL ve üzeri
Meslek:	<input type="radio"/> Ev hanımı <input type="radio"/> Mavi Yaka	<input type="radio"/> Beyaz Yaka <input type="radio"/> Serbest Meslek
Sağlık Güvencesi:	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok
Çocuk Sayısı:		
Önceki gebeliğinde gestasyonel diyabet öyküsü:	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok
Kaçını hamileliği:		
Bundan önceki hamileliklerde düşük var mı?:	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok
Bundan önceki hamileliklerde sezaryen var mı?:	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok
Varsa – Önceki bebek/bebekle'nin ortalama doğum ağırlığı:		
Gestasyonel diyabet tanısı aldığı gebelik haftası:		
Kaç haftalık hamile olduğu:		
Gebelik sırasında toplam aldığı kilo:		
Diyetle regülasyon:	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok
İnsülinle regülasyon:	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok
Polihidroamniyoz:	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok
Doğum haftası:		
Doğum şekli:	<input type="radio"/> Normal	<input type="radio"/> Sezaryen
Doğumda bebek kilosu:		
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı:	<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok

Tıbbi Anamnez

(Özgeçmiş)

Sistemik hastalıklar:
Kardiyovasküler hastalıklar:
Endokrin hastalıklar:
Hematolojik hastalıklar:
Solunum hastalıkları:
Diğer:
Sistemik ilaç kullanımı:

Sigara kullanımı: yıldır kullanıyor Bırakmış
 Kullanmıyor

Toplam sigara tüketimi: günde a det

Dental Anamnez:

Diş fırçalaması: Yok Günde 1
 Günde 2 Günde 2'den fazla
 Var Yok

Arayüz bakımı: Kürdan Diş ipi
 Arayüz fırçası

Arayüz temizlik ajanı kullanımı sıklığı: Düzensiz Günde bir
 Günde 2 ve fazlası

Daha önceki hamileliğinde (veya hamileliklerinde) Ağız-Diş Sağlığı ile ilgili tespitleri:

Dişetinde kızanıklık:	<input type="radio"/> Vardı	<input type="radio"/> Yoktu
Dişetinde büyüme (ödem):	<input type="radio"/> Vardı	<input type="radio"/> Yoktu
Ağız kokusu:	<input type="radio"/> Vardı	<input type="radio"/> Yoktu
Müdahale gerektirecek diş veya dişeti ağrısı:	<input type="radio"/> Vardı	<input type="radio"/> Yoktu
Diş hekimi yardımı alıp almadığı:	<input type="radio"/> Evet	<input type="radio"/> Hayır

Diş hekimine gitme sıklığı:
 En son ne zaman diş taşı temizliği yaptınız?:
 Kaybedilen diş sayısı:

Kayıp sebebi:	<input type="radio"/> Periodontal	<input type="radio"/> Karyojenik
	<input type="radio"/> Travma	<input type="radio"/> Diğer
Parafonksiyonel alışkanlıklar:	<input type="radio"/> Diş gıcırdatma	<input type="radio"/> Tırnak yeme
	<input type="radio"/> Diğer	

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU METNİNDE BULUNMASI GEREKENLER

“Bu gereklilikleri yerine getirirken, araştırmanın amacı ve yöntemine göre gönüllü olur formunun gerektiğinde hastaların yanı sıra çocuklar, kısıtlılar ve bilinci kapalı bireyler gibi onam yeteneği olmayan ya da kısıtlı olanlar, hasta yakınları, ve sağlıklı kişiler için ayrı ayrı ve dili tıbbi kelimelerden arındırılarak, katılımcıların anlayabileceği şekilde hazırlanmasına özen gösterilmelidir”

I-Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi ;(bu bölüm hastanın anlayabileceği bir dille tıbbi terimlerden kaçınarak yazılmalıdır)

- Adı:
Gestasyonel Diyabetli Hastaların ve Sağlıklı Gebelerin Mikrobiyolojik Profilleri
- Ne tür bir araştırma olduğu:
Çalışmamız paralel iki grup içeren vaka-kontrol çalışmasıdır.
- Amacı:
Çalışmamız gebelik şekeri ile dişeti sağlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi; tespit edilmesi ve olası problemlerin önlenmesi için yapabileceğimizi araştırmak üzere kurulmuştur. Gestasyonel diyabet sadece hamilelikte gerçekleşen bir çeşit diyabet rahatsızlığıdır. Diğer diyabet rahatsızlıklarında olduğu gibi, gestasyonel diyabet de vücudun şeker (glukoz) kullanımını etkiler. Gestasyonel diyabet anne için problem teşkil etmeyen ama doğmamış bebeğin sağlığına etki eden yüksek kan şekere sebep olabilir. Gestasyonel diyabetin sağlıklı beslenerek, düzenli egzersiz yaparak ve gerekirse ilaç kullanarak üstesinden gelebilirsiniz. Kendinize dikkat ederek sağlıklı bir hamilelik dönemi geçirebilirsiniz.
Değişen hormonların etkisi, gebelikte dişetlerini, bakteri plaklarına daha hassas hale getirdiği için dişetleri iltihaba daha yatkın olur ve kanamaya daha meyillidir. Gebelikte dişetlerinizde şişlik, kızarıklık ve hassasiyet oluşabilir. Bu durum, özellikle fırçalarırken ya da diş ipi kullanırken, kanamaya sebep olabilir. İki anne adayından birinde görülebilen bu durum, “gebeliğe özgü dişeti iltihabı” olarak adlandırılır.
Dişetlerinizin sağlık durumunu ölçmek üzere size bazı sorular soracağız. Pamuk peletler ile izole ettiğimiz 5 dişten paper pointler ile subgingival plak örnekleri alacağız. Daha sonra dişeti sağlığınıza tespit için ağız içi ölçümler yapacağız.
Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde gebelik şekeri şikayetinin bulunması/ tanısının konulmuş olmasıdır. İstanbul Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı bu hastalığın nedenlerini ve sonuçlarını ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 200 (ikiyüz) dir.
- Neler uygulanacağı
Dişetlerinizin sağlık durumunu ölçmek üzere size bazı sorular soracağız. Pamuk peletler ile izole ettiğimiz 5 dişten paper pointler (pamuk çubuklar) ile subgingival (dişeti altından) plak örnekleri alacağız. Daha sonra dişeti sağlığınıza tespit için ağız içi ölçümler yapacağız. Yine aynı seansta tespit edilen en derin periodontal cebe sahip 4 diş ve en sığ periodontal cebe sahip 1 diş pamuk pelet ile izole edilip, steril paper point 30 saniye subgingival alanda tutularak plak örneği alınacaktır. Örnekler tüp içine koyulup, -80 °C’de dondurulacaktır. Laboratuvarda subgingival plak örneklerinin mikrobiyolojik incelemesi yapılacaktır.
- Nasıl uygulanacağı
Siz hastalarımıza çalışmayla ilgili bilgi verilip, onamınız alındıktan sonra rahat bir pozisyonda oturmanız sağlanacaktır. Ardından dişlerinizden klinik gözlem ile tespit ettiğimiz 4 dişin çevresinden pamuk çubuklar ile dişeti altından plak örneği alınacaktır. Bu işlemin ardından periodontal sond ile dişeti sağlığınıza genel durumunu tespit etmek üzere ölçüm yapılacaktır. Bu işlemler sırasında sizi zorlayacak herhangi bir ağrı hissedilmeyecektir.
- Hangi yöntem/lerle gerçekleştirileceği

Sizlere ilk önce genel sağlık durumunuzu, sosyo-kültürel durumunuzu, sağlık farkındalığınızı ortaya çıkaran bir takım sorular sorulacaktır. Ardından dişetlerinize herhangi bir zarar vermeyen ince bir periodontal sond yardımıyla dişeti sağlığınız değerlendirilip kaydedilecektir.

- Çıkabilecek istenmeyen etkilerini ve risklerini:
Paper point ile plak örneği alma işlemi ile ilgili tanımlanmış herhangi bir risk bulunmamaktadır. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.
- Ortaya çıkan istenmeyen etki ve risklerin tedavi edilebilirliğini:
Örneklerin toplanması sırasında ortaya çıkabilecek istenmeyen etki ve herhangi bir risk yoktur.
- Bilime ve tıbbı katkıları
Gestasyonel diyabet hastaları ile sağlıklı gebelerin subgingival plak örneklerinden elde edilen sonuçlar karşılaştırılacak ve farklılıklar tartışılacaktır. Bu sonuçların karşılaştırması ile elde edilecek veriler bu konudaki yetersiz sayıdaki çalışmaya katkı sağlayacaktır. Bu konuda elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda gebelik dönemindeki diyabetin hangi bakteri türlerinin artışı/azalışıyla periodontal sağlığı etkilediği tespit edilecektir. Azımsanmayacak sayıdaki gestasyonel diyabet hastalarının dişeti sağlığının durumu konusunda elde edilecek verilerle bu bireylerin ve bebeklerin genel sağlık ve dişeti sağlığının korunmasında ve geliştirilmesinde, bu konudaki sağlık harcamalarının koruyucu hekimlik mantığıyla en aza indirgenip ülke ekonomisine katkı sağlanması planlanmaktadır.
- Süresi:
- Araştırmamızın toplam süresi 12 ay olarak planlanmaktadır.
- Yaklaşık katılımcı sayısı (Çok merkezli ise kurum ve toplam katılımcı sayısını) Araştırmamız toplam dört merkezde yürütülecek olup, (İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı) 100 vaka, 100 kontrol hastası olmak üzere toplam 200 hasta çalışmaya dahil edilecektir.

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi

Araştırmamız kapsamında sizlere herhangi girişimsel bir tedavi yapılmayacaktır. Sadece varolan durumun tespit edilmesi üzerine muayene yapılacaktır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendiriyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığı ile ilgili tedavinizde bir aksama olmayacağı temin ederiz.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

‘Gestasyonel Diyabetli Hastaların ve Sağlıklı Gebelerin Mikrobiyolojik Profilleri’ araştırması kapsamında alınacak biyolojik örneklerimin (subgingival plak); “Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum”

Çalışma kapsamında sizden toplanan kimlik bilgilerinizin gizli tutulacağını, herhangi bir kişi veya kurum ile paylaşılmayacağını temin ederiz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Dt. Fatih CÖMERT tarafından İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt. Fatih CÖMERT), 05376506180 'ten arayabileceğimi, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendimle birlikte hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

**Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının
Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih**

Gerekirse olur işleme tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Gerekirse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

1_GESTASYONEL DİYABETLİ HASTALARIN VE SAĞLIKLI GEBELERİN PERİODONTAL MİKROBİYOLOJİK PROFİLLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 9 BENZERLİK ENDEKSİ	% 9 İNTERNET KAYNAKLARI	% YAYINLAR	% 3 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
---------------------------------	-----------------------------------	---------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Beykent Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Ondokuz Mayıs Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<% 1

www.researchgate.net