

ÖZGÜR ÖZGÜNLER

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2021

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS DOKTORA TEZİ)

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS İLE
PERİODONTAL SAĞLIĞIN İLİŞKİSİ**

ÖZGÜR ÖZGÜNLER

**DANIŞMAN
PROF. DR. FUNDA YALÇIN**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)





İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimleriyle desteğiyle her zaman yanımda olan, mesleki olduğu kadar insani yönden de bana kazandırdıkları çok olan, öğrencisi olduğum için kendimi şanslı gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Funda Yalçın'a,

Doktora eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Utku Onan ve Prof. Dr. Gülden Işık'a,

Doktora eğitimim boyunca tüm destek ve katkıları için sayın hocalarım Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN, Prof.Dr. Erhan FIRATLI, Prof.Dr. Korkud DEMİREL'e,

Doktora eğitimim sırasında klinik ve teorik olarak periodontal cerrahi üzerine öğrendiğim çoğu şeyi borçlu olduğum, tezimle ilgili her aşamada bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam sayın Doç. Dr. Ülkü BAŞER'e,

Tezin tüm aşamalarında gösterdiği destek ve yakınlık ile mesleki katkılarından dolayı, tez izleme komitesi üyesi üyeleri sayın Prof.Dr. Nevin Dinççağ ve Doç.Dr. Oya Demirci'ye,

Tezin biyokimyasal analiz aşamasının gerçekleştirilmesindeki yardımlarından dolayı sayın Doç.Dr Canan Küçükgergin'e,

Doktora eğitimim boyunca yanımda olan, beraber çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca manevi desteklerini her an hissettiğim, her zaman yanımda olan sevgili aileme,

Hayatıma girdiği günden beri saygı ve sevgisini her zaman hissettiğim, desteğini bir an olsun esirgemeyen sevgili eşim Elif'e,

teşekkür ederim

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33773

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Periodontal Sağlık.....	2
2.2. Periodontal Hastalık.....	2
2.2.1. Dental Plağa Bağlı Gingivitis	4
2.2.2. Plağa Bağlı Olmayan Gingivitis	5
2.2.3. Periodontitis	6
2.3. Periodontal Hastalıkların Patofizyolojisi	11
2.3.1. IL-1 β	13
2.4. Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS).....	14
2.5. Gebelik.....	15
2.5.1. Gebelikte İntraoral Değişimler.....	15
2.5.2. Gebelik Sırasında Mikrobiyal Tehdide Diş Eti Tepkileri	17
2.5.3. Gebelikte Bağ Dokusu	18
2.5.4. Östrojen ve Progesteron	18
2.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM).....	21
2.7. Adipokinler	22
2.7.1. Visfatin.....	23
2.7.2. Resistin.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25

3.1. Periodontal Sağlığın Değerlendirilmesinde Kullanılan Klinik İndeksler Ve Skorları.....	28
3.1.1. Plak İndeksi (Pİ).....	28
3.1.2. Gingival İndeks (Gİ)	29
3.1.3. Diş Eti Kenar Konumu (DKK)	29
3.1.4. Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)	30
3.1.5. Sondalamada Kanama (SK)	30
3.1.6. Klinik Ataşman Düzeyi (KAD)	30
3.1.7. Çürük, Eksik ve Dolgulu Dişler (DMFT)	30
3.1.8. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	30
3.2. Diş Eti Oluğu Sıvısında IL-1 β , Visfatin, Resistin Seviyelerinin Ölçümü	31
3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. GDM ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Bulgular	33
4.2. GDM ve Kontrol Gruplarına Ait Sistemik Bulgular.....	35
4.3. GDM ve Kontrol Gruplarına Ait Ağız Hijyeni Bulguları.....	36
4.4. GDM ve Kontrol Gruplarına Ait Klinik Ölçüm ve İndeks Bulguları	37
4.5. GDM ve Kontrol Gruplarının DMFT ve Biyokimyasal Parametre Bulguları	38
4.6. GDM Grubunun Tanı Aldığı Haftalar Bulgusu	38
4.7. GDM ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Bulguları	39
5. TARTIŞMA	44
5.1. GDM Tanı Yönteminin Tartışması	45
5.2. Periodontal Hastalık Sınıflandırma Kriterlerinin Tartışması	46
5.3. Demografik Bulguların Tartışması	47
5.4. Klinik Ölçüm Verilerinin Tartışması	50
5.5. Diş Eti Oluğu Sıvısında IL-1 β Düzeylerine Ait Bulguların Tartışması	51
5.6. Diş Eti Oluğu Sıvısında Visfatin Düzeylerine Ait Bulguların Tartışması	53
5.7. Diş Eti Oluğu Sıvısında Resistin Düzeylerine Ait Bulguların Tartışması	56
6. SONUÇLAR.....	61
KAYNAKLAR	63
HAM VERİLER	78
FORMLAR	86
ETİK KURUL KARARI	93

PATENT HAKKI İZNİ	97
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	97
ÖZGEÇMİŞ	97



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Klinik Periodontal Sağlığın Belirleyicileri (3).....	3
Tablo 2-2: Gingival Sağlık ve Hastalık Durumlarının Sınıflandırılması (2).....	6
Tablo 2-3: Periodontitisin şiddetine göre tanımlanan evrelere göre sınıflandırılması (6)	9
Tablo 2-4: Hızlı ilerleme, beklenen tedavi yanıtı ve sistemik sağlık üzerindeki etkiler dahil olmak üzere hastalığın biyolojik özelliklerini yansıtan derecelere göre periodontitis sınıflandırması (6).....	11
Tablo 2-5: Gingivitis ve Periodontitisin Histolojik Evrelerinin Temel Özellikleri	13
Tablo 2-6: Gebelik sırasında periodontal dokulardaki klinik ve mikrobiyal değişiklikler	17
Tablo 2-7: Östrojenin periodontal dokular üzerindeki etkileri	20
Tablo 2-8: Progesteronun periodontal dokular üzerine etkileri	20
Tablo 3-1: GDM ve kontrol grubu hastaların periodontal durumlarına göre sınıflandırılması.	27
Tablo 4-1: GDM ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.....	33
Tablo 4-2: GDM ve kontrol gruplarının sistemik özellikleri.....	35
Tablo 4-3: GDM ve kontrol gruplarının ağız hijyeni alışkanlıkları.....	36
Tablo 4-4: GDM ve kontrol gruplarının klinik ölçüm ve indeks bulguları	37
Tablo 4-5: GDM ve kontrol gruplarının DMFT ve biyokimyasal parametrelerinin bulguları.....	38
Tablo 4-6: GDM grubunun tanı aldığı haftalar.....	38
Tablo 4-7: GDM ve kontrol gruplarının biyolojik belirteç bulguları	39
Tablo 4-8: GDM ve kontrol gruplarının periodontal durumları ve biyolojik parametrelerin bulguları.....	41
Tablo 4-9: GDM ve kontrol gruplarının periodontal durumları ve biyolojik parametrelerin karşılaştırılması.....	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3-1: Çalışmanın akış şeması.	28
---	----



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

$\geq$: Büyük eşittir

$\leq$: Küçük eşittir

$>$: Büyüktür

$<$: Küçüktür

DOS: Diş eti oluşu sıvısı

DM: Diabetes mellitus

ELISA: Enzim Linked ImmunoSorbent Assay

GDM : Gestasyonel diabetes mellitus

Gİ: Gingival indeks

HbA1c: Hemoglobin A1c

IL-1: İnterlökin 1

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

KAD: Klinik ataşman düzeyi

KAK: Klinik ataşman kaybı

mm: Milimetre

MMP: Matriks metalloproteinaz

NK: “Natural killer”, doğal öldürücü hücre

P: Periodontitis

PDL: Periodontal ligament

PGE₂: Prostaglandin E2

PI: Plak İndeksi

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

SCD: Sondalanabilir cep derinliği

SK: Sondalamada kanama

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

Th1 hücre: T yardımcı 1 hücre

Th2 hücre: T yardımcı 2 hücre

T2DM: Tip 2 diabetes mellitus

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi



ÖZET

Özgünler Ö. Gestasyonel Diabetes Mellitus ile Periodontal Sağlığın İlişkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2021.

Çalışmamızın amacı; Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısı almış gebeler ve sağlıklı gebelerde; klinik ölçümleri ve diş eti oluğu sıvısında (DOS), İnterlökin-1 β (IL-1 β), visfatin, resistin seviyelerini karşılaştırarak; GDM'nin periodontal dokularla ilişkisini incelemektir.

GDM'nin periodontal hastalıkla ilişkisini anlamak amacıyla, 94 GDM'li gebe ve 94 sağlıklı gebe grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerden ayrıntılı medikal ve dental anamnez alınmış; plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), sondalamada kanama (SK), sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman düzeyi (KAD) olmak üzere ölçümler yapılmış ve DOS'da IL-1 β , visfatin, resistin seviyelerinin biyokimyasal analizlerinin gerçekleştirilebilmesi için bireylerden DOS örnekleri toplanmıştır.

Yaptığımız detaylı medikal ve dental anamnez sonucu ortaya çıkan verilerde; GDM grubunun boy ortalamaları anlamlı derecede düşük bulunurken, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları, çocuk sayısı, geçirdiği gebelik sayısı ve önceki gebelikte GDM öyküsü, normal doğum ağırlığı, sezaryen varlığı ve sigara kullanımı varlığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Klinik ölçümleri değerlendirdiğimizde; GDM grubunun Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ortalamaları, düzensiz diş fırçalama, karyojenik sebeple diş kaybı, diş etinde kızarıklık, şişlik, ödem, diş gıcırdatma varlığı, sigara kullanımı varlığı ve Evre I ve Evre II periodontitis tanılı hasta grubu, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

GDM grubunun DOS IL-1 β düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuşken, visfatin ortalamaları anlamlı derecede düşük bulunmuştur; kontrol ve GDM gruplarının DOS resistin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

GDM grubunda IL-1 β değişkeni ile KAD arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise IL-1 β değişkeni ile Pİ, Gİ, SK arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Kontrol grubunda resistin ve visfatin değişkenleri ile Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ortalamaları arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmişken; GDM grubunda anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Çalışmamızda GDM olgularında yüksek periodontal hastalık prevalası görülmüş, periodontal hastalık ile GDM arasındaki patofizyolojik bir ilişkinin varlığı biyokimyasal değerlendirmeler ile desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler; Gestasyonel Diyabet, periodontitis, IL-1 β , visfatin, resistin

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33773



ABSTRACT

Özgünler, Ö. (2021). Tezin İngilizce Adı. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Periodontology. PhD Thesis. Istanbul. 2021

The aim of the study is to evaluate the relationship of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) with periodontal tissues in pregnant women diagnosed with (GDM) and healthy pregnant women, by comparing the levels and clinical measurements of Interleukin-1 β (IL-1 β), visfatin, resistin in gingival crevicular fluid (GCF).

In order to understand the relationship of GDM with periodontal disease, 94 pregnant women with GDM and 94 healthy pregnant women were included in the study. Detailed medical and dental anamnesis were obtained from all pregnant women included in the study, plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing depth (PD) and clinical attachment level (CAL) were measured and GCF samples were collected from individuals in order to perform biochemical analysis of IL-1 β , visfatin, resistin levels in GCF.

While the average height of the GDM group was found to be significantly lower, the mean weight and body mass index (BMI), the number of children, the number of pregnancies, and the history of GDM in the previous pregnancy, normal birth weight, presence of cesarean section and smoking were found to be significantly higher.

The mean values of PI, GI, BOP, PD, CAL, irregular tooth brushing, tooth loss due to cariogenic reasons, gum rash, swelling, edema, presence of teeth grinding, smoking and the presence of Stage I and Stage II periodontitis were found to be significantly higher in the GDM group compared to the control group.

While the DOS IL-1 β levels of the GDM group were found to be statistically significantly higher than the control group, the visfatin averages were found to be significantly lower; No statistically significant difference was observed between the DOS resistin levels of the control and GDM groups.

A positive significant correlation was observed between IL-1 β variable and CAL in GDM group. In the control group, a statistically positive significant correlation was observed between IL-1 β variable and PI, GI, and PD.

While a statistically positive significant correlation was observed between the resistin, visfatin variables and the mean values of PI, GI, SCD, SC, CAD in the control group; no significant correlation was observed in the GDM group.

High prevalence of periodontal disease was observed in GDM cases and the presence of a pathophysiological relationship between GDM and periodontal disease was supported by biochemical evaluations.

Keywords; Gestational Diabetes Mellitus, periodontitis, IL-1 β , visfatin, resistin

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 33773

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur ve gebeliklerin %7'sinde görülmektedir (1). Periodontal sağlık; periodonsiyumda anatomik değişikliklerin gözlenmediği ve periodontal inflamasyonun histolojik belirtilerinin olmadığı stabil durumdur. Periodontal hastalıklar, konağın immün / inflamatuvar yanıtı ile mikro-organizmalar arasındaki etkileşimleri içeren karmaşık bir biyolojik süreçtir. Patogenezi çok faktörlü ve oldukça karmaşıktır. Bunun sebebi, asıl etiyolojik nedenin biyofilm içinde yer alan zengin bir mikrobiyal flora olması yanında, konak cevabını yönlendiren birçok genetik, çevresel ve sistemik faktörün periodontal hastalığın başlamasında, ilerlemesinde ve şiddetinde rol oynamasıdır. En çok görülen hastalıklardan biri olan gingivitis, bir dizi inflamatuvar reaksiyon sonucunda oluşan, sabit ve yapışık diş etini içeren ve destekleyici periodontal dokularda herhangi bir yıkım oluşturmeyen bakteriyel kaynaklı bir iltihabi durumdur. Periodontitis, mikro-organizmalar ile ilişkili kronik, çok faktörlü, dişin destek dokularının ilerleyen yıkımı ile karakterize iltihaplı bir hastalıktır (2) (3).

Periodontal hastalıklar; sondalamada kanama, artmış cep derinliği, destek dokuların kaybı gibi işaretlerle tespit edilir (2) (3). Çalışmamızda GDM'li gebelerle, sağlıklı gebeler arasında periodontal durum, klinik ve biyokimyasal olarak incelenmiş, aralarındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sağlıklı gebeler ve GDM'li gebelerin tüm ağız ölçümleri yapılmış, DOS'ları incelenmiş olup; sonuçlar karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın bulguları ışığında; GDM'nin klinik olarak periodontal dokular üzerine olan etkisinin diş eti oluğu sıvısı (DOS) içeriğindeki biyolojik belirteçler aracılığı ile değerlendirildiği daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulduğu gözlenmiştir.

Ayrıca yaptığımız anket çalışması ile de, gebelik döneminde periodontal durumun yol açtığı lokal veya sistemik etkiler, periodontal sağlık, periodontal farkındalık ve oral hijyen pratiği seviyesi tespit edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Ağız içerisinde dişleri destekleyen; diş eti, alveol kemiği, periodontal ligament (PDL) ve sementten oluşan yapıya Periodonsiyum denir (4).

Diş eti; ağız boşluğunu kaplayan, histolojik olarak epitel ve bağ dokularından oluşan koruyucu bir yapıdır. Yaş, sistemik durum, hormonal değişiklikler gibi bir çok etkene bağlı olarak farklılıklar gösterebilir. Alveolar kemik, PDL ile birlikte dişleri desteklemeye yardımcı olur. PDL, diş alveolar kemiğe bağlar ve okluzal kuvvetleri azaltmak için sert dokular arasında bir yastık görevi görür. Sement, dişlerin kök yüzeyini örten kalsifiye bir dokudur. Formasyonu yaşam boyu devam eder (4).

2.1. Periodontal Sağlık

Dünya Sağlık Örgütü'nün "Sağlık, yalnızca hastalık veya hastalık olmaması değil; tam bir fiziksel, zihinsel ve sosyal iyilik halidir" tanımından yola çıkıldığında periodontal sağlık: "Periodontal hastalığı bulunmayan bir bireyin, normal fonksiyonlarına izin veren, mevcut veya geçmiş hastalıktan kaynaklanan sonuçlardan etkilenmediği durum" olarak tanımlanmaktadır (2). Sağlık, hem histolojik hem de klinik düzeylerde değerlendirilebilir; hastalık görülmeden, önlenebilir bir başlangıç noktası veya tedavi edilmiş nihai bir durum olarak düşünülebilir (3).

Günümüzde periodontal hastalıklar basit bakteriyel enfeksiyonlar olarak görülmemektedir. Periodontal sağlığın belirleyicileri; mikrobiyota, konak ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimi içeren çok faktörlü yapılardır (3).

Klinik diş eti sağlığı, genellikle iltihabi infiltrasyon ve ona uyumlu konak yanıtı ile ilişkilidir. Sağlam bir periodonsiyum, klinik olarak sağlıklı diş eti varlığı, sondalamada kanama, kızarıklık, ödem, ataşman ve kemik kaybı olmamasıyla karakterizedir. Sağlam bir periodonsiyum ve azalmış stabil bir periodonsiyum için diş eti sağlığı: sondalama derinlikleri ≤ 3 mm olan %10'dan az kanama bölgeleri olarak tanımlanmaktadır (2).

2.2. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıklar, dişlerin destek yapılarını (diş eti, kemik ve PDL) etkileyen, diş kaybına yol açabilen çok çeşitli iltihabi durumları içermektedir. Subgingival mikrobiyota, konak immün ve inflamatuvar yanıtlar ve çevresel modifiye edici faktörler arasında karmaşık

bir etkileşimi içeren, çok faktörlü yapıya sahip karmaşık hastalıklardır (Tablo 2-1) (3). Bireyler arasında lokal ve sistemik risk faktörlerine göre değişir (2).

Periodontal hastalık, mikrobiyal bir biyofilm olan diş plağındaki bakteriler tarafından başlatılır. Diş etinin lokalize iltihabı olan tabloya gingivitis denir (5). Gingivitis tedavi edilmediğinde bu tablo ilerleyerek diş eti, kemik ve ligament kaybına sebep olabilir; bu duruma ise periodontitis denir. Periodontal hastalık, vücudun genel enflamatuvar yüküne katkıda bulunarak diabetes mellitus (DM) ve ateroskleroz gibi durumları kötüleştirebilir (5).

Tablo 2-1: Klinik Periodontal Sağlığın Belirleyicileri (3)

Klinik Periodontal Sağlığın Mikrobiyolojik Belirleyicileri
Supragingival plak bileşimi Subgingival biyofilm bileşimi
Klinik Periodontal Sağlığın Konak Belirleyicileri
1. Yerel predispozan faktörler 1.1 Periodontal cepler 1.2 Diş restorasyonları 1.3 Kök anatomisi 1.4 Diş pozisyonu ve çapraşıklık 2. Sistemik modifiye edici faktörler 2.1 Konak bağışıklık fonksiyonu 2.2 Sistemik sağlık 2.3 Genetik
Klinik Periodontal Sağlığın Çevresel Belirleyicileri
Sigara İlaç kullanımı Stres Beslenme

Gingivitis; dental plağa bağlı gingivitis ve dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar olarak ikiye ayrılır (Tablo 2-2). Dental plağa bağlı gingivitis; dental plak ile konağın immün enflamatuvar yanıtı arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan, periodontal ataşmana kadar uzanmayan, gingivada sınırlı iltihaplı bir lezyon olarak tanımlanmıştır. Mikrobiyal dental plak uzaklaştırıldığında hastalık iyileşir, diş eti sağlıklı hale gelir. Dental plağa bağlı olmayan gingivitis ise plaktan kaynaklanmayan ve genellikle plak uzaklaştırıldıktan sonra bile çözülmeleyen çeşitli durumları kapsar. Bu lezyonlar sistemik bir durumun belirtileri olabilir veya ağız boşluğuna lokalize olabilirler. Bu lezyonlara dental plak neden olmamasına rağmen, klinik bulguların şiddeti, plak birikimine ve diş eti iltihabına bağlı değişebilmektedir (2).

Gingivitis tedavi edildiğinde geri dönüşümlüdür, ancak tedavi edilmediğinde duyarlı bireylerde periodontitise ilerleyebilmektedir. Periodontitis, mikro-organizmalar ile ilişkili ve diş destekleyen dokuların ilerleyici yıkımı ile karakterize kronik multifaktöriyel inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal doku desteğinin kaybı, klinik ataşman kaybı (KAK) ve radyografik olarak değerlendirilen alveolar kemik kaybı, periodontal ceplerin varlığı ve diş eti kanaması başlıca özellikleri olarak sayılabilir. Periodontal hastalıklar, 2018 yılında güncellenen periodontal hastalık sınıflamasına göre 4 evre (Grade 1, 2, 3, 4) ve 3 derece (Stage 1, 2, 3) olarak sınıflandırılmıştır (6).

2.2.1. Dental Plağa Bağlı Gingivitis

Dental plağa bağlı gingivitiste klinik belirti ve semptomlar diş eti ile sınırlıdır. Biyofilm uzaklaştırıldığında veya bozulduğunda inflamasyon tersine çevrilebilir. İltihabı başlatmak için yüksek bir bakteriyel plak yükünün varlığı gereklidir. İnflamasyonun şiddetini sistemik modifiye edici faktörler (hormonlar, sistemik bozukluklar, ilaçlar) değiştirebilir. Bir ataşman veya alveolar kemik kaybı yoktur (7).

Gingivitis serbest ve yapışık diş etiyle sınırlı olan bir inflamasyondur. Epidemiyolojik veriler, dişli popülasyonlarda plağa bağlı gingivitisin her yaşta yaygın olduğunu göstermiştir. Periodontal hastalığın en yaygın şekli olduğu kabul edilmektedir.

Periodontal sağlıktan plağa bağlı gingivitise doğru ilk değişiklikler klinik olarak tespit edilemeyebilir, bu da fizyolojik ve patolojik inflamasyonu tanımlamak için klinik eşiklerle ilgili önemli tartışmalara yol açmaktadır. Hafif, orta ve şiddetli gingivitisi net bir şekilde ayırt etmek için sağlam bir kanıt olmasa da tanımlara ihtiyaç profesyonel bir gerekliliktir (2) (chapple2018). Belirleyici yüzdeler; hafif = $<10\%$, orta = $10\%-30\%$, şiddetli = $>30\%$ alanlardır. Periodontitis öyküsü olmayan sağlam periodonsiyumda veya azalmış bir periodonsiyumda gingivitis, sondalama derinliği ≥ 3 mm olan $\geq 10\%$ kanama bölgesi olarak tanımlanmaktadır.

Bununla birlikte, plağa bağlı gingivitis bu hastalığın daha yerleşik formlarına ilerledikçe, klinik belirti ve semptomlar belirgin hale gelir. Gingivitis diş eti sınırında başlar ve kalan diş eti ünitesine yayılabilir. Hastalar diş fırçalarken kanama, tükürükte kan, diş etinde şişlik, kızarıklık ve ağız kokusu gibi semptomları fark edebilir. Plağa bağlı gingivitisin yaygın klinik belirtileri arasında eritem, ödem, kanama, hassasiyet ve büyümeler bulunmaktadır.

Plağa bağı gingivitisin şiddeti; diş ve kök anatomisi, restoratif ve endodontik hususlar ve dişle ilgili diğer faktörlerden etkilenebilir. Histopatolojik değişiklikler arasında rete peglerin diş eti bağ dokusuna uzaması, bağlantı epiteline bitişik kan damarlarının vaskülit, kollajen tiplerinde değişikliklerle birlikte, kollajen lif ağının aşamalı yıkımı, yerleşik fibroblastların sitopatolojik değişiklikleri ve progresif iltihabi immün hücressel infiltrasyon yer alır (2).

2.2.2. Plağa Bağlı Olmayan Gingivitis

Ağız sağlığı ve sistemik sağlık genellikle ayrı durumlar olarak görülse de, her ikisi de birbiriyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ağız hastalıklarının sistemik sağlığı nasıl etkileyebileceğine ve ağız boşluğunun genel sağlığa nasıl bir pencere olabileceğine dair çok sayıda örnek vardır. Tüm sağlık çalışanlarının bu ilişkileri anlamaları, hastaları bu koşullar hakkında bilgilendirmeleri ve uygun tavsiyelerde bulunmaları çok önemlidir.

Plağa bağı olmayan gingivitis, plaktan kaynaklanmayan ve genellikle plak uzaklaştırıldıktan sonra dahi çözülmeyen çeşitli koşulları kapsar. Bu lezyonlar sistemik bir durumun belirtileri olabilir veya ağız boşluğuna lokalize olabilir. Bu lezyonlara dental plak neden olmamasına rağmen, klinik bulguların şiddeti genellikle plak birikimine ve daha sonra gingivitise bağlıdır.

Hereditör gingival fibromatosis gibi kalıtsal/gelişimsel hastalıklar; streptokokal gingivitis gibi bakteriyel, human papilloma virus gibi viral, candidosis gibi fungal hastalıklar; aşırı duyarlılık reaksiyonları, cilt ve mukoza zarının otoimmün hastalıkları, granülomatöz inflamatuvar lezyonlar, epulisler gibi reaktif lezyonlar, lökoplaki ve squamoz cell karsinoma gibi neoplazmlar, C vitamini yetmezliği gibi endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar; fiziksel, mekanik, kimyasal, termal travmalara bağı lezyonlar ve gingival pigmentasyonlar örnek olarak verilebilir (2) (3).

Tablo 2-2: Gingival Sağlık ve Hastalık Durumlarının Sınıflandırılması (2)

1. Periodontal sağlık A. Sağlam bir periodonsiyumda klinik sağlık B. Azalmış periodonsiyumda diş etlerinin klinik sağlığı i. Stabil periodontitis hastası ii. Periodontitis olmayan hasta 2. Plak kaynaklı gingivitis: sağlam periodonsiyum; periodontitis olmayan bir hastada azalmış periodonsiyum; başarılı bir şekilde tedavi edilen periodontitis hastasında azalmış periodonsiyum. A. Tek başına biyofilm ile ilişkili B. Sistemik veya lokal risk faktörlerinin aracılık ettiği i. Sistemik risk faktörleri (modifiye edici faktörler) a. Sigara içme b. Hiperglisemi c. Beslenme faktörleri d. Farmakolojik ajanlar (reçeteli, reçetesiz ve keyfi) e. Seks steroid hormonları Ergenlik Menstrual siklus Gebelik Oral kontraseptifler f. Hematolojik durumlar ii. Lokal risk faktörleri (predispozan faktörler) a. Diş plağı biyofilm tutma faktörleri (düzensiz restorasyon kenarları) b. Ağız kuruluğu C. İlaça bağlı diş eti büyümesi	3. Dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar A. Genetik / Gelişimsel bozukluklar i. Hereditör gingival fibromatozis B. Spesifik enfeksiyonlar i. Bakteriye kökenli a. Neisseria gonorrhoeae b. Treponema pallidum c. Mycobacterium tuberculosis d. Streptokokal Gingivitis ii. Viral kökenli a. Cocksackie virüsü (el-ayak-ağız hastalığı) b. (B) Herpes simpleks I ve II (primer veya rekürrent) c. Varicella zoster (suçiçeği ve zona-V. Kranial sinir) d. Molluscum contagiosum e. Human papilloma virüsü (squamous cell papilloma; condyloma acuminatum; verruca vulgaris; focal epitelyel hiperplazi) iii. Fungal kökenli a. Kandidiyazis b. Diğer mikozlar, örneğin histoplazmoz, aspergilloz C. Enflamatuvar ve immün durumlar i. Aşırı duyarlılık reaksiyonları a. Kontakt alerji b. Plazma hücreli gingivitis c. Eritema Multiforme ii. Cilt ve mukoza zarının otoimmün hastalıkları a. Pemfigus Vulgaris b. Pemfigoid c. Liken Planus d. Lupus eritematosus Sistemik lupus eritematosus Diskoid lupus eritematozis iii. Granülomatöz inflamatuvar lezyonlar (orofasiyal granülomatozlar) a. Crohn hastalığı b. Sarkoidosis	D. Reaktif süreçler i. Epulisler a. Fibröz epulis b. Kalsifiye fibroblastik granülom c. Vasküler epulis (piyojenik granülom) d. Periferik dev hücreli granülom E. Neoplazmlar i. Premalignite a. Lökoplaki b. Eritroplaki ii. Malignite a. Skuamöz hücre carcinoma b. Lösemik hücre infiltrasyonu c. Lenfoma Hodgkin Non-Hodgkin F. Endokrin, beslenme ile ilgili ve metabolik hastalıklar i. Vitamin eksiklikleri a. C vitamini eksikliği (İskorbüt) G. Travmatik lezyonlar i. Fiziksel / mekanik travma a. Sürtünme keratozu b. Mekanik olarak indüklenen dişeti ülseri c. Yapay zarar (kendine zarar verme) ii. Kimyasal (toksik) yanık iii. Termal hasarlar a. Diş etinde yanıklar H. Dişeti pigmentasyonu i. Melanoplakia ii. Sigara içenlerin melanozu iii. İlaça bağlı pigmentasyon (antimalaryaller, minosiklin) iv. Amalgam dövme
--	--	---

2.2.3. Periodontitis

Periodontitis, mikro-organizmalar ile ilişkili kronik, çok faktörlü, dişin destek dokularının ilerleyen yıkımı ile karakterize iltihaplı bir hastalıktır (6). Birincil özellikleri; periodontal cep oluşumu ve diş eti kanaması, KAK ve radyografik olarak değerlendirilen alveolar kemik kaybı ile ortaya çıkan periodontal doku desteğinin kaybıdır. Yaygınlığının yüksek oluşu sebebiyle periodontitis, diş kaybıyla çiğneme fonksiyonu ve estetiği olumsuz etkileyen, yaşam kalitesini bozan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Periodontitis, dişsizlik ve çiğneme disfonksiyonunun çoğunlukla önemli bir kısmını oluşturur ve ciddi diş bakımı maliyetlerine neden olur, genel sağlık üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir.

Periodontitis, 2018 periodontal hastalık sınıflamasına göre, komşu olmayan iki veya daha fazla dişte interdental ataşman kaybı veya iki veya daha fazla dişte 3 mm'den fazla periodontal cep ile bukkal veya 3 mm veya üzeri KAK olması olarak tanımlanmıştır (8).

Patofizyolojiye dayanarak, açıkça farklı üç periodontitis tanımlanmıştır.

1-Nekrotizan periodontitis

2-Sistemik hastalıkların bulgusu olarak periodontitis

3-Periodontitis

Ayırıcı tanı, nekrotizan periodontitisin spesifik belirti ve semptomlarına ve konak immün tepkisini kesin olarak değiştiren yaygın olmayan sistemik bir hastalığın olup olmamasına dayanır. Nekrotizan periodontitis, ağrı öyküsü, diş eti sınırında ülserasyon varlığı veya karakteristik olarak kesilmiş papillalarının bulunduğu bölgelerde fibrin birikintileri ve bazı durumlarda marjinal alveolar kemiğin açığa çıkması ile karakterizedir (8).

Periodontiti tanımlarken; evreleme “staging” ve derecelendirme “grading” sistemine sahip bir periodontal hastalık sınıflandırılması geliştirilmiştir (Tablo 2-3) (Tablo 2-4).

Evre I periodontitis, ataşman kaybının erken aşamalarını temsil eder. 1-2 mm interdental KAK, koronal üçlüde %15'ten az radyografik kemik kaybı, maksimum sondalama derinliği 4 mm ve daha az olan çoğunlukla horizontal kemik kaybı ile karakterizedir. Periodontitise bağlı diş kaybı yoktur.

Evre II, dişin destek dokularına periodontitis kaynaklı karakteristik hasarların tanımlandığı yerleşmiş periodontiti temsil eder. 3-4 mm interdental KAK, koronal üçlüde %15-%33 arası radyografik kemik kaybı, maksimum sondalama derinliği 5 mm ve daha az olan, çoğunlukla horizontal kemik kaybı ile karakterizedir. Periodontitise bağlı diş kaybı yoktur.

Evre III periodontitiste, ataşman bileşenlerine ciddi hasar başlamıştır ve ileri tedavi olmadığında diş kaybı meydana gelebilir. Bu evre kökün orta kısmına kadar uzanan, furkasyon tutulumu olan, derin 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 nedeniyle 4 veya daha az diş kaybı vardır. Sondalama derinliğinin 6 mm veya daha fazla olması, vertikal kemik kaybının 3 mm veya daha fazla olması, sınıf II veya III furkasyon problemi ve orta derece sırt defektleri karmaşıklığı etkiler.

Evre IV, daha ileri aşamada periodontitistir. Önemli ölçüde periodontal desteğe zarar verir ve önemli 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 hipermobilité, kapanış bozuklukları ve kaymalar görülür. Tedavi olarak çiğneme fonksiyonunun stabilizasyonu ve restorasyonu gerekir.



Tablo 2-3: Periodontitisin şiddetine göre tanımlanan evrelere göre sınıflandırılması (6)

Periodontitis evresi		EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
Şiddeti	En büyük kayıp bölgesinde interdental klinik ataşman kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlüde (<%15)	Koronal üçlüde (<%15)	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanma	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanma
	Diş kaybı	Periodontitis nedeniyle diş kaybı yok		Periodontitise bağlı diş kaybı ≤4	Periodontitise bağlı diş kaybı ≥5
Karmaşıklık	Lokal	Maksimum sondalama derinliği ≤4 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Maksimum sondalama derinliği ≤5 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak: Sondalama derinliği ≥6 mm Vertikal kemik kaybı ≥3 mm Sınıf II veya III Furkasyon katılımı Orta şiddette kret defekti	Aşama III'e ek olarak: Karmaşık ihtiyaç nedeniyle rehabilitasyon Çiğneme bozukluğu Sekonder oklüzal travma (mobilité derecesi ≥2) Şiddetli kret defekti Kapanış bozuklukları Dişlerde sürüklenme Dişlerde açılma 20'den az sayıda diş (10 karşılıklı çift)
Kapsam ve dağılım	Tanımlayıcı olarak evreye eklenir	Her aşama için, kapsamı lokalize (dahil olan dişlerin %30'undan azı), generalize veya molar / kesici diş paterni olarak tanımlanır.			

Derecelendirme, periodontitis ilerleme hızının geçmişe dayalı bir analizi dahil olmak üzere, hastalığın daha fazla ilerleme riskinin değerlendirilmesi, tedavinin olası kötü sonuçlarının analizi, hastalığın veya tedavisinin hastanın genel sağlığını olumsuz etkileyebileceği riskinin değerlendirilmesi gibi hastalığın biyolojik özellikleri hakkında ilave bilgiler sağlar (6). İlerleme hızına göre A, B ve C olmak üzere üçe ayrılır. Klinisyen her hastayı Derece B olarak ele alır; tanısını spesifik kanıtlarla hastanın risk faktörlerine göre Derece A veya Derece C olarak kaydırabilir (Tablo 2-4).

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 düşüktür. Sigara kullanımı yoktur. Diyabet teşhisi bulunmamaktadır.

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 Hemogloblin A1c (HbA1c) değeri 7'nin altındadır.

Derece C periodontitis hızlı ilerleyen periodontitistir. 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.

Diabetes mellitus, ciddi sağlık etkileri olan yaygın, kronik bir durumdur. İnsülinin üretimi, etkinliği veya her ikisindeki bozuklukla karakterize, anormal glikoz metabolizmasına yol açan bir tablodur. Bu hiperglisemik ortam, bir çok akut ve kronik komplikasyonla ilişkilidir ve periodontal dokular da dahil olmak üzere bir çok organı etkiler. Diyabette periodontal hastalığa artan duyarlılığı harekete geçiren, bakteriyel yüke konağın yanıtıdır. Abartılı bir sitokin ekspresyonunu ve inflamatuvar infiltrasyonu uyarır. Diyabetli bireylerin, benzer bir bakteriyel yüke, diyabeti olmayan kontrollere kıyasla daha hızlı ve şiddetli diş eti iltihabı geliştirdiği gösterilmiştir. Gingiva ve periodontal ligament fibroblastları tarafından azalmış kollajen üretimi, artmış kollajenolitik aktivite ve oral epitel hücrelerinin hiperinflamatuvar yanıtı gibi etkiler bildirilmiştir.

Sigara kullanımı periodontitis için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve çok sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışma periodonsiyum üzerinde zararlı etkilerini ortaya koymuştur. Sigaranın; oral flora, diş eti dokuları, inflamatuvar/immün yanıt ve periodonsiyumun iyileştirme kapasitesi dahil bir çok periodontal bileşene etkisi vardır. Periodontal hastalık durumunda, dengeyi abartılı bir doku yıkımına ve bozulmuş onarıma doğru çevirebilir. Sigara içenlerde periodontal dokulardaki nötrofil göçü ve kemotaksisi olumsuz etkilenir. Kollajen üretimi azalır, kollajenolitik aktivite artar. Periodontal hastalığın klinik işareti sondalamada kanama baskılanır. Sigara içenlerde çoğunlukla mevcut plak miktarı ve kemik kaybının şiddetini yansıtmayan, sınırlı diş eti kızarıklığı ve ödem görülür (9).

Tablo 2-4: Hızlı ilerleme, beklenen tedavi yanıtı ve sistemik sağlık üzerindeki etkiler dahil olmak üzere hastalığın biyolojik özelliklerini yansıtan derecelere göre periodontitis sınıflandırması (6)

Periodontitis Derece			Derece A; Yavaş hızda ilerleyen	Derece B; Orta hızda ilerleyen	Derece C; Hızlı ilerleyen
Primer kriter	İlerlemenin doğrudan kanıtları	Longitudunal veri (Radyografik kemik kaybı veya KAK)	5 yıldan uzun süredir kayıp yok	5 yıldan uzun sürede <2mm kayıp	5 yıldan uzun sürede ≥2mm kayıp
	İlerlemenin dolaylı kanıtları	%Kemik kaybı / yaş	<0.25	0.25-1.0	>1.0
		Vaka fenotipi	Düşük yıkım seviyelerine sahip ağır biyofilm birikintileri	Biyofilm birikintileri ile orantılı yıkım	Biyofilm birikintileri göz önüne alındığında beklentilerden fazla yıkım; hızlı ilerleme ve / veya erken hastalık başlangıcı dönemleri düşündüren spesifik klinik modeller (örn. molar / kesici paterni; standart bakteriyel kontrol tedavilerine beklenen yanıtın olmaması)
Derece değiştiriciler	Risk Faktörleri	SİGARA	Sigara kullanmayan	Günde <10 sigara içen	Günde ≥10 sigara içen
		DİYABET	Normoglisemik/Diyabet tanısı yok	HbA1c <%7.0	HbA1c ≥%7.0

2.3. Periodontal Hastalıkların Patofizyolojisi

Gingivitis ve periodontitis, dental plak mikroorganizmaları tarafından başlatılır ve sürdürülür (5). Mikrobiyal biyofilm kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Tek bir kişide yaklaşık 150 tür içerebilir ve şimdiye kadar insan diş plağında 800'e kadar farklı tür tespit edilmiştir (10). Varsayılan patojenler arasında gram negatif anaerobik bakteriler, spiroketler ve hatta virüsler bulunur, ancak tek bir patojenin tek başına neden olmasından ziyade disbiyozis (mikrobiyal biyofilm dengesizliği) denen patojenik yapının sorumlu olduğu gözlenir. *P. gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi periodontal patojenlerin, bağ dokusu dahil olmak üzere diş eti dokularını istila ettiği bildirilmiştir. *Fusobacterium nucleatum*, oral epitel hücrelerini istila edebilir ve konak hücreleri rutin olarak istila eden bakteriler, onlarla bir araya gelerek, invaziv olmayan bakterilerin girişini kolaylaştırabilir. *Actinomycetemcomitans*'ların epitel hücrelerini istila edebildiği ve hücre içinde kalabildiği de gösterilmiştir (11). Dental plak içeriğindeki bakteriler, periodonsiyumun kolajen, elastin ve fibronektin gibi yapısal proteinlerini parçalayabilen proteazlar üretir.

Mikrobiyal biyofilm varlığı periodontal hastalık patogenezi için yeterli olmayabilir. Hastalık, mikrobiyal biyofilm ve konak arasındaki denge kaybolduğunda, disbiyoz veya konağın mikro-organizmalara karşı cevabı nedeniyle ortaya çıkar. Mikrobiyal dental plak içeriğinde, konağın genetik yapısında ve bağışıklık sisteminde kişiden kişiye farklılıklar olduğundan, doku hasarına sebep olan periodontal hastalığın çözümü komplikedir.

Gingivitis ve periodontitis histopatolojisi gözden geçirildiğinde inflamatuvar yanıt geliştikçe doku hasarına işaret eden bazı spesifik moleküller dikkat çekmektedir. Bunlar: subgingival mikrobiyotadan türetilenler (mikrobiyal virülans faktörleri) ve konak immün-inflamatuvar yanıtından türetilenler olarak iki ana gruba ayrılabilir (12). Her biri göreceli önemli olsa da, doku parçalanmasının büyük çoğunluğu konağın enflamatuvar süreçlerinden kaynaklanır. Bakteriler önemlidir çünkü iltihabı başlatırlar ve devam ettirirler, ancak meydana gelen doku hasarının nispeten küçük bir kısmından doğrudan sorumludurlar.

Epitel hücreleri; patojenlere karşı fiziksel bir bariyer görevi görür, doğal ve edinilmiş bağışıklık tepkilerini ortaya çıkarır. Epiteldeki dendritik (Langerhans) hücreler, mikrobiyal antijenik materyali alır ve lenfositlere sunmak üzere lenfoid dokuya getirir. Periodontal lezyonda nötrofil, granülosit ve lenfosit infiltrasyonu oluşur. Nötrofiller bakterileri yutmaya ve öldürmeye çalışır, ancak mikrobiyal biyofilmin büyüklüğü ve kronik kalıcılığı karşısında yetersiz kalır. Bu şiddetli kronik enflamatuvar yanıt, osteoklastlar tarafından alveolar kemik rezorpsiyonuna, matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından ligaman liflerinin bozulmasına ve granülasyon dokusunun oluşumuna yol açar (5).

IL-1, tümör nekroz faktörü (TNF) ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi enflamatuvar mediyatör seviyelerinin periodontal hasarın boyutu ile ilişkili olduğu ve inflamatuvar yanıtı şiddetlendirebileceği gözlenmiştir. Disbiyozla yanıt olarak bu mediyatörlerin yüksek seviyelerini üreten bireylerde daha şiddetli doku kaybı yaşanır. Azalmış polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısı veya aktivitesi, doku yıkımının oranını ve şiddetini de artırabilir.

Page ve Schroeder'in dönüm noktası niteliğindeki çalışmaları, diş eti dokularında meydana gelen histolojik değişiklikleri başlangıç, erken, yerleşik ve ilerlemiş diş eti lezyonları olarak tanımlar (13) (Tablo 2-5). Başlangıç lezyonu, klinik olarak sağlıklı ancak yine de hafif iltihaplı dokulara; erken lezyon, diş eti iltihabının klinik olarak belirgin erken aşamalarına; yerleşik lezyon, kronik diş eti iltihabına ve ilerlemiş lezyon ise kemik erimesi ile ataşman kaybı olan periodontitise karşılık gelir (12).

Tablo 2-5: Gingivitis ve Periodontitisin Histolojik Evrelerinin Temel Özellikleri

Başlangıç Lezyonu (klinik olarak sağlıklı diş eti dokularına karşılık gelir)
• Hafifçe artmış vasküler geçirgenlik ve vazodilatasyon • Diş eti oluşu sıvısının sulkustan dışarı akışı • Nispeten az sayıda lökositlerin, özellikle nötrofillerin, bağlantı epiteli boyunca diş eti bağ dokusundan sulkusa göçü
Erken Lezyon (klinik olarak belirgin olan erken diş eti iltihabına karşılık gelir)
• Artmış vasküler geçirgenlik, vazodilatasyon ve diş eti oluşu sıvısı akışı • Çok sayıda sıızan lökosit (esas olarak nötrofiller ve lenfositler) • Fibroblastların dejenerasyonu • Bağ dokusunda kollajen tükenmiş bölgelere neden olan kollajen yıkımı • Birleşim epiteli ve sulkuler epitelin kollajen tükenmiş alanlara dönüşmesi
Yerleşmiş Lezyon (yerleşik kronik diş eti iltihabına karşılık gelir)
• Yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu (yani plazma hücreleri, lenfositler ve nötrofiller). • Bağ dokusunda iltihaplı hücrelerin birikmesi • Nötrofillerden matriks metalloproteinazların ve lizozomal içeriklerin yüksek salınımı • Ciddi kollajen tükenmesi ve epitel proliferasyonu • Çok sayıda nötrofil içeren cep epitelinin oluşumu
İleri Lezyon (diş eti iltihabından periodontitise geçişi işaret eder)
• Cep epitelinde ve cepte nötrofillerin baskınlığı • Bağ dokusunda yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu (çoğunlukla plazma hücreleri) • Sağlam epitel bariyer yapısını korumak için bağlantı epitelinin apikal göçü • Kollajen tükenmiş bağ dokusunun geniş alanlarında devam eden kollajen yıkımı • Alveolar kemiğin osteoklastik rezorpsiyonu

2.3.1. IL-1 β

IL-1 β esas olarak monositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından, ayrıca fibroblastlar, keratinositler, epitel hücreleri, B hücreleri ve osteositler gibi diğer hücrelerce üretilen bir sitokindir. IL-1 β , inflamasyon ve bağışıklıkta anahtar bir rol oynar; doğal bağışıklık tepkisi ile yakından bağlantılıdır ve iltihabi değişikliklere ve doku hasarına katkıda bulunan diğer araçların sentezini ve salgılanmasını tetikler. Örneğin IL-1 β ; PGE₂, trombosit aktive edici faktör ve nitroz oksidin sentezini uyarır. Böylece enflamasyonla bağlantılı vasküler değişikliklere neden olur, enfeksiyon veya hasarlı dokuya kan akışını artırır.

IL-1 β 'nin DOS konsantrasyonları, gingivitis ve periodontitisten etkilenen bölgelerde artar ve klinik periodontal hastalık şiddeti ile ilişkilidir (14) (15).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, IL-1 β 'nin iltihaplanmayı ve alveolar kemik kaybını şiddetlendirdiğini göstermiştir. IL-1 β 'nin periodontal hastalığın patogeneğinde temel bir rol oynadığı, bu sitokini araştıran çok sayıda çalışmada tespit edilmiştir (16).

2.4. Diş Eti Oluğu Sıvısı (DOS)

DOS'un, diş eti oluğundan veya periodontal cepten kaynak alan iltihaplı bir eksüda mı yoksa bir transuda mı olduğu tartışılmaktadır. Çoğu araştırmacı, DOS'u inflamatuvar bir eksüda olarak sınıflandırmıştır. Ancak, normal dokudan elde edilen DOS'un, yalnızca hastalık klinik olarak mevcut olduğunda iltihaplı bir eksüda haline gelen değiştirilmiş bir serum transudası olduğunu gösteren kanıtlar vardır (17). Salgılanan hacimler tipik olarak düşüktür (mikrolitre) ve genellikle diş eti ve periodontal dokularda artan iltihaplanma ile artar. DOS, serumdan ve lokal olarak üretilen iltihaplanma ve doku yıkımı mediyatörlerinden elde edilen karmaşık bir madde karışımıdır (18). Ayrıca nötrofiller ve bakteri bileşenleri gibi hücrel içeriklerden oluşur. Nötrofiller enfekte bölgede MMP'lerin, özellikle MMP-8 ve MMP-9'un ana kaynağıdır. Makrofajlar ve nötrofiller, bakteriyel lipopolisakkaridlere karşı konak yanıtı olarak, TNF- α , IL-6 ve IL-1 gibi önemli inflamatuvar araçları ve doku tahribatı ile ilgili diğer sitokinleri üretmek için aktive edilir. DOS, antibakteriyel maddelerin cebe taşınmasının yanı sıra; bakteri ve ürünlerinin seyreltilmesinde, ekstra sıvı çıkışı yoluyla konak-bakteri etkileşimlerinde koruyucu bir rol oynar (17).

DOS'ta: varlığı esas olarak alfa amino asitlere özgü ninhidrin boyasının kullanımıyla belirlenen amino asitler; immünoelektroforez ile ortaya çıkan albümin, alfa 1, alfa 2, beta ve gama globülinler gibi plazma proteinleri; Na, K, Ca, P gibi çeşitli elektrolitler, fibrinolitik faktörler ve ayrıca hücrel materyaller bulunur (19).

Mikrobiyal profil ve moleküler biyobelirteçlerin konsantrasyonu ve bileşimi açısından DOS, hastalıklı bireylerin sağlıklı bölgeleri ile periodontal olarak sağlıklı bireylerin sağlıklı bölgeleri arasında farklılık gösterir. Hastalığın ilerlemesi sırasında DOS bileşiminde açık değişiklikler vardır ve bazı belirteçler gelecekteki hasta bazlı veya bölge bazlı hastalık sonuçlarını tahmin etmek için kullanılabilir. DOS bileşimi, doku metabolizmasındaki subklinik değişiklikleri, inflamatuvar hücre desteğini ve bağ dokusu remodellingini saptamak için potansiyel olarak kullanılabilir (17).

2.5. Gebelik

Bir kadının yaşamında, gebelikte önemli fizyolojik ve hormonal değişiklikler meydana gelmektedir. Annenin vücudunun tüm işlevleri yeni duruma uyum sağlamalıdır. Başka hormonal değişiklikler de görülmesine rağmen, en önemli hormonal değişiklik östrojen ve progesteron üretiminin artmasıdır. Bu hormonların üretimi gebeliğin 8. ayına kadar giderek artar. Gebeliğin son ayında progesteron konsantrasyonları nispeten sabit kalırken, östrojen seviyeleri yükselmeye devam eder. Gebelik sırasında artan hormon üretimi, esas olarak, erken gebelikten doğuma kadar progesteron ve östrojen üretimini üstlenen ve bu hormonların ana kaynağı olan plasentaya bağlıdır. Östrojen seviyeleri gebeliğin başlangıcından itibaren 100 kattan fazla yükselir. Progesteron konsantrasyonları daha da yükselir. Dolaşımdaki hormonların türüne ek olarak, östrojenlerin progesterona oranı ve hormonların doku konsantrasyonu doku yanıtı için önemlidir. Progesteronun ana rolü gebeliğin sürdürülmesidir. Hem östrojenlerin hem de progesteronun vasküler sistem üzerinde etkileri vardır. Endometriumu korurlar ve meme bezini süt salgılamaya hazırlarlar. Ek olarak, büyüyen fetüs için daha fazla enerjiye ihtiyaç duyulduğundan bazal metabolizma hızını arttırırlar. Hem progesteron hem de östrojen, gebelik sırasında bağışıklık sistemini düzenler (20).

2.5.1. Gebelikte İntraoral Değişimler

Gebelik sırasında ağızda hormonal değişime bağlı olarak bazı değişikliklerin meydana geldiği bildirilmiştir. Kişinin diş eti sorunlarına yatkınlığı artmakta, gebeliğin dişlere ve diş etine zarar verdiğine dair düşünceler oluşmaktadır. Periodonsiyumun tüm bileşenleri, herhangi bir zaman diliminde seks steroid hormonları tarafından düzenlenmesine rağmen, hormon eylemleri ve etkileri hakkındaki bilgilerimizin çoğu diş etiyle ilgilidir. Birkaç çalışma, gebelerin %30-%100 arasında değişen bir prevalans ile gebe olmayan akranlarına göre daha fazla gingivitise sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, 530 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, Maier ve Orban, gebe ve gebe olmayan kadınlar arasında gingivitis prevalansında önemli bir fark tespit etmemiştir. Gingival inflamatuvar değişikliklerin şiddetinin, plak miktarında önemli bir değişiklik olmamasına rağmen; gebelik sırasında, doğum sonrasına göre daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (20) (21).

Pinard bu durumu ilk olarak 1877'de eritem, ödem, hiperplazi ve artmış kanama ile karakterize olarak tanımlamıştır. Vakalar hafif inflamasyondan şiddetli hiperplaziye, ağrı ve kanamaya kadar değişmektedir. Artmış sondalama derinlikleri, artmış diş eti iltihabı, artmış DOS akışı, sondalama sırasında artan kanama ve artan diş hareketliliği, gebelik sırasında tanımlanan klinik periodontal belirtilerdir. Ağızın anterior bölgesi daha sık etkilenir.

İnterproksimal bölgeler ise en çok tutulan bölgeler olma eğilimindedir (22). Gebelikte gingivitis belirtileri genellikle ikinci ayda başlar ve hastalığın şiddeti 8. aya kadar artar. Ardından seks steroid hormonu salgılanmasında azalmasına bağlı ani bir düşüş olur. Gebelik sırasında, gingivitisin, seks steroid hormonlarının yükselmesi ile ilişkili olduğu, doğum ve buna eşlik eden hormon üretimindeki düşüşün ardından şiddetinin azaldığı doğrulanmıştır. Ayrıca gebelik sırasında %0,2 ila %9,6 prevalansta artmış piyojenik granülom insidansı vardır. Gebelik tümörü, lokal iritasyonlara abartılı inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak gelişir, daha sonra hızla büyür, kolayca kanar ve hiperplastik ve nodüler hale gelir (22) (23).

Gebelikte gingivitis histolojik olarak çok fazla farklılık göstermez. Gebelikte gingivitis, büyük miktarlarda infiltrate enflamatuvar hücre içeren, spesifik olmayan, vaskülerizan ve proliferatif bir inflamasyondur. Damarlanmasının artması ve damar dışına çıkması nedeniyle diş eti koyu kırmızıdır ve kolayca kanar. Diğer klinik özellikleri diş etinin ödeme bağlı pürüzsüz görünümü, diş eti sınırının kalınlaşması ve hiperplastik interdental papilladır ki bu da yalancı cep oluşumuna neden olabilir (Tablo 2-6).

Gingival dokuların gebelikte iltihaplanmaya yatkınlığı gebelikte görülen hormonal değişikliklere bağlı gibi görünse de, bu hormonların diş eti iltihabını artırma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Diş eti dokusu, kan dolaşımı ve daha az oranda tükürük yoluyla steroid hormonlara maruz kalır. Ayrıca insan diş eti dokusu steroid reseptörleri içerir ve steroid hormonları diş eti homojenatları tarafından metabolize edilir. Steroid hormonlar bu nedenle diş eti fizyolojisinde belirli bir role sahip olabilir. Özellikle diş eti damar sistemi ve subgingival flora, artan hormon seviyelerine yanıt veriyor gibi görünmektedir (20) (24).

Tablo 2-6: Gebelik sırasında periodontal dokulardaki klinik ve mikrobiyal değişiklikler

Gebelik sırasında periodontal dokulardaki klinik ve mikrobiyal değişiklikler
Artmış sondalanabilir cep derinlikleri
Artmış diş eti iltihabı
Artan DOS akışı
Artan sondalamada kanama
Artan diş mobilitesi
Artan piyojenik granülom insidansı
Artan periodontopatojen sayısı, özellikle P. Gingivalis ve P. intermedia

2.5.2. Gebelik Sırasında Mikrobiyal Tehdide Diş Eti Tepkileri

Periodontal hastalıklar, konak ve mikroplar arasındaki denge sağlanamazsa, dişleri destekleyen dokuların tahrip olmasına yol açan inflamasyon ile karakterizedir. Akut, spesifik olmayan inflamatuvar reaksiyonlar ve spesifik immün yanıtlar, inflamasyonun dokulara daha derin yayılmasını önlemede rol oynar. PMNL, makrofajlar ve lenfositler gibi fagositik hücreler, konak savunmasında merkezi bir rol oynar. Periodontal dokulardaki kan damarları genişler ve geçirgenlikleri artar; PMNL, makrofajlar ve lenfositler, kandan, hızla iltihaplanma bölgesine göç eder. İltihaplı bağ dokusuna infiltre olurlar (25).

Gebelik sırasında periferik PMN hücrelerinin sayısı artar. T lenfositler, hormonal değişikliklere B lenfositlerden daha duyarlı görünmektedir. T lenfositlerin bir alt kümesi olan T-helper hücrelerinin sayısı hafifçe azalır ve gebelik sırasında etkinliklerinde değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (26). T helper hücreler, önemli bir sitokin kaynağı oldukları için bağışıklık yanıtının önemli modülatörleridir. İşlevsel olarak farklı iki sitokin türü üretirler. Th-1 tipi sitokinler proinflamatuvar bir yanıt üretirken, Th-2 hücreleri tarafından üretilen IL-6 gibi sitokinler antiinflamatuvar etkilere sahiptir (20). Seks steroid hormonlarının IL-6 gibi sitokinlerin üretimini değiştirdiği gösterilmiştir. Bağışıklık sisteminin bileşenleri üzerinde seks steroid reseptörleri tanımlanmıştır ve bu hücrelerin hareketlerini modüle etme görevi görmektedir. Örneğin, düşük östradiol konsantrasyonlarının (1.5 nM) PMNL kemotaksisini % 26.8'e kadar azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak, oral epitelde CD1 hücreleri (esas olarak Langerhans hücreleri), CD3 hücreleri (olgun T lenfositlerinin çoğunluğu) ve oral ve sulküler diş eti epitelinde CD4 hücreleri (yardımcı T hücreleri) de dahil olmak üzere bir dizi immün

duyarlı hücre gebelik sırasında yükselmektedir (27). Normal gebelik sırasında sistemik bağışıklık tepkileri, Th-2 tipi sitokinlerin salgılanmasına doğru yönlendirilmektedir.

2.5.3. Gebelikte Bağ Dokusu

Bağ dokusu, gebelik sırasında hormonların başlıca hedefidir. Hücre dışı matriks, diş eti damarları, göçmen hücreler ve fibroblastların tümü etkilenir. Doku hasarı, proteolitik enzimler üretmek için PMN hücrelerini, makrofajları, fibroblastları ve epitel hücrelerini aktive eden sitokinlerin salınmasına neden olur ve bu da bağ dokusu hücre dışı bileşenlerinin parçalanmasıyla sonuçlanır. Artmış östrojen ve progesteron konsantrasyonlarının diş etinde PGE2 üretimini uyardığı gösterilmiştir (28).

Progesteron metabolizması ne kadar düşükse, dokudaki hormonal aktivite o kadar yüksektir. Ojanotko-Harri ve ark. diş eti iltihabının gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi gebe kadınlarda da progesteron metabolizmasını arttırmadığını, artan damar geçirgenliği sonucunda diş eti dokusunda aktif hormon birikimi olduğunu bulmuşlardır. Progesteronun gebe kadınların gingival dokularında bir immünosupresan olarak işlev gördüğü, plağa karşı hızlı akut tip enflamatuvar reaksiyonu önlediği, ancak klinik olarak abartılı bir inflamasyon görünümüyle sonuçlanan kronik tipte doku reaksiyonunun artmasına izin verdiği öne sürülmektedir (29) (30).

Tükürük bezleri, diğer oral yumuşak dokular gibi, steroide yanıt veren dokular için tipik olan steroid reseptörleri içerir ve buna bağlı olarak gebelikten etkilenmektedir (31). Tükürükte kadın seks steroid hormonlarının salgılanması, gebeliğin son dönemlerinde serum hormon düzeyindeki yükselişi yansıtacak şekilde önemli ölçüde artmaktadır. Östrojenler, epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve deskuamasyonunu artırır, bu da supragingival ve subgingival bölgelerdeki bakteriler için daha iyi bir beslenme ortamı sağlayabilir. Diş eti iltihabında DOS akışı artar ve özellikle subgingival flora için serumdan türetilen besinlere ve hormonlara erişim sağlanabilir (20).

2.5.4. Östrojen ve Progesteron

Kadınlar ergenlik çağında seks hormonları üreterek fiziksel olarak değişmeye başlamaktadır. Bu durum, gonadotropin hormonlarının (folikül uyarıcı hormon ve lüteinleştirici hormon) ön hipofiz tarafından salgılanmasıyla başlayarak, yumurtalıkların döngüsel olarak kadın cinsiyet hormonlarını (östrojen ve progesteron) üretmesi ve salgılamasıyla gerçekleşir (32). Östradiol, menopoz öncesi östrojendir ve diş gonad olan

yumurtalık tarafından üretilir. Östradiol ayrıca plasenta ve bazı periferik dokular tarafından salgılanır. Östrojenler, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi ve sürdürülmesi, uterus büyümesi, ön hipofiz bezinden lüteinleştirici hormonun pulsatil salınımı ve periferik ve eksenel iskeletin gelişimi dahil olmak üzere birçok hayati aktivitede çok önemli bir rol oynar (33). Kadınlar için kritik olan diğer bir hormon, korpus luteum, plasenta ve adrenal korteks tarafından salgılanan progesterondur ve kemik metabolizmasında aktiftir. Osteoblast reseptörlerini doğrudan devreye alarak, kemik yapım ve yıkımı süreçlerinin birleşmesinde önemli etkiye sahiptir (34).

Östrojen ve progesteronun, ağız boşluğu dahil diğer organ sistemlerini etkileyebilecek önemli biyolojik etkileri vardır. Östrojen ve progesteron reseptörleri, diş etinde gösterildiği için; diş eti, progesteron ve östrojen için bir hedef organ olarak değerlendirilebilir (35). Östrojen reseptörleri ayrıca periosteal fibroblastlarda, lamina propria'nın dağınık fibroblastlarında ve PDL fibroblastlarında ve osteoblastlarda bulunur.

Döllenme ve implantasyonun ardından korpus luteum, plasenta gelişirken östrojen ve progesteron üretmeye devam eder. Progesteron ve östrojen, üçüncü trimesterin sonunda sırasıyla 100ng/ml ve 6ng/ml'lik zirve plazma düzeylerine ulaşır ve bu dönemde, periodontal dokularda östrojen ve progesteronun potansiyel biyolojik etkisi gerçekleşir.

Artan seks steroid hormonlarının gebelikte diş eti damar sistemi, subgingival mikrobiyotlar, belirli periodonsiyum hücreleri ve yerel bağışıklık sistemi üzerinde etkileri vardır (Tablo 2-7) (Tablo 2-8). Östrojen ve progesteronun diş eti damar sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı ödem, kızarıklık, DOS'ta ve hemorajik diş eti dokularında artış görülebilir. (34)

Kornman ve Löesche, artan östrojen ve progesteron düzeylerinin, gingivitis durumuna ve gebelik sırasında P. intermedia oranlarına paralel olduğunu bildirmiştir (36). İkinci trimesterde, plak düzeylerinde bir artış olmaksızın, diş eti iltihabında ve diş eti kanamasında bir artış bildirilmiştir. Gebelerde gebe olmayan kontrollere kıyasla P. intermedia oranında 55 kat daha fazla bir artış gözlenmiştir (37).

Sex steroid hormonlarının diş etindeki keratinositler ve fibroblastlar dahil hedef dokularda hücresel büyüme, proliferasyon ve farklılaşma üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Seks steroid hormonları da sitokin üretimini modüle edebilir. Progesteronun gingival fibroblastlar tarafından IL-6 üretimini aşağı regüle ettiği gösterilmiştir. Bu aşağı

regülasyon, lokalize inflamasyonun gelişimini etkileyebilir ve diş eti, bakterilerin ürettiği inflamatuvar yüklerle direnmede daha başarısız olur (21) (34).

Hormonal değişikliklerin periodonsiyumda sitokinler üzerindeki etkilerini değerlendiren çok sayıda *in-vitro* çalışma olmasına rağmen, sadece birkaç insan çalışması gebe hastalarda lokal proinflamatuvar mediyatörlerin değişimini araştırmıştır. Figuero'nun kohort çalışmasında, sağlıklı periodonsiyumlu 48 gebe kadından, birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde ve doğum sonrası 3. ayda alınan örneklerde Pİ, Gİ, tükürükte progesteron ve östradiol ile DOS'ta IL-1 β ve PGE2 düzeyleri incelenmiştir. Sonuç olarak gebelik sırasında şiddetlenen gingival inflamasyonun, PGE2 veya IL-1 β 'deki değişikliklerle ilişkilendirilemeyeceği bildirilmiştir (38).

Tablo 2-7: Östrojenin periodontal dokular üzerindeki etkileri

Östrojenin periodontal dokular üzerindeki etkileri
Epitel glikojenini artırırken keratinizasyonu azaltır ve bu da epitel bariyerinin etkinliğinde bir azalmaya neden olur.
Kan damarlarında hücresel çoğalmayı artırır.
PMNL fagositozunu uyarır.
PMNL kemotaksisini inhibe eder.
Kemik iliğinden lökosit üretimini baskılar.
İnsan kemik iliği hücreleri tarafından salınan proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder.
T hücre aracılı inflamasyonu azaltır.
Diş eti fibroblastlarının çoğalmasını uyarır.
Diş eti bağ dokularının sentezini ve olgunlaşmasını uyarır.
Plakta artış olmaksızın diş eti iltihabı miktarını artırır.

Tablo 2-8: Progesteronun periodontal dokular üzerine etkileri

Progesteronun periodontal dokular üzerine etkileri
Damar genişlemesini artırarak geçirgenliği artırır.
Prostaglandin üretimini artırır.
DOS'ta, PMNL ve PGE2'yi artırır.
Glukokortikoid antiinflamatuvar etkiyi azaltır.
PDL fibroblastında, kollajen ve non-kollajen sentezi inhibe eder.
İnsan gingival fibroblast proliferasyonunu inhibe eder.
Diş etindeki kollajen üretiminin hızını ve modelini değiştirerek, bakım ve onarım potansiyelinin azalmasına neden olur.
Doku bakımı ve onarımı için gerekli olan folatın metabolik parçalanmasını artırır.

2.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

GDM, gebelik sırasında başlayan veya ilk kez fark edilen çeşitli şiddet seviyelerinde glikoz intoleransı olarak tanımlanır (39). GDM prevalansı, kullanılan tanısal test ve kriterlere ve ayrıca sosyal özelliklere göre değişir. 2014 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından yapılan analizde GDM prevalansı %9,2 olarak bildirilmiştir. Türkiye'nin çeşitli yerlerinde yapılan araştırmalarda GDM prevalansının %2,6 ile %27,9 arasında değiştiği görülmektedir (40).

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 (41).

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. GDM'li kadınların gebeliği takip eden yıllarda diyabet geliştirme olasılığı daha yüksektir (42).

GDM için risk faktörleri arasında ileri anne yaşı, etnik köken, obezite, polikistik over sendromu, kortikosteroid kullanımı, glukozüri, önceki GDM öyküsü, ailede DM öyküsü, ölü doğum ve makrozomi (irilik) bulunur (40).

İnflamatuar ve enfeksiyöz süreçler GDM'nin patogenezinde rol oynayabilir. Yüksek seviyelerde C-reaktif protein, TNF- α ve IL-6 varlığı, inflamasyon ve GDM arasında bir ilişki olduğunu düşündürür. Pankreas β -hücresi tahribatının, sitokinlerin sürekli yükselmesiyle oluşan proinflamatuar dengesizlikten kaynaklanabileceği bilinmektedir (43).

GDM'nin yüksek prevalansı ve anne-çocuk sağlığı üzerindeki kısa ve uzun vadeli yan etkileri nedeniyle erken teşhis ve tedavi çok önemlidir. Gebe bir kadında aşırı susama ve aşırı idrara çıkma, ağız kuruluğu ve yorgunluk gibi semptomlar hipergliseminin belirtileri olabilir (40).

Gebelikte diyabetojenik etkilerin ortaya çıktığı ve anne ile bebekte meydana gelebilecek olumsuz etkileri tespit etmek için 24-28. haftalar arasında oral glukoz tarama testi

yapılmaktadır. Başlangıçta 50 gram glukoz tarama testi uygulanır; 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 ile 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 hastalar (açlık ≥ 95 mg/dL; 1 saat, > 180 mg/dL; 2 saat, > 155 mg/dL; veya 3 saat, > 140 mg/dL) GDM tanısı almaktadır (44).

GDM'nin tanı ve tedavisi yapılmazsa hastalığın insidansı artabilmektedir. Tedavinin ilk ve önemli aşaması diyetdir. Diyetle birlikte egzersiz ve şeker takibi yapılmaktadır. İstenilen glisemik değerler elde edilemezse insülin veya oral antidiyabetikler kullanılabilir. GDM tanı ve tedavisini atlamak gebelikte morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır.

2.7. Adipokinler

Adipöz doku basit bir lipid deposu olmayıp, adipokin veya adipositokinler olarak tanımlanan çeşitli biyoaktif maddelerin sentezi ve salınımından sorumlu bir endokrin organdır (45). Adipoz dokudan salgılanan TNF- α , IL-6, resistin, visfatin, leptin gibi nispeten yeni moleküller de GDM patogenezinde rol oynamaktadır.

Adipokinler, immün yanıt [adipsin, asile edici simülasyon proteini (ASP) ve serum amiloid A3 (SAA3)]; inflamasyon [IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-10, TNF- α , C-reaktif protein (CrP), monosit kemotaktik protein-1(MCP-1), resistin, progranulin ve chemerin]; glukoz metabolizması [leptin, adiponektin, DPP-4, FGF21, resistin, vaspin ve anjiyopoietin benzeri protein 8 (Angptl8)]; insülin duyarlılığı (leptin, adiponektin, chemerin, RBP4 ve omentin); insülin salgısı (apelin ve nesfatin-1); kan basıncı (apelin ve anjiyotensinojen); miyokardiyal kontraktilite [yağlı asit bağlayıcı protein-4 (FABP-4)]; hücre adezyonu [plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)]; vasküler büyüme ve işlev [vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)]; adipojenez ve kemik morfojenezi (BMP-4 ve BMP-7); büyüme [insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), transforming growth factor b (TGFB) ve fibronektin]; lipid metabolizması (çözünür CD36 ve apelin); karaciğerde lipid birikimi (fetuin-A); iştah ve tokluğun düzenlenmesi (leptin ve vaspin) dahil çeşitli biyolojik süreçler üzerinde spesifik etkiler gösterebilir (46).

Gebelik gibi vücut yağ kitlesinin arttığı durumlarda adipokinlerin de miktarı artar. Bu moleküllerden TNF- α , IL-6, resistin ve visfatin, obezitede görülen insülin direncinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Bu nedenle, adipokin salgısındaki değişiklikler GDM'yi inflamatuvar, metabolik ve kardiyovasküler komorbiditelere bağlayabilir. Adipokinlerin etki tarzının karakterizasyonu ve moleküler adipokin hedeflerinin tanımlanması; hangi metabolik, kardiyovasküler, enflamatuvar ve malign hastalıkların oluşmasında rol oynadığını anlamak açısından önemlidir (45) (46).

2.7.1. Visfatin

Önceden B koloni güçlendirici faktör olarak bilinen 52 kDa'lık bir adipositokin olan visfatin çoğunlukla adipositler tarafından salgılanmaktadır. Lenfositler, nötrofiller, makrofajlar tarafından üretilbildiğinden; bağışıklık ve savunma fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Ek olarak, visfatin, nötrofil apoptozunu inhibe etme kapasitesi sayesinde inflamasyonun kalıcılığını artırır ve iltihabi bağırsak hastalığı dahil iltihaplı durumlarla ilişkilendirilmiştir (47). Visfatin, çoğunlukla visceral yağ dokusu tarafından salgılanmaktadır (48).

Visfatin ayrıca, nikotinamid adeninedinükleotid biyosentezi ile ilişkili çok önemli bir enzim olan nikotinamid fosforibosiltransferaz ile sekans ve işlev açısından önemli ölçüde benzerdir. Koenzim nikotinamid adeninedinükleotid, tüm canlı hücrelerin hücresel solunum süreçlerine katılır ve Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişiminde rol oynayabilir.

Periodontal inflamasyon, IL-6 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinleri yukarı regüle edebilir ve bu da periodontal dokularda yüksek visfatin ekspresyonuna yol açabilir. Visfatin, PDL hücrelerinde MMP-1 ve kemokin CC motifli ligand 2'nin yukarı regülasyonu yoluyla periodontitise katkıda bulunabilir. Visfatinin, insan aterosklerotik plağında varlığı ve insan monositlerinde TNF- α ve IL-6'yı indüklediği gösterilmiştir (48).

Tükürük ve DOS visfatin seviyeleri, enflamatuvar durumların değerlendirilmesinde kabul edilebilir bir alternatiftir. Periodontal tedaviden sonra visfatinin hem serum hem de DOS konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmiştir (49).

Visfatinin insan GDM'deki rolü tartışmalı olsa da, GDM patogenezinde yer alması muhtemeldir. Kan plazmasında ve serumda, dolaşımdaki maternal visfatin

konsantrasyonlarının hem daha yüksek hem de daha düşük olduğu çalışmalar bildirilmiştir (50).

2.7.2. Resistin

Resistin, adipoz doku içindeki ve dışındaki birçok insan inflamatuvar yerleşik hücrelerinde eksprese edilen, sistein açısından zengin bir sekretuar proteindir. Resistin, esas olarak lipopolisakkaritler, proinflamatuvar sitokinler gibi bakteriyel ve enflamatuvar yüklemeye yanıt olarak makrofajlar tarafından eksprese edilir ve inflamasyonda rol aldığı düşünülmektedir. Resistinin, preosteoblast hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı için kemik remodellinginde rol oynadığı ve farklılaşmış osteoklastların sayısını arttırdığı için osteoklastogeneizde de rol oynadığı gösterilmiştir (51).

Resistin beyaz ve kahverengi yağ dokularında üretilir ancak hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler, pankreas, gastrointestinal sistem, miyositler, dalak, beyaz kan hücreleri ve plazma dahil olmak üzere diğer birçok dokuda da tanımlanmıştır. Resistinin doku seviyesi insülin tarafından azaltılır. Resistin, insülin etkisini antagonize eder (52).

Ek olarak, resistin endotel hücreleri üzerinde anjiyogenetik bir etki yapar ve güçlü proinflamatuvar etkilere sahiptir. Obezite, DM ve Romatoid Artrit gibi sistemik hastalıklarda serum resistin seviyeleri yükseldiği gibi periodontitisli hastaların DOS ve serumunda da artmaktadır. Resistinin periodontal inflamasyonu arttırdığı ve dolayısıyla periodontal hastalık veya periodontal iyileşmenin bozulması riskini arttırdığı varsayılabilir (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2018-2019 yılları arasında 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 1074 gebe arasında çalışma kriterlerimize uyan bireyler çalışma planlarımıza dahil edilmiştir.

Çalışma grubu; 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 için tanı ve tarama testleri gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılmaktadır. Tarama testi (O'Sullivan test-OGCT) ve ardından tanı testi (OGTT) uygulandı.

Kontrol grubu; İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran, 18-45 yaş arasındaki, sistemik olarak sağlıklı, gebeliklerinin 24-32. haftaları arasındaki bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Sistemik olarak sağlıklı olmayan hastalar (kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları, solunum yolu hastalıkları, zihinsel rahatsızlıklar (örn: depresyon), diyabet, romatoid artrit, osteoporoz gibi...)
- Son 6 aydır sigara kullananlar
- Alkol bağımlıları
- Son 6 hafta içinde antibiyotik kullanmış olanlar
- 16 ve üzeri diş kaybetmiş olanlar
- Diş eti dokularını etkileyen herhangi bir ilaç kullananlar

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri ise:

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

Toplamda 624 GDM, 450 sağlıklı gebe muayene edilmiştir. Sağlıklı gebelerden kriterlere uyan 102 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. 98 tanesinin örnekleri olup, 4 tanesinin örnekleri uygun olmadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya 94 hasta dahil edilebilmiştir.

Test grubunda ise kriterlere uyan 108 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 14 tanesinin örnekleri uygun olmadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Test grubu da 94 hastadan oluşturulmuştur.

Araştırma projemiz (dosya numarası: 2018/103), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından kabul edilmiştir.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan gebelerden, 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 Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'na geldikleri rutin kontroller esnasında anket formu doldurmaları istenmiştir. Aynı klinikte uygun şartlar altında DOS örnekleri toplanmış ardından klinik ölçümleri yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden; çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve gönüllü olur formu imzalayan gebelerin, klinik muayeneleri, kişisel bilgileri (yaş, eğitim düzeyi, medeni durum, sosyo-ekonomik düzey vs.), medikal anamnezi, diş hekimine gitme sıklığı, diş fırçalama ve olumsuz alışkanlıkları özel hazırlanan anamnez formuna kaydedilmiştir. Sistemik ve oral anamnezin ayrıntılı olarak kaydedilmesini takiben anket uygulanmıştır. Hastaların klinik muayeneleri ve ölçümleri yapılmadan önce tüm hastalardan DOS örnekleri alınmıştır. Ağız içi bukkal sulkuslara pamuk peletler yerleştirilip tükürük kontaminasyonu engellenmiş ve ekartasyon sağlanmıştır. DOS örnekleri periopaper yardımı ile tüm hastaların alt anterior tek köklü ön dişlerin interproksimal bukkal yüzeylerinin birinden birer tane olacak şekilde 4 adet örnek toplanmıştır. Her dişin yüzeyi silindikten sonra mezial veya distal sulkusunda 30 saniye bekletilmiştir; spesifik dişlerden alınan örnekler teker teker olacak şekilde 4 ayrı ependorf tüp içine yerleştirilmiştir. 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 DOS örneklerinin IL- 1 β , visfatin ve resistin seviyeleri ELİSA kitleri yardımıyla incelenmiştir.

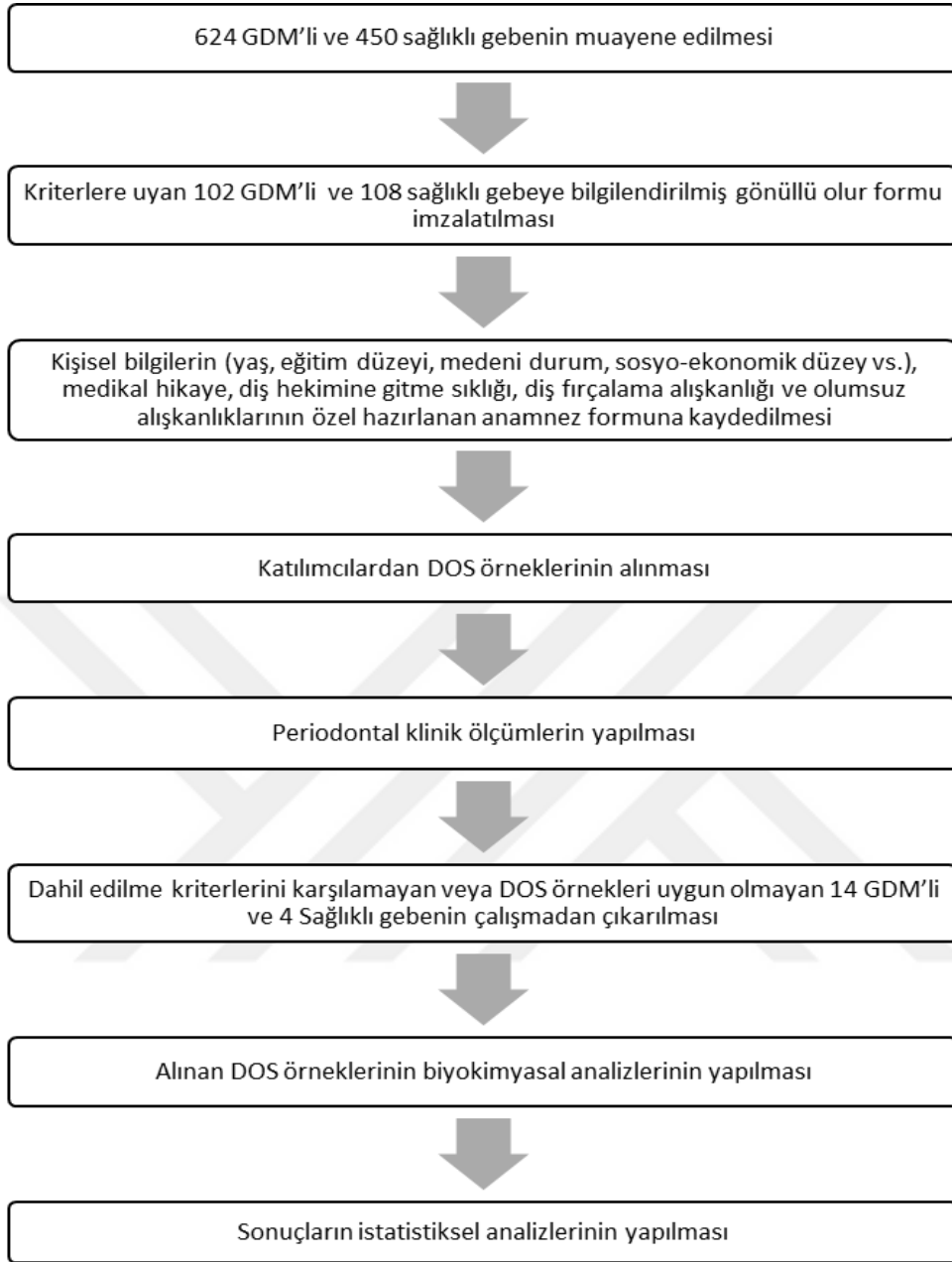
Dahil edilme kriterlerine uygun hastaların bulundukları klinikte tahsis edilen muayene odasında klinik ölçümleri yapıp, Pİ, Gİ, SK, SCD, KAD, DKK kaydedilmiştir. Ölçümler tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal olmak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

Alınan DOS örnekleri İstanbul Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda analiz edilmiştir. DOS'taki IL- 1 β , visfatin ve resistin seviyeleri ELISA kitleri yardımıyla tespit edilmiştir. Hastalar 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 3-1).

Tablo 3-1: 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

Hastalarımıza doğum sonrası telefon ile ulaşılarak doğum ağırlıkları ile ilgili bilgi alınmıştır. Elde edilen veriler ışığında klinik durumları ve biyokimyasal analizleri karşılaştırılmış ve aradaki ilişki irdelenmiştir (Şekil 3-1).



Şekil 3-1: Çalışmanın akış şeması.

3.1. Periodontal Sağlığın Değerlendirilmesinde Kullanılan Klinik İndeksler Ve Skorları

3.1.1. Plak İndeksi (Pİ)

Çalışmaya dahil edilen gebelerin ağız hijyen düzeylerinin belirlenmesi amacı ile, mevcut dişlerin 6 yüzeyinden, (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal) 0,5 mm çapında Williams sondu (Hu-Friedy, ABD) kullanılarak plak indeksi skorları kaydedilmiştir. Tüm ağıza ait Pİ değerleri hesaplanmıştır (22).

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

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

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

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

3.1.2. Gingival İndeks (Gİ)

Ağızdaki tüm dişlerin mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal olmak üzere altı farklı noktasından enflamasyon değerleri ölçülmüş ve her bir dişe ait Gİ ortalaması belirlenmiştir. Tüm değerlerin toplamı diş sayısına bölünerek ortalama Gİ değeri hesaplanmıştır. Farklı derecelerde diş eti iltihabının klinik özellikleri şu şekilde numaralandırılmıştır (22):

0= Enflamasyon yokluğu

1= Hafif iltihap - hafif renk değişikliği ve dokuda küçük değişiklikler, sondalamada kanama yok

2= Orta derecede iltihap - orta şiddette kızarıklık, ödem ve hipertrofi, sondalamada kanama

3= Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem, ülser ve spontan kanama görülen diş eti

3.1.3. Diş Eti Kenar Konumu (DKK)

Dişleri yaka benzeri bir şekilde çevreleyen diş etinin son kenarı veya sınırır. Genellikle mine-sement sınırının 1 mm koronalinde yer alır. Diş eti çekilmesi mevcutsa, mine-sement sınırı ile serbest diş eti kenarı arasındaki mesafe bir periodontal sond kullanılarak ölçülüp 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 sondu yardımı ile hissedilen cep tabanı ve serbest diş eti kenarı arası mesafe milimetre (mm) cinsinden ölçülmüştür. Sondalamada; sondun dişin aksına paralel olmasına ve fazla kuvvet uygulamadan sondun kendi ağırlığı kadar ölçüm yapılmasına dikkat edilmiştir. Altı noktadan elde edilen ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak hastalara ait ölçüm değeri belirlenmiştir.

3.1.5. Sondalamada Kanama (SK)

Her dişin 6 bölgesinde (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal) diş eti oluşu hafifçe sondalandıktan sonra 30 saniye içerisinde kanama oluyorsa “+”, kanama olmuyorsa “-” olarak kaydedilmiştir. Kanama görülen alanların toplamının değerlendirilen toplam bölge sayısına bölünmesi ile elde edilen sayı 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 ölçülmüştür. Her dişin 6 bölgesinden (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal, disto-lingual/palatinal) alınan değerlerin aritmetik ortalaması hesaplanarak hastalara ait klinik ataşman seviyesi belirlenmiştir.

3.1.7. Çürük, Eksik ve Dolgulu Dişler (DMFT)

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 hesaplama 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 düşmez. DMFT hem mevcut hem de geçmiş çürük deneyiminin bir göstergesidir (54).

3.1.8. 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 sitesinde yer alan yetişkin beden kitle indeksi hesaplayıcısı yardımıyla hesaplanmıştır.

3.2. Diş Eti Oluğu Sıvısında IL-1 β , Visfatin, Resistin Seviyelerinin Ölçümü

Yöntem, ELISA prensibine dayanmaktadır. Bu yöntemde ilgili parametrelere özgü spesifik antikörle kaplanmış kuyucuklar kullanılmaktadır. Hasta örneklerinde bulunan analit, kuyucuklardaki spesifik antikörlere bağlanır. Daha sonra biotinle işaretlenmiş antikör eklenir ve analite bağlanır. Böylece antikör-antijen-antikör sandviç kompleksi oluşur. Streptavidin-HRP işaretli antikörler ortama eklenir ve biotinle işaretlenmiş olan antikörlere bağlanır. Kuluçka süresinden sonra yıkama yapılarak ortamdaki bağlanmamış Streptavidin-HRP uzaklaştırılır. Ortama HRP substratı eklenir. Gerçekleşen enzimatik reaksiyon sonucu oluşan renkli ürün miktarı örnekteki analit yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Asidik durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon durdurulur. 450nm’de absorban değerleri ölçülür.

-80 °C’de bekletilen ependorf tüpleri oda sıcaklığında 20 dakika süre ile çözündürülmüştür. İşlemi takiben ependorf tüplerine 300 μ l BSA-PBS Tween tampon çözeltisi (pH:7.4) eklenmiş ve sonra +4 C’de 20 saat süreyle sallanan platform üzerinde bekletilmiştir. Ertesi gün örnekler oda sıcaklığına alınmış ve firmanın belirlediği prosedürlere uyularak ticari ELISA kitleri ile Leptin, Visfatin, Resistin ve IL-1 β düzeyleri ölçülmüştür.

DOS örneklerinin Visfatin, Resistin, IL-1 β düzeyleri İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında sandviç ELISA prensibine dayanan Bioassay marka (Shanghai, CHINA) ticari kitler ile Eon-Biotek marka (Winooski/USA) mikropilaka spektrofotometre cihazında ölçülmüştür. Sonuçlar ng/mL olarak verilmiştir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler

Gingivitisi olan ve olmayan GDM’li denekler arasında yapılan önceki çalışmalardan yararlanılarak minimum fark belirlenmiştir. Örneklem sayısı belirlerken kullanılan referans kaynak “Increased infection with key periodontal pathogens during gestational diabetes mellitus” seçilmiştir (55). 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.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartile range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn’s çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. GDM ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Bulgular

Tablo 4-1: GDM ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

		Kontrol Grubu		GDM Grubu		p
Yaş		31,63±5,55		32,94±5,23		0,098*
Boy		162,53±6,06		160,02±8,55		0,021*
Kilo		76,15±14,88		83,21±16,9		0,003*
VKI		28,79±5,45		31,99±5,62		0,0001*
Eğitim Düzeyi	Okur-Yazar	4	%4,26	3	%3,19	0,178+
	İlköğretim	38	%40,43	53	%56,38	
	Lise	20	%21,28	16	%17,02	
	Üniversite	32	%34,04	22	%23,40	
Gelir Düzeyi	<1500TL	1	%1,06	12	%12,77	0,003+
	1500-3000TL	58	%61,70	59	%62,77	
	3000-6000TL	21	%22,34	18	%19,15	
	>6000TL	14	%14,89	5	%5,32	
Meslek	Ev Hanımı	75	%79,79	73	%77,66	0,087+
	Beyaz Yaka	16	%17,02	10	%10,64	
	Mavi Yaka	2	%2,13	4	%4,26	
	Serbest Meslek	1	%1,06	7	%7,45	
Sağlık Güvencesi	Yok	4	%4,26	5	%5,32	0,733+
	Var	90	%95,74	89	%94,68	
Çocuk Sayısı	Ort±SS	0,76±0,9		1,3±1,11		0,001‡
	Median (IQR)	0 (0-1)		1 (0-2)		
Önceki Gebelikte GDM Öyküsü	Gebelik Yok	49	%52,13	28	%29,79	0,0001+
	Yok	44	%46,81	46	%48,94	
	Var	1	%1,06	20	%21,28	
Kaçınıcı Gebelik	Ort±SS	2,32±1,4		2,85±1,69		0,016‡
	Median (IQR)	2 (1-3)		3 (1,75-4)		
Bundan Önceki Gebeliklerde Düşük Var mı?	Gebelik Yok	36	%38,30	22	%23,40	0,081+
	Düşük Yok	27	%28,72	36	%38,30	
	Düşük Var	31	%32,98	36	%38,30	
Bundan Önceki Gebeliklerde Sezaryen Var mı?	Gebelik Yok	44	%46,81	26	%27,66	0,021+
	Sezaryen Yok	22	%23,40	26	%27,66	
	Sezaryen Var	28	%29,79	42	%44,68	
Varsa-Önceki Bebek/Bebeklerin Doğum Ağırlığı	Doğum Yok	48	%52,17	30	%31,91	0,02+
	2500-4000 gr Normal	34	%36,96	50	%53,19	
	<2500 gr >4000 gr Anormal	10	%10,87	14	%14,89	

p<0,05

GDM ve Kontrol gruplarının demografik özellikleri değerlendirildiğinde;

Kontrol ve GDM gruplarının yaş ortalamaları, eğitim düzeyi, meslek dağılımları, sağlık güvencesi, önceki gebeliklerde düşük varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-1).

GDM grubunun boy ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,021$) (Tablo 4-1).

GDM grubunun kilo ve VKİ ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,003$), ($p=0,0001$) (Tablo 4-1).

GDM grubunun gelir düzeyi >6000 TL varlığı Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş, <1500 TL varlığı Kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,003$) (Tablo 4-1).

GDM grubunun çocuk sayısı, önceki gebelikte GDM öyküsü, kaçınıcı gebelik, bundan önceki gebeliklerde sezaryen varlığı ve varsa-önceki bebek/bebeklerin doğum ağırlığı “2500-4000 gr/normal” ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$), ($p=0,0001$), ($p=0,016$), ($p=0,021$), ($p=0,02$) (Tablo 4-1).

4.2. GDM ve Kontrol Gruplarına Ait Sistemik Bulgular

Tablo 4-2: GDM ve kontrol gruplarının sistemik özellikleri

		Kontrol Grubu		GDM Grubu		p
Kaç Haftalık Gebe Olduğu	Ort±SS	28,55±3,63		28,9±2,56		0,881‡
	Median (IQR)	29 (26-32)		29 (27-30)		
Gebelik Sırasında Aldığı Toplam Kilo	Ort±SS	7,97±4,94		8,64±5,72		0,586‡
	Median (IQR)	7 (5-10)		8 (5-10)		
Diyetle Regülasyon	Yok	68	%72,34	37	%39,36	0,0001+
	Var	26	%27,66	57	%60,64	
İnsülinle Regülasyon	Yok	94	%100,00	90	%95,74	0,043+
	Var	0	%0,00	4	%4,26	
Polihidroamniyoz	Yok	91	%96,81	74	%78,72	0,0001+
	Var	3	%3,19	20	%21,28	
Doğum Haftası	Ort±SS	37,05±3,34		37,51±1,94		0,734‡
	Median (IQR)	38 (35-40)		38 (36,75-38,25)		
Doğum Şekli	Normal	36	%41,86	17	%19,77	0,002+
	Sezaryen	50	%58,14	69	%80,23	
Doğumda Bebek Kilosu	Ort±SS	3038,53±815,2		3207,33±733,89		0,335‡
	Median (IQR)	3155 (2537,5-3700)		3200 (2832,5-3500)		
Yenidoğan Yoğunbakım İhtiyacı	Yok	56	%65,12	57	%67,86	0,705+
	Var	30	%34,88	27	%32,14	
Sigara Kullanımı	Sigara Yok	84	%89,36	68	%72,34	0,012+
	Bırakmış	6	%6,38	15	%15,96	
	Kullanıyor	4	%4,26	11	%11,70	
Toplam Sigara	Ort±SS	0,65±1,6		1,09±2,13		0,438‡
Tüketimi(Günde/Adet)	Median (IQR)	0 (0-1)		0 (0-1,38)		

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki Kare, $p<0,05$

GDM ve Kontrol gruplarının sistemik özellikleri değerlendirildiğinde;

Kontrol ve GDM gruplarının kaç haftalık gebe olduğu, gebelik sırasında aldığı toplam kilo, doğum haftası, doğumda bebek kilosu, yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı, toplam sigara tüketimi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,881$), ($p=0,586$) ($p=0,734$) ($p=0,335$), ($p=0,705$), ($p=0,438$) (Tablo 4-2).

GDM grubunun diyetle regülasyon, insülinle regülasyon, polihidroamniyoz, doğum şekli sezaryen varlığı ve sigara kullanımı Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$), ($p=0,043$), ($p=0,0001$), ($p=0,002$), ($p=0,012$) (Tablo 4-2).

4.3. GDM ve Kontrol Gruplarına Ait Ağız Hijyeni Bulguları

Tablo 4-3: GDM ve kontrol gruplarının ağız hijyeni alışkanlıkları

		Kontrol Grubu		GDM Grubu		p
Dış Fırçalama	Yok	29	%30,85	8	%8,51	0,0001+
	Günde 2 Kez	33	%35,11	26	%27,66	
	Düzensiz	32	%34,04	60	%63,83	
Ara yüz Temizlik Ajanı	Yok	76	%80,85	75	%79,79	0,219+
	Kürdan	4	%4,26	8	%8,51	
	Dış İpi	14	%14,89	9	%9,57	
	Ara yüz Fırçası	0	%0,00	2	%2,13	
Ara yüz Temizlik Ajanı Kullanım Sıklığı	Yok	62	%65,96	75	%79,79	0,09+
	Düzensiz	25	%26,60	16	%17,02	
	Günde 1 Kez	7	%7,45	3	%3,19	
Önceki Gebeliklerinde Dış Etinde Kızarıklık / Kanama / Büyüme	Yok	36	%38,30	28	%29,79	0,03+
	Kızarıklık/ŞÖ Yok	41	%43,62	33	%35,11%	
	Kızarıklık/ŞÖ Var	17	%18,09	33	%35,11	
Önceki Gebeliklerinde Müdahale Gerekliliği	Yok	29	%30,85	25	%26,60	0,122+
	Müdahale Yok	56	%59,57	50	%53,19	
	Müdehale Var	9	%9,57	19	%20,21	
Dış Hekimine Gitme Sıklığı	Hiç	16	%17,02	4	%4,26	0,016+
	Ağrılı Durumlarda	61	%64,89	73	%77,66	
	Belirli Aralıklarla	17	%18,09	17	%18,09	
En Son Ne Zaman Dıştaşı Temizliği Yaptırdığı	Hiç Yapılmadı	45	%47,87	42	%44,68	0,905+
	<2 Yıl	26	%27,66	28	%29,79	
	>2 Yıl	23	%24,47	24	%25,53	
Kaybedilen Dış Sayısı	Ort±SS	1,36±1,81		2,33±2,53		0,004‡
	Median (IQR)	1 (0-2)		1,5 (0-3)		
Kayıp Sebebi	Yok	51	%54,26	25	%26,60	0,001+
	Periodontal	3	%3,19	2	%2,13	
	Karyojenik	38	%40,43	67	%71,28	
	Travma	1	%1,06	0	%0,00	
	Diğer	1	%1,06	0	%0,00	
Parafonksiyonel Alışkanlıklar	Yok	85	%90,43	62	%65,96	0,001+
	Dış Gıcırdatma	5	%5,32	19	%20,21	
	Tırnak Yeme	4	%4,26	9	%9,57	
	Diğer	0	%0,00	4	%4,26	
Teşhis	Sağlıklı	10	%10,64	4	%4,26	0,005+
	LG	23	%24,47	12	%12,77	
	GG	43	%45,74	38	%40,43	
	Evre 1	13	%13,83	29	%30,85	
	Evre 2	5	%5,32	11	%11,70	

‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi, $p<0,05$

GDM ve Kontrol gruplarının ağız hijyeni alışkanlıkları değerlendirildiğinde;

GDM grubunun düzensiz diş fırçalama, daha önceki gebeliklerinde diş etinde kızarıklık, şişlik, ödem, kaybedilen diş sayısı, karyojenik sebepli kayıp, parafonksiyonel alışkanlıklar: diş gıcırdatma, Teşhis: evre I ve evre II varlığı Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$), ($p=0,03$), ($p=0,004$), ($p=0,001$), ($p=0,001$), ($p=0,005$) (Tablo 4-3).

Kontrol ve GDM gruplarının arayüz temizlik ajanı, arayüz temizlik ajanı kullanım sıklığı, önceki gebeliklerinde müdahale gerekliliği, en son yapılan diş taşı temizliği dağılımları ve ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,219$), ($p=0,09$), ($p=0,122$), ($p=0,905$) (Tablo 4-3).

GDM grubunun diş hekimine gitme sıklığı “hiç” varlığı Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,016$) (Tablo 4-3).

4.4. GDM ve Kontrol Gruplarına Ait Klinik Ölçüm ve İndeks Bulguları

Tablo 4-4: GDM ve kontrol gruplarının klinik ölçüm ve indeks bulguları

		Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
Pİ	Ort±SS	0,66±0,32	0,78±0,25	0,021
	Median (IQR)	0,74 (0,42-0,97)	0,86 (0,63-1)	
Gİ	Ort±SS	0,8±0,49	1,07±0,52	0,0001
	Median (IQR)	0,86 (0,33-1,18)	1,112 (0,68-1,39)	
SCD	Ort±SS	2,06±0,31	2,39±0,39	0,0001
	Median (IQR)	2,01 (1,8-2,25)	2,44 (2,11-2,67)	
SK	Ort±SS	0,43±0,26	0,59±0,28	0,0001
	Median (IQR)	0,41 (0,23-0,61)	0,59 (0,35-0,82)	
KAD	Ort±SS	-0,96±0,31	-0,66±0,39	0,0001
	Median (IQR)	-1 (-1,21--0,78)	-0,68 (-0,94--0,4)	

‡Mann Whitney U testi, $p<0,05$

GDM ve Kontrol gruplarının klinik ölçüm ve indeks bulguları değerlendirildiğinde;

GDM grubunun Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,021$), ($p=0,0001$), ($p=0,0001$), ($p=0,0001$), ($p=0,0001$) (Tablo 4-4).

4.5. GDM ve Kontrol Gruplarının DMFT ve Biyokimyasal Parametre Bulguları

Tablo 4-5: GDM ve kontrol gruplarının DMFT ve biyokimyasal parametrelerinin bulguları

		Kontrol Grubu	GDM Grubu	p [‡]
DMFT	Ort±SS	6,27±3,85	6,77±3,27	0,404
	Median (IQR)	6 (3-9)	6 (4-9)	
IL-1 β	Ort±SS	344,04±199,51	469,26±166,64	0,0001
	Median (IQR)	348,97 (152,28-501,55)	493,48 (375,38-598,77)	
Resistin	Ort±SS	29,77±31,11	55,07±96,07	0,177
	Median (IQR)	20,27 (10,5-39,98)	25,23 (12-56,89)	
Visfatin	Ort±SS	1,26±0,54	1,05±0,56	0,008
	Median (IQR)	1,4 (0,8-1,71)	1,04 (0,6-1,51)	

[‡]Mann Whitney U testi, $p<0,05$

GDM ve Kontrol gruplarının DMFT ve biyokimyasal parametrelerinin bulguları değerlendirildiğinde;

Kontrol ve GDM gruplarının DMFT, resistin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,404$), ($p=0,177$) (Tablo 4-5).

GDM grubunun IL-1 β ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 4-5).

GDM grubunun visfatin ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,008$) (Tablo 4-5).

4.6. GDM Grubunun Tanı Aldığı Haftalar Bulgusu

Tablo 4-6: GDM grubunun tanı aldığı haftalar

		GDM Grubu
GDM Tanısı Aldığı Gebelik Haftası	Ort±SS	26,12±2,9
	Median (IQR)	26 (24-28)

4.7. GDM ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Bulguları

Tablo 4-7: GDM ve kontrol gruplarının biyolojik belirteç bulguları

		Kontrol Grubu			GDM Grubu		
		IL-1 β	Resistin	Visfatin	IL-1 β	Resistin	Visfatin
Yaş	r	0,003	0,038	0,033	-0,123	-0,017	-0,231
	p	0,979	0,713	0,749	0,239	0,869	0,025
VKİ	r	0,051	0,190	0,016	0,043	-0,153	-0,086
	p	0,628	0,066	0,881	0,686	0,143	0,413
Gebelik Sırasında Aldığı Toplam Kilo	r	0,022	0,104	0,063	0,092	-0,084	-0,013
	p	0,838	0,32	0,55	0,377	0,420	0,899
Pİ	r	0,257	0,275	0,334	0,202	0,002	0,109
	p	0,012	0,007	0,001	0,055	0,987	0,295
Gİ	r	0,260	0,297	0,380	0,141	-0,042	0,096
	p	0,011	0,004	0,0001	0,176	0,686	0,357
SCD	r	0,106	0,324	0,366	0,181	-0,004	-0,025
	p	0,311	0,001	0,0001	0,081	0,97	0,808
SK	r	0,327	0,347	0,399	0,041	-0,047	-0,084
	p	0,001	0,001	0,0001	0,692	0,655	0,421
KAD	r	0,114	0,358	0,393	0,207	0,019	-0,013
	p	0,276	0,0001	0,0001	0,046	0,854	0,898
DMFT	r	0,021	0,014	0,09	-0,074	-0,012	-0,119
	p	0,837	0,896	0,390	0,477	0,907	0,252

Pearson Korelasyon testi, $p < 0,05$

GDM ve Kontrol gruplarının biyolojik belirteç bulguları değerlendirildiğinde;

Kontrol grubunda IL-1 β değişkeni ile yaş, VKİ, gebelikte alınan kilo, SCD, KAD, DMFT arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4-7).

Kontrol grubunda IL-1 β değişkeni ile Pİ, Gİ, SK arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,257$ $p=0,012$), ($r=0,260$ $p=0,011$), ($r=0,327$ $p=0,001$) (Tablo 4-7).

Kontrol grubunda Resistin değişkeni ile Yaş, VKİ ve Gebelikte Alınan kilo ve DMFT arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p > 0,05$). (Tablo 4-7)

Kontrol grubunda Resistin değişkeni ile Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,275$ $p=0,007$), ($r=0,297$ $p=0,004$), ($r=0,324$ $p=0,001$), ($r=0,347$ $p=0,001$), ($r=0,358$ $p=0,0001$) (Tablo 4-7).

Kontrol grubunda Visfatin değişkeni ile yaş, VKİ, gebelikte alınan kilo ve DMFT arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-7).

Kontrol grubunda Visfatin değişkeni ile Pİ, Gİ, SCD, SK ve KAD arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,334$ $p=0,001$), ($r=0,380$ $p=0,0001$), ($r=0,366$ $p=0,0001$), ($r=0,399$ $p=0,0001$), ($r=0,393$ $p=0,0001$) (Tablo 4-7).

GDM grubunda IL-1 β değişkeni ile yaş, VKİ, gebelikte alınan kilo, Pİ, Gİ, SCD, SK ve DMFT arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-7).

GDM grubunda IL-1 β değişkeni ile KAD arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=0,207$ $p=0,046$) (Tablo 4-7).

GDM grubunda Resistin değişkeni ile yaş, VKİ, gebelikte alınan kilo, Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ve DMFT arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-7).

GDM grubunda Visfatin değişkeni ile VKİ, gebelikte alınan kilo, Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ve DMFT arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-7).

GDM grubunda Visfatin değişkeni ile yaş arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($r=-0,231$ $p=0,025$) (Tablo 4-7).

Tablo 4-8: GDM ve kontrol gruplarının periodontal durumları ve biyolojik parametrelerin bulguları

	Teshis		IL-1 β	Resistin	Visfatin
Kontrol Grubu	Sağlıklı n:10	Ort $\pm$ SS	181,73 $\pm$ 124,94	8,11 $\pm$ 3,85	0,84 $\pm$ 0,34
		Median (IQR)	130,18(101,65-294,79)	9,22(3,88-11,37)	0,78(0,53-1,22)
	LG n:23	Ort $\pm$ SS	291,36 $\pm$ 182,19	21,43 $\pm$ 19,21	0,99 $\pm$ 0,54
		Median (IQR)	331,2(121,05-419,44)	15,39(5,88-39,62)	0,93(0,46-1,53)
	GG n:43	Ort $\pm$ SS	406,89 $\pm$ 205,69	33,73 $\pm$ 34,84	1,47 $\pm$ 0,47
		Median (IQR)	470,95(183,69-564,57)	28,5(14,08-40,42)	1,59(1,31-1,79)
	Evre 1 n:13	Ort $\pm$ SS	301,29 $\pm$ 180,04	41,94 $\pm$ 32,79	1,28 $\pm$ 0,51
		Median (IQR)	273,14(173,58-413,91)	28,57(14,96-74,12)	1,31(0,97-1,72)
	Evre 2 n:5	Ort $\pm$ SS	481,58 $\pm$ 111,35	45,74 $\pm$ 43,84	1,54 $\pm$ 0,58
		Median (IQR)	481,93(370,4-592,6)	35,13(18,98-77,8)	1,72(1,01-1,98)
		p †	0,003	0,001	0,001
GDM Grubu	Sağlıklı n:4	Ort $\pm$ SS	410,1 $\pm$ 126,12	27,32 $\pm$ 37,17	0,91 $\pm$ 0,66
		Median (IQR)	372,05(315,19-543,04)	11,37(5,15-65,44)	0,77(0,36-1,59)
	LG n:12	Ort $\pm$ SS	356,19 $\pm$ 165,58	23,03 $\pm$ 24,95	0,93 $\pm$ 0,61
		Median (IQR)	347,08(255,86-470,61)	14,11(6,26-34,1)	0,83(0,41-1,48)
	GG n:38	Ort $\pm$ SS	452,09 $\pm$ 156,12	34,76 $\pm$ 41,64	0,85 $\pm$ 0,47
		Median (IQR)	475,73(361,66-576,39)	16,92(10,58-40,75)	0,73(0,41-1,14)
	Evre 1 n:29	Ort $\pm$ SS	510,67 $\pm$ 167,15	67,52 $\pm$ 113,07	1,32 $\pm$ 0,53
		Median (IQR)	522,12(451,61-625,9)	38,22(12,74-63,34)	1,49(0,84-1,77)
	Evre 2 n:11	Ort $\pm$ SS	564,29 $\pm$ 148,79	137,44 $\pm$ 177,47	1,22 $\pm$ 0,56
		Median (IQR)	573,18(450,78-679,59)	58,37(23,89-150,11)	1,26(0,74-1,71)
		p †	0,01	0,016	0,01

† Kruskal Wallis Testi, $p<0,05$

Tablo 4-9: GDM ve kontrol gruplarının periodontal durumları ve biyolojik parametrelerin karşılaştırılması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	Kontrol Grubu			GDM Grubu		
	IL-1 β	Resistin	Visfatin	IL-1 β	Resistin	Visfatin
Sağlıklı /LG	0,127	0,085	0,544	0,467	0,999	0,903
Sağlıklı /GG	0,002	0,0001	0,0001	0,416	0,441	0,864
Sağlıklı / Evre 1	0,121	0,002	0,041	0,122	0,295	0,205
Sağlıklı / Evre 2	0,005	0,027	0,027	0,09	0,035	0,296
LG /GG	0,018	0,038	0,001	0,046	0,329	0,750
LG / Evre 1	0,987	0,031	0,134	0,006	0,08	0,08
LG / Evre 2	0,024	0,294	0,067	0,006	0,007	0,218
GG / Evre 1	0,130	0,467	0,229	0,092	0,111	0,001
GG / Evre 2	0,532	0,532	0,736	0,035	0,006	0,037
Evre 1 / Evre 2	0,027	0,805	0,301	0,458	0,065	0,535

$p<0,05$

GDM ve Kontrol gruplarının periodontal durumları ve biyolojik parametrelerin bulguları değerlendirildiğinde;

Kontrol grubunda; Sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 Teşhis gruplarının IL-1 β ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,003$) (Tablo 4-8).

Sağlıklı grubunun IL-1 β ortalamaları GG ve Evre 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,002$, $p=0,005$), LG grubunun IL-1 β ortalamaları GG ve Evre 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,018$, $p=0,024$), Evre 1 grubunun IL-1 β ortalamaları Evre 2 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,027$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-9).

Kontrol grubunda; Sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 Teşhis gruplarının Resistin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$) (Tablo 4-8).

Sağlıklı grubunun Resistin ortalamaları GG, Evre 1 ve Evre 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$, $p=0,002$, $p=0,027$), LG grubunun Resistin ortalamaları GG ve Evre 1 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,038$, $p=0,031$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-9).

Kontrol grubunda Sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 Teşhis gruplarının Visfatin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$) (Tablo 4-8).

Sağlıklı grubunun Visfatin ortalamaları GG, Evre 1 ve Evre 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$, $p=0,041$, $p=0,027$), LG grubunun Visfatin ortalamaları GG grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-9).

GDM grubunda Sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 Teşhis gruplarının IL-1 β ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,01$) (Tablo 4-8).

LG grubunun IL-1 β ortalamaları GG, Evre 1 ve Evre 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,046$, $p=0,006$, $p=0,006$), GG grubunun IL-1 β ortalamaları Evre 2 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,035$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-9).

GDM grubunda Sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 Teşhis gruplarının Resistin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,016$) (Tablo 4-8).

Sağlıklı grubunun Resistin ortalamaları Evre 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,035$), Evre 2 grubunun Resistin ortalamaları LG ve GG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,007$, $p=0,006$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-9).

GDM grubunda Sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 Teşhis gruplarının Visfatin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,01$) (Tablo 4-8).

GG grubunun Visfatin ortalamaları Evre 1 ve Evre 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,001$, $p=0,037$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-9).

5. TARTIŞMA

GDM'li gebelerde doğum sonrası glukoz ve insülin metabolizması normale dönmektedir. Hiperglisemi döneminin sadece gebelik süresince olduğu düşünüldüğünde periodontitis gibi destrüktif bir hastalığın ortaya çıkması için gereken sürenin yeterli olmadığı fikri araştırmacılar tarafından düşünölmeye başlanmıştır. Bu nedenle, bazı araştırmacılar periodontal hastalığın GDM'nin sonucundan ziyade sebebi olabileceğini düşünmektedirler. Periodontal hastalığa bağılı olarak artan lokal inflamatuvar mediyatör seviyesi ile bakteri ve ürünleri, sistemik inflamatuvar yanıtı başlatır ve arttırırlar. Sistemde artmış olan IL-1 ve TNF- α düzeylerinin ise pankreatik beta-hücre yıkımına yol açarak insülin direnci gelişmesine neden olabileceğı söylenmektedir (39).

Gogegeni ve ark. GDM'nin tekil ve çoğul oral patojenlerle artan enfeksiyon ile ilişkili olduğunu söylemiştir. Gebelik sırasında görölen diş eti iltihabının, Porphyromonas gingivalis, Filifactor alocis, Treponema denticola ve bunların kombinasyonları ile şiddetlendiğini, sistemik CRP'de %325 artışa neden olduğunu belirtmişlerdir (55).

Dasanayake ve ark. periodontal hastalık tarafından tetiklenen inflamatuvar mediyatörlerin gebeliğin indüklediğı insülin direncini artırabileceğini ve GDM'de gözlenen glukoz toleransını bozabileceğini belirtmişlerdir (56).

Çalışmalar arasında önemli klinik, metodolojik ve istatistiksel heterojenite bulunmaktadır. Lima ve ark.'nın 2015'te yaptıkları meta-analizde; periodontitis ve GDM arasında pozitif ilişki olduğunu söylemenin pek mümkün olmadığını belirtmişlerdir. Periodontitisin tanımının çalışmaların sonucunu direkt değıştirdiğini ve ortada fikir birliğine varılmış standart bir şablon olmadığı için zorluklar olduğunu belirtmişlerdir (57).

Sağılıklı ve GDM'li gebelerde; vücut sıvısı örnekleri toplamının gönölölük esasına dayanması, kısıtlı bir sürede hastalığın teşhis ve takibinin zorluğu, etik değerler gibi sebeplerden literatürde sınırlı sayıda araştırma vardır. Borgnakke ve ark. periodontal hastalığın; glisemik kontrol, diyabet komplikasyonları, T2DM ve muhtemelen GDM gelişimi üzerindeki önemli yan etkilerini desteklemişlerdir (58). Tartışma kısmında periodontal durum ve GDM ile ilgili az sayıda çalışma olduğu için

benzer fizyoloji ve mekanizmalara sahip obezite ve T2DM ile ilgili çalışmaların sonuçları da değerlendirilmiştir.

5.1. GDM Tanı Yönteminin Tartışması

24-28. gebelik haftalarında yapılmakta olan OGTT tanısısal olarak sağlam olsa da bazı dezavantajları vardır. OGTT klinisyenler ve hastalar için zaman alıcıdır; toplam popülasyona kolayca uygulanamaz, ayrıca yüksek bir yanlış pozitif oranına sahiptir. Belirgin bir şekilde, 24-28. gebelik haftalarında yapılmakta olan OGTT, GDM'nin erken tedavisini kolaylaştırmaz. Bu nedenle fetüs, birinci trimester ve ikinci trimesterin bir bölümünde modifiye edilmemiş bir hiperglisemik ortama maruz kalır. Belirtildiği gibi, GDM tedavileri gebelikte ne kadar erken uygulanırsa sonuçları iyileştirmede etkili olma olasılığı o kadar yüksektir. Bu nedenle ilk trimester taraması erken müdahaleyi kolaylaştırabilir. GDM, gebeliğin geç ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edildiğinde, hastalık büyük olasılıkla iyice yerleşmiştir ve perinatal sonuçlar üzerindeki potansiyel yan etkileri tersine çevirme veya sınırlama olasılığı azalabilir. Günümüzde, erken gebelik döneminde GDM geliştirme riski taşıyan kadınları belirlemek için hiçbir araç mevcut değildir ve bu klinik ihtiyacı karşılamak için yeni yaklaşımlar gerekmektedir. Etkili bir ilk trimester tarama testi bulunursa, klinik olarak gizli fazda (24-28 haftaya kadar) biriken hasar erken müdahale ile önlenabilir (59).

Abariga ve Whitcomb'un 2016 yılında yaptıkları meta-analizde, dahil ettikleri 5724 katılımcı arasındaki 624 GDM vakada, periodontitisin GDM riskini %66 oranında arttırdığını söylemişlerdir. Bu bulguları doğrulamak için sağlam prospektif çalışma dizaynları, standart periodontitis ve GDM tanımlarına acilen ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (60).

Periodontitis ve GDM arasındaki ilişkiyi araştıran son sistematik incelemelerde mevcut kanıtların sınırlı oluşu araştırmacıları yeni biyobelirteçleri incelemeleri gerektiği konusunda arayışlara itmiştir. Bu da farklı popülasyonlarda periodontitis ve GDM'nin standart tanımlarına dayalı yeni prospektif çalışmaların yapılmasının önemini vurgulamaktadır. GDM ve periodontitis arasındaki potansiyel etkileşim, gebelik sırasında periodontal dokulardaki plasental kökenli moleküllerin etkisiyle, artan progesteron aktivitesi, kan damarı proliferasyonu ve vazodilatasyon ile meydana geliyor olabilir. Bu hipotez ile tutarlı olarak, gebelik, artmış DOS hacmi ile ilişkilidir. DOS, diş eti olduğundan, periodontal cepten veya her ikisinden salgılanan enflamatuvar bir

eksüdadır, serum bileşenlerinden oluşur ve lökositler, dökülmüş epitel hücreleri, periodonsiyum hücreleri, bakteriler ve bunların yan ürünleri, bunlardan türetilen enzimler, subgingival biyofilm ve konak tarafından salgılanan inflamatuvar mediatörleri içermektedir (20).

Ayrıca, bazı kanıtlar bazı biyobelirteçlerin GDM'nin sonraki gelişimi için iyi bir negatif tahmin değeri sağladığını gösterse de, çoğu test zayıf pozitif tahmin değerlerinden muzdariptir ve etkisi sınırlıdır (20).

DOS ve serumda analiz edilen biyolojik belirteç seviyelerinin; sistemik hastalık varlığı, gebelik, emzirme, sigara kullanımı, antibakteriyel ve antienflamatuvar ilaç kullanımı gibi çeşitli nedenlerle değişebildiği bilinmektedir. Vücudun genel durumunu etkileyen sistemik hastalıklar, periodontal dokular üzerinde olumsuz etkiye sahip olabilir. Sistemik faktörlerin lokal inflamatuvar yanıtı neden olamayacağı düşünülmektedir, fakat bu faktörler periodontal bakterilere ve ürünlerine verilen bağışıklık yanıtını değiştirerek periodontal hastalığın etiyolojisinde rol oynayabilir. Neyse ki, gebelik ile ilgili ağız sağlığı üzerindeki etkilerin çoğu, iyi bir ağız hijyeni sağlayarak önlenebilmektedir (20).

Chaparro ve ark, GDM'li gebe kadınları, gebeliğin başlangıcından itibaren daha kötü bir periodontal klinik durumla karakterize etmişlerdir. Bu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre KAK, SCD, SK ve periodontal iltihaplı yüzey alanı artmıştır. Plasental faktörler, kan damarı proliferasyonu ve vazodilatasyonunu, ayrıca periodontal dokulara yansıyabilecek progesteron aktivitesini artırır. Gebelik, periodontal dokuların inflamasyon geliştirmeye yatkınlığını artırır ve bu GDM'li hastalarda daha belirgindir. Gebelik sırasında, inflamatuvar duruma bağlı olarak hassasiyet, kızarıklık ve diş eti kanaması gibi çeşitli periodontal klinik değişiklikler vardır (61). Gerçekten de GDM'li kadınların sağlıklı gebe kadınlara göre şiddetli periodontal hastalık geliştirme riski daha yüksektir. Periodontitis ve GDM ilişkisiyle ilgili kanıtlar, yüksek seviyelerde inflamatuvar mediyatörlerin veya periodontopatojenlerin varlığının GDM patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (59).

5.2. Periodontal Hastalık Sınıflandırma Kriterlerinin Tartışması

Chaparro ve arkadaşlarının 314 gebe üzerinde yaptıkları kohort çalışmasında gebelerin %14'ü GDM geliştirmiştir. GDM'li hastaların %4,8'i periodontal olarak

sağlıklı, %4,8'i gingivitis, %7,1'i periodontitis evre I; %33,3'ü periodontitis evre II ve %50 periodontitis evre III ve IV olarak periodontal tanı almıştır. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da tüm klinik parametreler GDM geliştiren gebe kadınlarda daha kötü bulunmuştur (61).

Hong Jiang ve Xu Xiong, dil kısıtlaması olmadan PubMed, Web of Science ve Cochrane Library dahil veritabanlarını tarayarak, Nisan 2015'ten önce tam metin olarak yayınlanan epidemiyolojik çalışmaları derlemişlerdir. Bu sistematik incelemede, orijinal kesitsel, vaka kontrol, kohort çalışmaları ve bir kontrol grubu olan klinik denemeler taranmış, periodontitis ve GDM arasında olumlu bir ilişki bulunamamıştır. “Bu sistematik incelemeden elde edilen sonuçlar periodontitis ile GDM arasında kesin bir ilişkiyi tam olarak desteklemese de, sınırlı sayıda kesitsel ve vaka-kontrol çalışmasından elde edilen çoğu sonuç, periodontitis ve GDM arasında pozitif bir ilişki gösterdiği” diye belirtmişlerdir (62). Yaptığımız ağız içi ölçümlerde dramatik kayıpları olan ileri evrede hastaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda radyolojik olarak ölçüm yapılmasının gebelik açısından sakıncaları düşünüldüğünde ek görüntülemeler alınmadığından Evre 3 ve Evre 4 periodontitis varlığı radyolojik olarak teyit edilmemiştir. Çalışmamızda da GDM grubunun Evre I ve Evre II periodontitis varlığı Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,005$) (Tablo 4-3).

5.3. Demografik Bulguların Tartışması

Araştırmaların çoğu, özellikle ekonomik olarak dezavantajlı toplumlarda yürütülenler, periodontal hastalığın, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi çeşitli olumsuz gebelik sonuçlarının artmış riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak, Avrupa ülkelerinde ve Kanada'da yapılan birkaç çalışmada böyle bir ilişki bulunmamıştır (63).

Çalışma grubumuzun tanımlayıcı sosyodemografik özelliklerini belirlemek için hastaların yaşları, eğitim düzeyleri, aylık gelir miktarları, oral hijyen alışkanlıkları ve diş hekimine gitme sıklıkları kaydedilmiştir. Albandar ve Rams eğitim düzeyi ve maddi geliri daha yüksek olan bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının daha iyi, diş hekimine gitme sıklıklarının daha fazla olduğunu belirtmiştir (64). Çalışmamızda GDM grubunda hiç diş hekimine gitmemiş olanların varlığı Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,016$) (Tablo 4-3). Buradan yola çıkıldığında

sağlıklı gebelerin sağlıklı bir dental duruma sahip olduğu, diş hekimine gitmesini gerektirecek kadar önemli bir şikayeti olmadığı veya GDM hastalarının kötü ağız hijyeni ve ağrı şikayetleri ile diş hekimi müdahalesine ihtiyaç duymuş olduğu düşünülebilir. Ayrıca çalışmamızda eğitim düzeyi ile periodontal hastalığın şiddeti arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,178$) (Tablo 4-1). Ek olarak, GDM grubunun gelir düzeyi $>6000\text{TL}$ varlığı Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş, $<1500\text{TL}$ varlığı Kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p=0,003$) (Tablo 4-1). Bu durum beslenme, sosyal şartlar, sağlık hizmetine kolay ulaşabilme gibi bir çok değişkeni etkilemektedir. Çalışmamız Albandar ve Rams'ın çalışmasındaki maddi geliri daha yüksek bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının daha iyi olduğu sonucunu desteklerken, eğitim düzeyiyle ilgili bir fark bulmamış, diş hekimine gitme sıklığı ile ilgili tam tersi sonuçlar sunmuştur (64).

İleri anne yaşı, GDM dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. Lui ve Zhang, ergenlik döneminde ve özellikle ileri annelik yaşlarında (>40 yaş) anne risklerinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir (65) (66). Çalışmamızda grupların yaş ortalamaları birbirlerine yakındır; kontrol ve GDM gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,098$) (Tablo 4-1).

Literatürde GDM'li anne bebeklerinin doğum ağırlıklarının diyabetik olmayan anne bebeklerinin doğum ağırlıklarından daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi, doğum ağırlıkları arasında fark olmadığını veya diyabetik anne bebeklerinin daha düşük doğum ağırlığına sahip olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. Diyabetik anne bebekleri ile sağlıklı anne bebeklerinin doğum ağırlıklarının karşılaştırıldığı çalışmalarda bu farklılıkların ortaya çıkma sebebi, diyabet kontrolü ile ilgili olabilir. Coustan ve ark. sıkı diyet ile kontrol altında tutulan diyabetik annelerin bebeklerinde diabete bağlı komplikasyonların önlenebileceğini yayımlamışlardır (42). Annelerde diyabet kontrolü iyi sağlandığı takdirde, diyabetik anne bebeklerinin diyabetik olmayan anne bebekleri ile benzer doğum ağırlığına sahip olabileceği görülmüştür. Çalışmamızda; GDM grubunun bebeklerinin normal doğum ağırlığına ($2500-4000$ gr) sahip olanların varlığı Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,02$) (Tablo 4-1). Bunun sebebi, GDM grubundaki çocuk sayısı ve gebelik sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması olabilir ($p=0,001$), ($p=0,016$) (Tablo 4-1). Kontrol grubundaki 49 gebenin çocuğu yoktur ve büyük çoğunluğunun ilk gebeliğidir. Ayrıca çalışmamızda Kontrol ve GDM

gruplarının doğumda bebek kilosu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,335$) (Tablo 4-2). Bu bulgu Coustan'ın sonucunu destekler niteliktedir. Fakat literatürde yapılan çalışmalardaki tutarsızlık sebebiyle bu konuyla ilgili olarak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fogacci ve ark. maternal periodontal hastalığın preterm düşük doğum ağırlıklı bebeklerle ilişkili bir risk faktörü olmadığını bulmuşlardır (67).

Graziani ve ark. periodontitisli sağlıklı bireylerin zayıf bir glisemik kontrole ve daha yüksek diyabet geliştirme riskine sahip olduğunu söylemiştir. Diyabetten etkilenen bireylerde, aynı zamanda periodontitis de görülürse glisemik kontrolün bozulduğu ve diyabetle ilişkili komplikasyonların daha sık olduğu belirtilmiştir (68).

GDM'li olguların büyük bir kısmında doğum sonrası glukoz intoleransı normale dönüyor olsa da yapılan çalışmalar göstermiştir ki, GDM'lilerde ilerleyen yıllarda T2DM gelişme riski anlamlı olarak artmaktadır. Bu durum GDM'nin dikkat edilmesi gereken bir konu olduğunu bizlere göstermektedir. Gebe kadınlarda görülme sıklığı %4-10 olan GDM; preeklampsi, erken doğum, makrozomi gibi anne ve bebek morbidite risklerini önemli ölçüde artırır ve ayrıca ileri yaşlarda diyabet geliştirme riski ile ilişkilidir. Kumar ve ark. 584 gebe üzerinde yaptıkları ölçümlerde; 184 gebede (%31,5) gingivitis ve 148 gebede (%25,3) periodontitis teşhis etmişlerdir. 332 gebede (%56,8) periodontal hastalık görülen bu çalışmada, periodontal hastalığın GDM ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu ve bu ilişki nedeniyle preeklampsi gelişme riskinin arttığını söylemişlerdir (69).

Kim ve ark. GDM'li bireylerde 10 yıl geçtikten sonra T2DM gelişme riskinin %35-60 arasında olduğunu söylemektedirler (70). Chaparro ve ark. bu oranı %7-10 arasında gözlemlemişlerdir (59). Lima ve ark. başlangıçta periodontal muayenesi yapılan 49 GDM gebenin; üç yıl sonra çağırıldıklarında, T2DM insidansını %18,4 ve periodontitis insidansını %10,2 bulmuşlardır (71). GDM'li bireylerin hayat kalitesinde değişiklik ve düzenli kontroller ile T2DM gelişme riski önlenebilmekte ya da geciktirilebilmektedir. Önceki gebeliklerinde GDM tanısı konmuş olanlar için GDM bilinen bir risk faktörü olarak bilinmektedir (72). Çalışmamızda da GDM grubunun önceki gebelikte GDM öyküsü varlığı Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 4-1). Bu sonuç mevcut çalışmaları desteklemektedir.

GDM için diğerk bir risk faktörü de maternal obezitenin artmasıdır. VKİ'nin artması ile GDM görölmesi arasında güçlü bir korelasyon varlığından söz edilmektedir (73). VKİ normal olanlara oranla obez olanlarda insülin direnci görölme olasılığı daha yüksektir. Obez olan gebelerdeki artan insülin salınımına karşı gelişen insülin direncinin tolere edilmemesi sonucunda GDM görölmemektedir (74). Çalışmamızda GDM grubunun VKİ ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$) (Tablo 4-1). Bu sonuç da mevcut çalışmaları destekler niteliktedir.

Obezite ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak adipoz doku kaynaklı sitokinler anahtar bir role sahip olabilir. Vücut yağ oranının arttığı obezite gibi, gebelikte de benzer mekanizmalar söz konusudur. Çetiner ve ark, toplam DOS, visfatin ve IL-6 miktarlarının, obez bireylerde obez olmayan kontrollere göre ve periodontitisli bireylerde sağlıklı periodontal kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, obezite ve periodontitisin, birbirinden bağımsız olarak veya birlikte, DOS'taki proinflatuar adipositokin seviyelerini değiştirebileceğini göstermektedir (75).

5.4. Klinik Ölçüm Verilerinin Tartışması

Gebelik bir neden değil, önceden var olan periodontal hastalık için modifiye edici bir faktördür ve klinik periodontal bulgular, gebeliğin artan evresi ile kötüleşebilir. Gebelik döneminde yeni gelişen periodontal cepler doğumdan sonra iyileşir (76). Xie ve ark. doğumdan sonra SK olan bölgelerin sayısının ve yüzdesinin, ortalama SCD ve KAD'ın azaldığını, periodontitis prevalansının %66,7'den %33,3'e düştüğünü söylemişlerdir (77). Xiong ve ark. inceledikleri vaka kontrol çalışmalarında GDM'li kadınların en az bir SK'lı bölgeye sahip olma olasılıklarını ve ortalama SCD değerlerini sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır (78). Özçaka ve ark. çalışmalarında, GDM grubunda GDM olmayan kontrollere 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 (76).

Mittas ve ark. GDM'li kadınların, sağlıklı hamile kadınlara göre daha yüksek ortalama Pİ ve Gİ değerlerine sahip olduğunu söylemişlerdir. Diş eti iltihabının GDM'li

gebelerde sağlıklı gebelere kıyasla daha yaygın olduğu gösterilirken, plak birikiminin diş eti iltihabının ana nedeni olduğu vurgulanmıştır (79).

Fogacci ve ark. ise 21 ila 34 yaşları arasında ve 28-32 haftalık 287 gebede yaptıkları ölçümlerde SK, Pİ, Gİ, SCD, KAD gibi periodontal klinik parametrelerin olumsuz gebelik sonuçları ile anlamlı ilişkisi bulunmadığını söylemişlerdir (67).

Çalışmamızda GDM grubunun Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4-4). Bu sonuç literatürü destekler niteliktedir.

Toplum genelinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda; SCD ölçümleri, bazı nedenlerle periodontal hastalıkların boyutu ve ciddiyetinin değerlendirilmesi için sınırlı değere sahiptir. Belirli bir diş bölgesinde sondalama derinliğindeki bir artış, o bölgedeki ataşman kaybı ile ilişkili olabilir veya olmayabilir. Belirli bir sahadaki SCD, değişebilir bir ölçüdür. Yaşlanma ile artan diş eti çekilmesi nedeniyle SCD’de bir azalma olması sıklıkla gözlemlenir ve mutlaka iyileşmiş bir periodontal durumun göstergesi değildir. SCD, bir kişinin yaşamı boyunca biriken periodontal doku tahribatının doğru bir ölçümünü, KAD değerlendirmeleri kadar güvenilir bir şekilde sağlamamaktadır (64). Bu yüzden SK, Pİ, Gİ gibi ek indeksler ile elde edilen verilerle yorumlanmalıdır.

Literatür tarandığında, DOS mediyatör düzeylerinin veri sunumu da yayınlar arasında farklılık göstermektedir. Periodontal koşulların değerlendirilmesi ile ilgili olarak, çalışmaların çoğunda tüm ağız sondalama ölçümlerine dayanan yeterli tanı yöntemleri uygulanması gerekirken; bazı çalışmalarda Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) veya sadece Ramfjord indeks dişleri gibi kısmi ağız kayıtları incelenmiştir (80). Çalışmamızda mevcut her dişin ölçümleri yapılmış, tüm ağız skorları elde edilmiştir. Bu nedenle, çalışmamızın sonuçlarının gelecek çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

5.5. Diş Eti Oluğu Sıvısında IL-1 β Düzeylerine Ait Bulguların Tartışması

Periodontal hastalık patogenezinde IL-1 β ’nın rolü, periodontitis hastalarının diş eti dokusu ve DOS’unda IL-1 β varlığı ile saptanmıştır. Fujita ve ark. periodontitisli bireylerin IL-1 β miktarlarının sağlıklı ve gingivitisli bireylerden istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu söylemişlerdir (81). Honig ve arkadaşları,

sağlıksız diş eti dokusunda yoğun miktarda IL-1 β varlığı bildirirken, sağlıklı dokuda bu sitokinin var olmadığını göstermişlerdir (82).

IL-1 β 24 ila 35 haftalık gebelik arasında değişmeden aynı seviyede kalmaktadır. Gebeliğin sonlarında, IL-1 α ve β konsantrasyonları, doğum eyleminin başlamasından 4 ila 14 gün önce pik yapmaktadır (83). Gingival inflamasyon veya GDM varlığının artan IL-1 β seviyesiyle ilgisi düşünülebilir. IL-1 β gen ekspresyonundaki polimorfizm, aynı hastalık kategorisindeki farklı bireyler arasındaki farklı yanıtların başka bir nedeni olabilir (84).

Toker ve ark. yaptıkları çalışmada, DOS IL-1 β düzeylerinin derin ceplerde sıg ceplere göre daha yüksek olduğunu ve IL-1 β düzeylerinin periodontal cerrahi sonrasında 6. haftada istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını söylemişlerdir (85). Ebersole ve ark. makak maymunları üzerinde yaptıkları çalışmada; periodontitisli bölgelerden alınan biyopsilerde, sağlıklı diş eti ile karşılaştırıldığında IL-1 β varlığının arttığını göstermişlerdir (86).

DOS, serum ve tükürükte IL-1 β seviyesinin araştırıldığı çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Konopka ve ark. erken doğum/düşük doğum ağırlıklı 84 kadın ve 44 kadın kontrol ile yaptıkları çalışmada, test grubunda önemli ölçüde daha yüksek periodontitis sıklığı gözlemlemişlerdir. Test grubundaki tüm kadınlarda, DOS'ta önemli ölçüde daha yüksek IL-1 β seviyeleri bulunmuştur (87).

Çalışmamızda GDM grubunun IL-1 β ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 4-5). GDM grubunda IL-1 β değişkeni ile Pİ, Gİ, SCD ve SK arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiş olup, KAD arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir (Tablo 4-7). Kontrol grubunda ise IL-1 β değişkeni ile Pİ, Gİ, SK arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiş, SCD ve KAD arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 4-7). Bu durum IL-1 β 'nın gebeliğin bu döneminde sabit oluşu veya IL-1 β gen ekspresyonundaki polimorfizm sebebiyle farklılık göstermiş olabilir.

Kontrol grubunda periodontal olarak sağlıklı grubunun IL-1 β ortalamaları diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Periodontal hastalık şiddeti arttıkça ölçülen IL-1 β seviyeleri artmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgular literatürle uyum göstermektedir.

Benzer şekilde GDM grubunda da artan periodontal hastalık seviyesi ile IL-1 β ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 Teşhis gruplarının IL-1 β ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bu durum; IL-1 β 'nın, inflamasyon ve bağışıklıkta önemli rolü olması ile, iltihabi değişikliklere ve doku hasarına katkıda bulunması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda GDM grubunun IL-1 β seviyeleri kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve aynı şekilde periodontal hastalığı daha şiddetli olanlarda da literatürü destekleyecek şekilde yüksek bulunmuştur.

5.6. Diş Eti Oluğu Sıvısında Visfatin Düzeylerine Ait Bulguların Tartışması

Visfatin "VISceral FAT" şeklinde adlandırılmıştır. Genel olarak visceral yağ dokusunda üretilmesine rağmen, izole edilmiş subkutan yağ dokusunda da tespit edilmiştir. Ayrıca iskelet kası, karaciğer, kemik iliği ve lenfositlerde de bulunabilir (88).

İnsanlarda plazma visfatin düzeyleri obezite, visseral yağ kitlesi, T2DM ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmektedir (89). Normal kilolu gebe kadınlarda visfatin zirve seviyelerine 19-26. haftalar veya 26-34. haftalar arasında çıkmaktadır (90).

Visfatin ve GDM arasındaki ilişki konusunda fikir birliği yoktur. Bununla birlikte patolojik durumlarda plazma visfatin düzeylerine ilişkin çalışmaların sonuçları arasında genel olarak bir tutarsızlık söz konusudur; bazı çalışmalarda seviyelerin artmış olduğu görülmüş (90) (91), bazı çalışmalarda visfatin düzeylerinin sağlıklı gönüllülerden farklı olmadığı ya da daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (89) (92) (93).

Artan yağ dokusu ile visfatin seviyesinin artmasının periodontal harabiyete sebep olup olmadığı veya periodontal olarak kötü durumdaki hastalarda daha yıkıcı etki yapıp yapmadığı araştırmacıların merak ettiği sorulardandır. OGTT uygulanan normal gebeler ve diyabetik gebelerde visfatin düzeyleri karşılaştırılmış ve her iki grupta görülen visfatin artışının diyabetik gebelerde daha düşük düzeyde olduğu rapor edilmiştir. Sağlıklı gebelerde artan visfatin düzeyi; dolaşımdaki glukoz, yağ ve insülin direnci ile korelasyon gösterir. Diyabetik gebelerde ise artan visfatin, kan glukoz düzeyi ve insülin arasındaki düzenli bir ilişki bulunmamaktadır. Bu fenomen, GDM'li hastalarda kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesindeki işlev bozukluğuyla ilişkilendirilebilir (94).

Obez insanların, gebelerin ve DM hastalarının serum visfatini artırır. Visfatin, iç organlarda yağ artışı ve insülin direnci ile ilişkilidir. Normal gebelikte plasenta insüline dirençli hormonlar salgıladığından fizyolojik insüline dirençli bir durum sergiler. Bu nedenle gebelikte visfatin seviyeleri daha yüksektir. GDM hastalarında, disfonksiyonel glukoz metabolizmaları nedeniyle bu tür visfatin artışı sağlıklı gebelere göre daha düşüktür. Bu nedenle, diyabetik hastalarda glukoz seviyeleri artarken visfatin fonksiyonu azalmaktadır (94).

Zhang ve arkadaşları yayınladıkları meta analizde dahil edilme kriterlerini karşılayan 24 makalede yayınlanan 26 çalışmayı incelemişlerdir. 2305 katılımcının (GDM'li 1033, ortalama yaş 31.39 ile 1272 kontrol, ortalama yaş 29.99 yıl) dahil edildiği meta-analizde; 12 çalışmada GDM grubunda, 4 çalışmada ise sağlıklı gebeler arasında dolaşımdaki visfatin seviyesi daha yüksek bildirilmiştir. 10 çalışmada (9 makaleden) GDM'li kadınlar ve kontroller arasında dolaşımdaki visfatin seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (95).

Aktürk ve arkadaşları gebeliğin son döneminde GDM grubu ile normal glukoz toleranslı kontrol grubu arasındaki, visfatin ve kan lipidi arasındaki ilişkiyi karşılaştırmışlardır. GDM'li gebelerde normal glukoz toleranslı olanlara kıyasla plazma visfatin düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır (96).

Periodontitisli T2DM'li bireylerde hem serum hem de DOS'ta ortalama visfatin konsantrasyonu artmıştır. Hem serumda hem de DOS'ta visfatinin tüm periodontal parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (48).

Chen ve ark. T2DM patogeneğinde visfatinin rol oynayabileceğini söylemektedirler (97). Chen ve ark, T2DM hastalarında daha yüksek serum visfatin seviyeleri bulmuşlardır. Chan ve arkadaşları ise, GDM grubunun plazma visfatin seviyelerini sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulmuşlardır (92). Chen'in çalışması ile Chan'ın çalışması arasındaki tutarsızlığın bir açıklaması olarak visfatinin, gerçekten salgılanmak yerine, liziz sırasında yağ hücrelerinden salındığı öne sürülmüştür (92).

Bir çalışmada, yerleşmiş T2DM olan deneklerin, yeni teşhis edilmiş T2DM deneklerle karşılaştırıldığında visfatin seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (98).

Mishra ve ark. kontrollü T2DM olan veya olmayan, periodontal olarak sağlıklı deneklerde ve periodontitisli olgularda visfatin seviyelerindeki değişiklikleri karşılaştırmayı amaçladıkları çalışmalarında; cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında bile; visfatin seviyeleri, hem periodontal hastalığı hem de diyabeti olan kişilerde en yüksek bulunmuştur (88).

T2DM ve periodontal hastalığın iki yönlü ilişkisi anlaşıldığından beri bu adipositokin, bu ilişkinin patogenezi anlamamıza katkıda bulunmaktadır. Ayrıca klinisyenin daha iyi bir diyabetik kontrol için periodonsiyumun inflamasyonunu kontrol altında tutmanın önemini anlamasına yardımcı olmaktadır (88).

Saljoughi ve ark, periodontitisli ve polikistik over sendromlu hastalarda DOS visfatin seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemiş; hem polikistik over sendromunun hem de ileri periodontitisin DOS'taki visfatin seviyeleri üzerinde önemli etkisi olduğunu göstermişlerdir (99).

Bahammam ve Attia'nın yaptıkları çalışma, periodontiti olan diyabetik hastalarda artmış IL-6, TNF- α ve visfatin seviyeleri göstermiştir (100). Pradeep ve ark. 40 kişiyle yaptıkları çalışmada, hastaları periodontal olarak sağlıklı, gingivitis ve periodontitis diye gruplara ayırmışlardır. Çalışmada, DOS ve serum örneklerinde visfatin varlığını belirlemek ve varsa bunların ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır. Gingivitis grubunda, DOS ile serum visfatin konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. DOS visfatin konsantrasyonları ile SCD arasındaki korelasyon sağlıklı grupta zayıf ve negatif bulunmuştur, ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir. DOS visfatin konsantrasyonları ile Gİ arasındaki korelasyon, gingivitis grubunda negatif ancak çok zayıf bulunmuştur. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildir. DOS visfatin konsantrasyonları ile SCD arasındaki korelasyon da çok zayıftır ancak gingivitis grubunda pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Periodontitis grubunda, DOS ile Gİ arasındaki korelasyon zayıftır ancak pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Benzer şekilde, DOS visfatin konsantrasyonları ile SCD ve ayrıca DOS ve KAD arasındaki korelasyonların zayıf olduğu ancak pozitif olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (101).

Mohamed ve ark, SCD ve DOS'taki visfatin seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişler ve visfatinin hastalıklı bölgelerin sayısını önemli ölçüde artırdığını tespit etmişlerdir (102). Türer ve ark (2015) DOS ve serum visfatin

düzeylerinin periodontitisli hastalarda, gingivitis olanlara ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (103).

Sağlıklı periodonsiyumda ve periodontitiste visfatin seviyelerinde gözlenen geniş aralık, hastalık aktivitesindeki ve DOS akışındaki farklılıklardan; ayrıca sulkus içine göç eden PMNL sayısındaki varyasyonlardan kaynaklanabilir. Hastalıklı bölgelerin olmadığı sağlıklı bireylerdeki visfatin seviyeleri, hastalıklı alanların çoğunun muhtemelen stabil olmasından veya sağlıklı bölgelerin halihazırda ataşman kaybına uğruyor olmasından kaynaklanıyor olabilir (48).

Çalışmamızda GDM grubunun visfatin ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 4-5). Kontrol grubunda visfatin değişkeni ile Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ortalamaları arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmesi artan periodontal hastalık ile ilişkilendirilebilir (Tablo 4-7). GDM grubunda visfatin değişkeni ile Pİ, Gİ, SCD, SK ve KAD arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiş olması GDM'li hastalarda kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesindeki işlev bozukluğuyla ilgili olabilir.

Kontrol grubunda periodontal olarak sağlıklı grubunun visfatin ortalamaları diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Periodontal hastalık şiddeti arttıkça, ölçülen visfatin seviyeleri de artmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır. Artan inflamasyon, periodontal dokularda yüksek visfatin ekspresyonuna yol açmaktadır. Yükselen visfatin monositlerinde TNF- α ve IL-6'yı indükleyerek periodontal hastalığı daha da şiddetlendirmektedir. Bu bulgular literatürle uyum göstermektedir.

GDM grubunda GG grubunun visfatin ortalamaları Evre 1 ve Evre 2 gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4-9). Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızın sonuçları literatürle örtüşse de, bazı açılardan tutarsızlıklar bulunmaktadır; bu sebeple visfatin ve GDM ilişkisi ile ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

5.7. Diş Eti Oluğu Sırasında Resistin Düzeylerine Ait Bulguların Tartışması

Gebelikte resistinin rolü ve neden arttığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Plasentadan resistin sentezinin ilerleyen gebelikle birlikte plasenta miktarının artmasıyla

ilgisi olabileceği düşünülmüştür (104). Bu konuda literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Palik (105), Chen (106), Cortelazzi (107) ve Kuzmicki (108) insülin direnci ile resistin düzeyini karşılaştırdıkları çalışmalarında GDM'li gebelerde serum resistin düzeylerini anlamlı derecede yüksek bildirirken; Akdeniz (109), Lappas (110) ve Lain (111) yaptıkları çalışmalarda GDM ve normal gebelikte resistin düzeyleri arasında fark bildirmemiştir.

Skvarca ve ark. gebelerde çeşitli insülin resistansı düzeylerinde adipositokinleri araştırmıştır. GDM olan gebelerde VKİ daha yüksek saptanmış, serum resistin ve visfatin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sitokinlerin konsantrasyonlarının insülin direnci oluşturmak için yeterli düzeyde bulunmadığı ifade edilmiştir (112). Bu düşünceden yola çıkarak gerek konsantrasyonların miktarının gerek gebeliğin süresinin, gingivitis veya periodontitis oluşturmak için yeterli olmayacağı söylenmiştir.

Duffles ve ark. tükürük ve DOS adipokin seviyeleri ve obezite arasındaki ilişkiyi inceledikleri meta-analizde; 5 çalışmada tükürükteki resistin düzeylerini değerlendirmiş, obezitesi olan ve olmayan bireyler arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bir çalışmada, obezitesi olan bireylerde artan seviyeler gösterilmiştir. DOS ile ilgili olarak, iki çalışmada, gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. Tersine, başka bir çalışmada obezite hastalarında, obez olmayan bireylere kıyasla önemli ölçüde azalmış resistin seviyeleri bulunmuştur. Başka bir çalışmada, resistin seviyeleri ile VKİ arasında, obeziteye sahip bireylerin DOS'unda bu adipokin seviyelerinin arttığını gösteren pozitif ancak zayıf bir korelasyon gösterilmiştir (113).

Doğusal ve ark. gingivitis olan obez çocukların DOS ve tükürüklerinde resistin ve TNF- α düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada çocuklarda gingivitis varlığında DOS ile tükürük resistin ve TNF- α seviyeleri ile obezitenin ilişkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (114).

Akram ve ark. periodontitis olan ve periodontitis olmayan kişiler arasındaki serum ve DOS resistin seviyelerini belirlemek ve periodontitis içindeki resistinin rolünü değerlendirmek amacıyla 10 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz yayınlamışlardır. 9 çalışma, periodontitis ve periodontal olarak sağlıklı bireyler arasındaki resistin düzeylerini karşılaştırmış ve periodontitis hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek ortalama serum ve DOS resistin düzeyleri bildirmiştir. 2 çalışma, periodontitis

ve DM’li periodontitis arasında DOS ve serumda benzer resistin seviyeleri göstermiştir. Obez denekleri içeren 3 çalışmada; periodontitisli obez denekler ve periodontitisli denekler arasında benzer serum ve DOS resistin seviyeleri gösterilmiştir (115).

Suresh ve ark periodontitisli obez deneklerin, sağlıklı periodonsiyumlu obez deneklere kıyasla daha fazla DOS resistin seviyesine sahip olduklarını göstermiştir (53).

Rode ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; periodontal olarak sağlıklı, periodontitis ve T2DM olan periodontitis hastalarında, -420 ve +299 bölgelerdeki resistin geninin (RETN) tek nükleotid polimorfizminin (SNP) serum ve DOS resistin seviyeleri ile ilişkili olup olmadığını araştırmışlardır. ELISA kullanılarak resistin düzeylerini analiz etmek için 60 hastanın tamamından serum ve DOS örnekleri alınmış; klinik parametreler başlangıçta ve kök yüzey düzleştirmesinden (SRP) 3 ay sonra değerlendirilmiştir. -420 ve +299 gibi RETN polimorfizminin en sık bulunan lokusların varlığında, DOS ve serumun resistin düzeylerinin neredeyse her zaman yükseldiği ve T2DM ile veya T2DM olmayan periodontitiste cerrahi olmayan kapsamlı bir 3 aylık periodontal tedaviden sonra azaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu polimorfizm, bağışıklığı zayıflamış hastalarda inflamatuvar yükün artmasının tek nedeni olmayabilir, ancak sonuç için kesinlikle önemli bir faktördür. Bu nedenle, resistin SNP’leri DM ve obezite hastalarında tespit edilirse, erken aşamada bir terapötik protokolün oluşturulmasına yardımcı olacak ve böylece hastaların periodontitise yatkın hale gelmesini önleyecektir (116). Birçok belirtecin, benzer yaklaşım ile hastalıkların önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için kullanılabilmesi düşünülmektedir.

Çalışmamızda, Kontrol ve GDM gruplarının resistin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemesi, gebeliklerinin benzer döneminde olan katılımcılar açısından tutarlıdır denilebilir. Kontrol grubunda resistin değişkeni ile Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ortalamaları arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenirse de GDM grubunda gözlenmemiştir (Tablo 4-7). Bunun nedeni GDM grubunda, resistinin glikoz toleransını ve insülin etkisini bozması olabilir. Literatürde de benzer ihtilaflar bulunduğu göz önüne alındığında ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Kontrol grubunda periodontal olarak sağlıklı grubunun resistin ortalamaları diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Periodontal

hastalık şiddeti arttıkça ölçülen resistin seviyeleri artmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgular literatürle benzerlik göstermektedir.

GDM grubunda periodontal olarak sağlıklı grubunun resistin ortalamaları Evre 2 grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş, Evre 2 grubunun resistin ortalamaları LG ve GG gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamıza benzer şekilde Akram ve ark. da periodontitis hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla yüksek DOS veya serum resistin seviyeleri bulmuşlardır. Diyabet, obezite veya romatoid artrit gibi sistemik inflamatuvar bozukluklarıyla birlikte periodontitisi olan hastaların resistin seviyeleri, sadece periodontitisi olan hastalardan farklı değildir (115).

İlerideki çalışmalarda kullanılacak biyobelirteçlerin seçimi çok önem taşımaktadır. GDM ve periodontal hastalıkta anlamlı şekilde değişen biyobelirteçler; erken tanı ile olası hastalığın yıkım yapmadan tespit ve tedavisi imkanı sağlayacaktır.

Bi ve ark. gebelik sırasında yapılan periodontal tedavinin, perinatal mortalite riskinde önemli bir azalma sağladığını, preterm doğum riskini azalttığını ve doğum ağırlığını önemli ölçüde arttırdığını belirtmişlerdir (117). Gebelik sırasında yapılacak tedavilerle periodontal hastalık ve GDM'nin anne ile bebeğe olası negatif etkileri böylece azaltılabilir.

Bu çalışma, GDM teşhisinin zor ve zahmetli olması, toplumda ve medya araçlarında artan OGTT karışıklığı, hastaların takip ve gönüllülük konusunda çalışmacılara yardımcı olmak istememesi gibi sebeplere rağmen büyük özveriler ile hazırlanmıştır. DOS'ta IL-1 β gibi periodontal hastalık belirteçlerinin ve yağ dokusunun artmasıyla vücutta artan adipokinlerin araştırıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Daha yüksek katılım oranları ve daha farklı biyolojik belirteçler ile GDM ve periodontal sağlık arasındaki ilişkinin incelenmesine ihtiyaç vardır. Tükürük izolasyonu ve örnek elde etme kolaylığı açısından tercih edilen anterior bölgeye ek olarak, periodontal olarak sağlıklı ve sağlıklı olmayan farklı bölgelerden çok sayıda DOS örneği alınarak çalışmalar yapılabilir. Gebelerin ve bebeklerinin sağlığını dolayısı ile toplum sağlığını etkileyen bu konuda farkındalığını yükseltmek için geniş kitlelere eğitim verilmesi önemlidir. İlerleyen dönemde T2DM oluşma ihtimali ortadan kaldırılarak; artan yaşam kalitesi ve azalan sağlık hizmeti ihtiyacı sonucu, ülke ekonomisine katkı sağlanacaktır.

Bu sonuçlar doğrultusunda GDM ve periodontal hastalık fizyolojisinde benzer biyobelirteçlerin bu hastalıkların teşhisi ve tedavisinde önemli rol oynadığı görülmüş olup, daha farklı parametreler ile aralarındaki ilişkilerin inceleneceği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇLAR

GDM’li gebeler sosyoekonomik ve sosyokültürel olarak daha kısıtlı, hem çevresel hem genetik olarak farklı bir profil sergilemektedir. Sağlık davranışı ve hijyen şartları düşünüldüğünde yeterli seviyede olmadıkları zaman periodontal hastalıklara yatkınlık gözlenmektedir. GDM tanısı alan gebelerde periodontal hastalık parametrelerinin de paralel olduğu göz önüne alındığında, GDM’nin periodontal hastalık için bir risk faktörü olduğu söylenebilir.

GDM’li gebelerin boy ortalamaları anlamlı derecede düşük bulunurken, kilo ve VKİ ortalamaları anlamlı derecede yüksektir. Hane gelir düzeyinin düşük olması, fazla çocuk sayısı, artan gebelik sayısı ve önceki gebelikte GDM öyküsü varlığı GDM hastalığı için önemli faktörlerdir.

GDM’li gebelerde düzensiz diş fırçalama, karyojenik sebeple diş kaybı, diş etinde kızarıklık, şişlik, ödem ve diş gıcırdatma varlığı; gebelik döneminde ve sonrasında hastalarda dental ve periodontal hastalıkların görüleceğini, ilerleyen dönemde girişimsel tedavilere ihtiyaç duyulacağını göstermektedir.

Yapılan klinik ölçümlerde sağlıklı gebelere göre Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ortalamalarının GDM’li gebelerde daha yüksek olması, GDM’li gebelerde periodontal durumun daha kötü olduğunu göstermektedir.

GDM’li gebelerin IL-1 β ortalamaları sağlıklı gebelerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. GDM’li gebelerde IL-1 β değişkeni ile KAD arasında, sağlıklı gebelerde ise Pİ, Gİ, SK arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Sağlıklı gebelerde, periodontal olarak sağlıklı grubun IL-1 β ortalamaları; periodontal hastalığa sahip gebelerden düşük bulunmuştur. GDM’li gebelerde, LG grubunun IL-1 β ortalamaları; diğer gruplardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

GDM’li hastaların visfatin ortalamaları sağlıklı gebelerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sağlıklı gebelerde visfatin değişkeni ile Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ortalamaları arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmişken; GDM’li gebelerde anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Sağlıklı gebelerde periodontal olarak sağlıklı olan grubun visfatin ortalamaları diğer

gruplardan düşük bulunmuştur. GDM'li gebelerde GG grubunun visfatin ortalamaları diğer gruplardan düşük bulunmuştur.

Sağlıklı gebeler ve GDM'li gebelerin resistin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sağlıklı gebelerde resistin değişkeni ile Pİ, Gİ, SCD, SK, KAD ortalamaları arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmişken; GDM'li gebelerde anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Sağlıklı gebelerde periodontal olarak sağlıklı grubun resistin ortalamaları, diğer gruplardan düşük bulunmuştur. GDM grubunda, Evre 2 teşhis grubunun resistin ortalamaları; diğer gruplardan yüksek bulunmuştur.

Sebebi daha çok davranışsal olan GDM gibi önlenabilir bir sistemik durumun daha kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesi, birey ve toplum sağlığı için son derece önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 2004 Jan; 27(suppl 1): s5-s10
- 2- Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Shapira L, Tatakis DN, Teughels W, Trombelli L, Walter C, Wimmer G, Xenoudi P, Yoshie H. 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 Jun;89 Suppl 1:S74-S84. doi: 10.1002/JPER.17-0719. PMID: 29926944.
- 3- Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. J Periodontol. 2018 Jun;89 Suppl 1:S9-S16. doi: 10.1002/JPER.16-0517. PMID: 29926938.
- 4- Huttner EA, Machado DC, de Oliveira RB, Antunes AG, Hebling E. Effects of human aging on periodontal tissues. Spec Care Dentist. 2009 Jul-Aug;29(4):149-55. doi: 10.1111/j.1754-4505.2009.00082.x. PMID: 19573041.
- 5- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Nat Rev Dis Primers. 2017 Jun 22;3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38. PMID: 28805207.
- 6- Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. 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 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PMID: 29926951.
- 7- Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. J Clin Periodontol. 2018 Jun;45 Suppl 20:S17-S27. doi: 10.1111/jcpe.12937. PMID: 29926503.

- 8- 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 Jun;45 Suppl 20:S149-S161. doi: 10.1111/jcpe.12945. Erratum in: *J Clin Periodontol.* 2019 Jul;46(7):787. PMID: 29926495.
- 9- Lalla E, Papapanou PN, Modifying Factors içinde Lang NP, Lindhe J, *Clinical periodontology and implant dentistry*, Wiley-Blackwell, Sixth edition, 2015; sf 270-280
- 10- Lourenço TG, Heller D, Silva-Boghossian CM, Cotton SL, Paster BJ, Colombo AP. Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients. *J Clin Periodontol.* 2014 Nov;41(11):1027-36. doi: 10.1111/jcpe.12302. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25139407; PMCID: PMC4213353.
- 11- Christersson LA, Albin B, Zambon JJ, et al.: Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. *J Periodontol.* 58:529-539
- 12- Preshaw MP, *Periodontal Pathogenesis içinde Newman MG, Takei HH ve Carranza FA (Ed.). Carranza's Clinical Periodontology.* (12. ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Company; 79-82
- 13- Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 1976 Mar;34(3):235-49. PMID: 765622.
- 14- Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Probst L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1991 Aug;18(7):548-54. doi: 10.1111/j.1600-051x.1991.tb00088.x. PMID: 1894750.
- 15- Lee HJ, Kang IK, Chung CP, Choi SM. The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1995 Nov;22(11):885-90. doi: 10.1111/j.1600-051x.1995.tb01788.x. PMID: 8550866.
- 16- Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000.* 1997 Jun;14:33-53. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00191.x. PMID: 9567965.

- 17- Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol* 2000. 2016 Feb;70(1):53-64. doi: 10.1111/prd.12107. PMID: 26662482; PMCID: PMC4911175.
- 18- Wassall RR, Preshaw PM. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol* 2000. 2016 Feb;70(1):65-79. doi: 10.1111/prd.12109. PMID: 26662483.
- 19- Orban JE, Stallard RE. Gingival crevicular fluid: a reliable predictor of gingival health? *J Periodontol*. 1969 Apr;40(4):231-5. doi: 10.1902/jop.1969.40.4.231. PMID: 5253991.
- 20- Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand*. 2002 Oct;60(5):257-64. doi: 10.1080/00016350260248210. PMID: 12418714.
- 21- Lapp CA, Thomas ME, Lewis JB. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 1995 Apr;66(4):279-84. doi: 10.1902/jop.1995.66.4.279. PMID: 7782982.
- 22- LOE H, SILNESS J. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY. *Acta Odontol Scand*. 1963 Dec;21:533-51. doi: 10.3109/00016356309011240. PMID: 14121956.
- 23- ZISKIN DE, NESSE GJ. Pregnancy gingivitis; history, classification, etiology. *Am J Orthod Oral Surg*. 1946 Jun;32:390-432. doi: 10.1016/0096-6347(46)90140-8. PMID: 20985664.
- 24- MAIER AW, ORBAN B. Gingivitis in pregnancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1949 Mar;2(3):334-73. doi: 10.1016/0030-4220(49)90365-5. PMID: 18112170.
- 25- Barriga C, Rodriguez AB, Ortega E. Increased phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994 Oct;57(1):43-6. doi: 10.1016/0028-2243(94)90109-0. PMID: 7821502.
- 26- Castilla JA, Rueda R, Vargas ML, González-Gómez F, García-Olivares E. Decreased levels of circulating CD4+ T lymphocytes during normal human pregnancy. *J Reprod Immunol*. 1989 May;15(2):103-11. doi: 10.1016/0165-0378(89)90030-2. PMID: 2570147.

- 27- Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1994;5(1):27-53. doi: 10.1177/10454411940050010201. PMID: 7999949.
- 28- ElAttar TM. Prostaglandin E2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins*. 1976 Feb;11(2):331-41. doi: 10.1016/0090-6980(76)90155-6. PMID: 1265296.
- 29- Ojanotko-Harri AO, Harri MP, Hurttia HM, Sewón LA. Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma. *J Clin Periodontol*. 1991 Apr;18(4):262-6. doi: 10.1111/j.1600-051x.1991.tb00425.x. PMID: 1856307.
- 30- Ojanotko-Harri A. Metabolism of progesterone by healthy and inflamed human gingiva in vitro. *J Steroid Biochem*. 1985 Dec;23(6A):1031-5. doi: 10.1016/0022-4731(85)90063-9. PMID: 4094411.
- 31- Ojanotko-Harri A, Forssell H, Laine M, Hurttia H, Bläuer M, Tuohimaa P. Immunohistochemical detection of androgen receptors in human oral mucosa. *Arch Oral Biol*. 1992;37(6):511-4. doi: 10.1016/0003-9969(92)90108-k. PMID: 1637265.
- 32- Amar S, Chung KM. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontol* 2000. 1994 Oct;6:79-87. doi: 10.1111/j.1600-0757.1994.tb00028.x. PMID: 9673172.
- 33- Weinstein RL, Kelch RP, Jenner MR, Kaplan SL, Grumbach MM. Secretion of unconjugated androgens and estrogens by the normal and abnormal human testis before and after human chorionic gonadotropin. *J Clin Invest*. 1974 Jan;53(1):1-6. doi: 10.1172/JCI107526. PMID: 4271572; PMCID: PMC301431.
- 34- Güncü GN, Tözüm TF, Çağlayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium--review of literature. *Aust Dent J*. 2005 Sep;50(3):138-45. doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00352.x. PMID: 16238210.
- 35- Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southren AL. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Mar;54(3):608-12. doi: 10.1210/jcem-54-3-608. PMID: 7035487.

- 36-Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontal Res.* 1980 Mar;15(2):111-22. doi: 10.1111/j.1600-0765.1980.tb00265.x. PMID: 6103927.
- 37-Jensen J, Liljemark W, Bloomquist C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol.* 1981 Oct;52(10):599-602. doi: 10.1902/jop.1981.52.10.599. PMID: 6946202.
- 38-Figuero E, Carrillo-de-Albornoz A, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters. *J Clin Periodontol.* 2010 Mar;37(3):220-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01516.x. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20070862.
- 39-Chokwiriyaichit A, Dasanayake AP, Suwannarong W, Hormdee D, Sumanonta G, Prasertchareonsuk W, Wara-Aswapati N, Combellick J, Pitiphat W. Periodontitis and gestational diabetes mellitus in non-smoking females. *J Periodontol.* 2013 Jul;84(7):857-62. doi: 10.1902/jop.2012.120344. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23075430.
- 40-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 Apr;34(8):1331-1341. doi: 10.1080/14767058.2019.1635109. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31220964.
- 41-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 Feb;54(2):247-53. doi: 10.1210/jcem-54-2-247. PMID: 7033274.
- 42-Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2013 Sep;59(9):1310-21. doi: 10.1373/clinchem.2013.203331. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23536513.
- 43-Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000.* 1997 Jun;14:216-48. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00199.x. PMID: 9567973.

- 44- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Dec 1;144(7):768-73. doi: 10.1016/0002-9378(82)90349-0. PMID: 7148898.
- 45- Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 Jul;36(7):461-70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014. Epub 2015 May 25. PMID: 26022934.
- 46- Blüher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab.* 2014 Jan 21;3(3):230-40. doi: 10.1016/j.molmet.2014.01.005. PMID: 24749053; PMCID: PMC3986498.
- 47- Ghallab NA, Amr EM, Shaker OG. Expression of Leptin and Visfatin in Gingival Tissues of Chronic Periodontitis With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Study Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Real-Time Polymerase Chain Reaction. *J Periodontol.* 2015 Jul;86(7):882-9. doi: 10.1902/jop.2015.140434. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25811944.
- 48- Pradeep AR, Raghavendra NM, Sharma A, Patel SP, Raju A, Kathariya R, Rao NS, Naik SB. Association of serum and crevicular visfatin levels in periodontal health and disease with type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2012 May;83(5):629-34. doi: 10.1902/jop.2011.110272. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21966944.
- 49- Raghavendra NM, Pradeep AR, Kathariya R, Sharma A, Rao NS, Naik SB. Effect of non surgical periodontal therapy on gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration in periodontal health and disease. *Dis Markers.* 2012;32(6):383-8. doi: 10.3233/DMA-2012-0897. PMID: 22684235; PMCID: PMC3826798.
- 50- Liang Z, Wu Y, Xu J, Fang Q, Chen D. Correlations of serum visfatin and metabolisms of glucose and lipid in women with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2016 Mar;7(2):247-52. doi: 10.1111/jdi.12385. Epub 2015 Jul 23. PMID: 27042278; PMCID: PMC4773671.
- 51- Nogueira AVB, Nokhbehsaim M, Tekin S, de Molon RS, Spolidorio LC, Memmert S, Damanaki A, Jäger A, Eick S, Deschner J, Cirelli JA. Resistin Is Increased in Periodontal Cells and Tissues: In Vitro and In Vivo Studies. *Mediators Inflamm.* 2020 Jan 20;2020:9817095. doi: 10.1155/2020/9817095. PMID: 32410876; PMCID: PMC7201489.

- 52- Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci.* 2004 Oct;61(19-20):2485-96. doi: 10.1007/s00018-004-4083-2. PMID: 15526156.
- 53- Suresh S, Mahendra J, Singh G, Pradeep AR, Sundaravikram, Sekar H. Comparative Analysis of GCF Resistin Levels in Obese Subjects with and without Periodontal Disease. *J Clin Diagn Res.* 2016 May;10(5):ZC71-4. doi: 10.7860/JCDR/2016/19066.7802. Epub 2016 May 1. PMID: 27437364; PMCID: PMC4948540.
- 54- Becker T, Levin L, Shochat T, Einy S. How much does the DMFT index underestimate the need for restorative care? *J Dent Educ.* 2007 May;71(5):677-81. PMID: 17493976.
- 55- Gogeneni H, Buduneli N, Ceyhan-Öztürk B, Gümüş P, Akcali A, Zeller I, Renaud DE, Scott DA, Özçaka Ö. Increased infection with key periodontal pathogens during gestational diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2015 Jun;42(6):506-12. doi: 10.1111/jcpe.12418. PMID: 25959628; PMCID: PMC4699310.
- 56- Dasanayake AP, Chhun N, Tanner AC, Craig RG, Lee MJ, Moore AF, Norman RG. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus. *J Dent Res.* 2008 Apr;87(4):328-33. doi: 10.1177/154405910808700421. PMID: 18362313; PMCID: PMC2561333.
- 57- Esteves Lima RP, Cyrino RM, de Carvalho Dutra B, Oliveira da Silveira J, Martins CC, Miranda Cota LO, Costa FO. Association Between Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol.* 2016 Jan;87(1):48-57. doi: 10.1902/jop.2015.150311. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26334246.
- 58- Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Clin Periodontol.* 2013 Apr;40 Suppl 14:S135-52. doi: 10.1111/jcpe.12080. PMID: 23627324.
- 59- Chaparro A, Zúñiga E, Varas-Godoy M, Albers D, Ramírez V, Hernández M, Kusanovic JP, Acuña-Gallardo S, Rice G, Illanes SE. Periodontitis and placental growth factor in oral fluids are early pregnancy predictors of gestational diabetes

- mellitus. *J Periodontol*. 2018 Sep;89(9):1052-1060. doi: 10.1002/JPER.17-0497. PMID: 29790168.
- 60- Abariga SA, Whitcomb BW. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Nov 8;16(1):344. doi: 10.1186/s12884-016-1145-z. PMID: 27825315; PMCID: PMC5101727.
- 61- Chaparro A, Realini O, Hernández M, Albers D, Weber L, Ramírez V, Param F, Kusanovic JP, Sorsa T, Rice GE, Illanes SE. Early pregnancy levels of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinases-8 and -9 are associated with the severity of periodontitis and the development of gestational diabetes mellitus. *J Periodontol*. 2021 Feb;92(2):205-215. doi: 10.1002/JPER.19-0743. Epub 2020 Oct 3. PMID: 32789908.
- 62- Jiang H, Xiong X. Periodontitis may be Associated with Gestational Diabetes Mellitus but not Affirmatively. *J Evid Based Dent Pract*. 2016 Jun;16(2):121-3. doi: 10.1016/j.jebdp.2016.06.001. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27449842.
- 63- Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG*. 2006 Feb;113(2):135-43. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00827.x. PMID: 16411989.
- 64- Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000*. 2002;29:7-10. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.290101.x. PMID: 12102700.
- 65- Liu X, Zhang W. Effect of maternal age on pregnancy: a retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(12):2241-6. PMID: 24931235.
- 66- Gümüş P, Özçaka Ö, Ceyhan-Öztürk B, Akcali A, Lappin DF, Buduneli N. Evaluation of biochemical parameters and local and systemic levels of osteoactive and B-cell stimulatory factors in gestational diabetes in the presence or absence of gingivitis. *J Periodontol*. 2015 Mar;86(3):387-97. doi: 10.1902/jop.2014.140444. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25494659.
- 67- Fogacci MF, Cardoso EOC, Barbirato DDS, de Carvalho DP, Sansone C. No association between periodontitis and preterm low birth weight: a case-control

- study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jan;297(1):71-76. doi: 10.1007/s00404-017-4556-9. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29022077.
- 68- Graziani F, Gennai S, Solini A, Petrini M. A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes An update of the EFP-AAP review. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb;45(2):167-187. doi: 10.1111/jcpe.12837. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29277926.
- 69- Kumar A, Sharma DS, Verma M, Lamba AK, Gupta MM, Sharma S, Perumal V. Association between periodontal disease and gestational diabetes mellitus-A prospective cohort study. *J Clin Periodontol*. 2018 Aug;45(8):920-931. doi: 10.1111/jcpe.12902. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29611219.
- 70- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1862-8. doi: 10.2337/diacare.25.10.1862. PMID: 12351492.
- 71- Esteves Lima RP, Cota LO, Silva TA, Cortelli SC, Cortelli JR, Costa FO. Periodontitis and type 2 diabetes among women with previous gestational diabetes: epidemiological and immunological aspects in a follow-up of three years. *J Appl Oral Sci*. 2017 Mar-Apr;25(2):130-139. doi: 10.1590/1678-77572016-0367. PMID: 28403353; PMCID: PMC5393533.
- 72- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80. doi: 10.2337/dc14-S014. PMID: 24357209.
- 73- O'SULLIVAN JB, MAHAN CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes*. 1964 May-Jun;13:278-85. PMID: 14166677.
- 74- Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jul;163(1 Pt 1):93-8. doi: 10.1016/s0002-9378(11)90676-0. PMID: 2375376.
- 75- Çetiner D, Uraz A, Öztoprak S, Akça G. The role of visfatin levels in gingival crevicular fluid as a potential biomarker in the relationship between obesity and

- periodontal disease. *J Appl Oral Sci.* 2019 Jul 29;27:e20180365. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0365. PMID: 31365708; PMCID: PMC6690727.
- 76- Özçaka Ö, Ceyhan-Öztürk B, Gümüş P, Akcalı A, Nalbantsoy A, Buduneli N. Clinical periodontal status and inflammatory cytokines in gestational diabetes mellitus. *Arch Oral Biol.* 2016 Dec;72:87-91. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.08.012. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27552375.
- 77- Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL, Buekens P. Change of periodontal disease status during and after pregnancy. *J Periodontol.* 2013 Jun;84(6):725-31. doi: 10.1902/jop.2012.120235. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22873653.
- 78- Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Xie Y, Delarosa R, Maney P, Pridjian G, Buekens P. 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 Winter;73(1):41-9. doi: 10.1111/jphd.12004. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23215856.
- 79- Mittas E, Erevnidou K, Koumantakis E, Papavasileiou S, Helidonis E. Gingival condition of women with gestational diabetes on a Greek island. *Spec Care Dentist.* 2006 Sep-Oct;26(5):214-9. doi: 10.1111/j.1754-4505.2006.tb01441.x. PMID: 17249443.
- 80- Stadelmann P, Alessandri R, Eick S, Salvi GE, Surbek D, Sculean A. The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2013 Jul;17(6):1453-63. doi: 10.1007/s00784-013-0952-0. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23468255.
- 81- Fujita Y, Ito H, Sekino S, Numabe Y. Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology.* 2012 Jul;100(2):215-21. doi: 10.1007/s10266-011-0042-1. Epub 2011 Sep 20. PMID: 21932007.
- 82- Hönig J, Rordorf-Adam C, Siegmund C, Wiedemann W, Erard F. Increased interleukin-1 beta (IL-1 beta) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 1989 Nov;24(6):362-7. doi: 10.1111/j.1600-0765.1989.tb00883.x. PMID: 2531790.

- 83-Heng YJ, Liong S, Permezel M, Rice GE, Di Quinzio MK, Georgiou HM. The interplay of the interleukin 1 system in pregnancy and labor. *Reprod Sci*. 2014 Jan;21(1):122-30. doi: 10.1177/1933719113492204. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23749763; PMCID: PMC3857767.
- 84-Ghassib I, Chen Z, Zhu J, Wang HL. Use of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019 Feb;21(1):190-207. doi: 10.1111/cid.12694. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30508312.
- 85-Toker H, Poyraz O, Eren K. Effect of periodontal treatment on IL-1 β , IL-1 α , and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008 Jun;35(6):507-13. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01213.x. Epub 2008 Mar 26. PMID: 18371054.
- 86-Ebersole JL, Cappelli D, Holt SC, Singer RE, Filloon T. Gingival crevicular fluid inflammatory mediators and bacteriology of gingivitis in nonhuman primates related to susceptibility to periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2000 Feb;15(1):19-26. doi: 10.1034/j.1399-302x.2000.150104.x. PMID: 11155160.
- 87-Konopka T, Rutkowska M, Hirnle L, Kopec W, Karolewska E. The secretion of prostaglandin E2 and interleukin 1- β in women with periodontal diseases and preterm low-birth-weight. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2003 Jan-Apr;45(1):18-28. PMID: 14535055.
- 88-Mishra V, Shettar L, Bajaj M, Math AS, Thakur SL. Interlinking Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus by Assessment of Crevicular Visfatin Levels in Health and in Disease Before and After Initial Periodontal Therapy. *J Clin Diagn Res*. 2016 Aug;10(8):ZC67-71. doi: 10.7860/JCDR/2016/18656.8283. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27656567; PMCID: PMC5028447.
- 89-Filippatos TD, Randeva HS, Derdemezis CS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Visfatin/PBEF and atherosclerosis-related diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010 Jan;8(1):12-28. doi: 10.2174/157016110790226679. PMID: 19485930.
- 90-Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, Chaiworapongsa T, Nhan-Chang CL, Pacora P, Gotsch F, Yeo L, Kim SK, Edwin SS, Hassan SS, Mittal P. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *J*

- Perinat Med. 2009;37(3):206-17. doi: 10.1515/JPM.2009.054. PMID: 19284295; PMCID: PMC3500641.
- 91- Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, Vatish M, Lewinski A, Prelevic GM, Randeve HS. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*. 2007 May;50(5):1033-7. doi: 10.1007/s00125-007-0610-7. Epub 2007 Mar 2. PMID: 17334748.
 - 92- Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong SB, Tsai EM. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig*. 2006 Jul;13(5):364-7. doi: 10.1016/j.jsig.2006.04.007. PMID: 16814166.
 - 93- Haider DG, Handisurya A, Storka A, Vojtassakova E, Luger A, Pacini G, Tura A, Wolzt M, Kautzky-Willer A. Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1889-91. doi: 10.2337/dc07-0013. Epub 2007 Apr 6. PMID: 17416788.
 - 94- Zhaoxia L, Ying W, Danqing C. Changes in visfatin levels after oral glucose tolerance test in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Jun;96(3):e76-9. doi: 10.1016/j.diabres.2012.02.020. Epub 2012 Mar 24. PMID: 22446095.
 - 95- Zhang W, Zhao D, Meng Z, Wang H, Zhao K, Feng X, Li Y, Dun A, Jin X, Hou H. Association between circulating visfatin and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2018 Nov;55(11):1113-1120. doi: 10.1007/s00592-018-1188-x. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29992461.
 - 96- Akturk M, Altinova AE, Mert I, Buyukkagnici U, Sargin A, Arslan M, Danisman N. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *J Endocrinol Invest*. 2008 Jul;31(7):610-3. doi: 10.1007/BF03345611. PMID: 18787378.
 - 97- Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):295-9. doi: 10.1210/jc.2005-1475. Epub 2005 Oct 18. PMID: 16234302.

- 98- López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernández-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Ricart W, Fernández-Real JM. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. *Diabetes*. 2006 Oct;55(10):2871-5. doi: 10.2337/db06-0259. PMID: 17003355.
- 99- Saljoughi F, Nasri K, Bayani M. Gingival crevicular fluid levels of visfatin in patients with chronic periodontitis and polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2020 Jan;63(1):87-93. doi: 10.5468/ogs.2020.63.1.87. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31970132; PMCID: PMC6962584.
- 100- Bahammam MA, Attia MS. Effects of Systemic Simvastatin on the Concentrations of Visfatin, Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-6 in Gingival Crevicular Fluid in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis. *J Immunol Res*. 2018 Aug 15;2018:8481735. doi: 10.1155/2018/8481735. PMID: 30186882; PMCID: PMC6116390.
- 101- Pradeep AR, Raghavendra NM, Prasad MV, Kathariya R, Patel SP, Sharma A. Gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration: their relationship in periodontal health and disease. *J Periodontol*. 2011 Sep;82(9):1314-9. doi: 10.1902/jop.2011.100690. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21309715.
- 102- Mohamed HG, Idris SB, Mustafa M, Ahmed MF, Åström AN, Mustafa K, Ibrahim SO. Impact of Chronic Periodontitis on Levels of Glucoregulatory Biomarkers in Gingival Crevicular Fluid of Adults with and without Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2015 May 20;10(5):e0127660. doi: 10.1371/journal.pone.0127660. PMID: 25993052; PMCID: PMC4438982.
- 103- Türer ÇÇ, Balli U, Güven B, Çetinkaya BÖ, Keleş GÇ. Visfatin levels in gingival crevicular fluid and serum before and after non-surgical treatment for periodontal diseases. *J Oral Sci*. 2016;58(4):491-499. doi: 10.2334/josnusd.16-0116. PMID: 28025432.
- 104- Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, Takemura M, Fujii S. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;88(3):1394-7. doi: 10.1210/jc.2002-011926. PMID: 12629135.
- 105- Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szöcs A, Winkler G, Cseh K. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate

- with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Jun;76(3):351-7. doi: 10.1016/j.diabres.2006.09.005. Epub 2006 Sep 28. PMID: 17010469.
- 106- Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H, Huang H, Dong M. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Aug;67(2):208-11. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02862.x. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17547683.
- 107- Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, Cetin I, Cortelazzi R, Beck-Peccoz P, Spada A. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Mar;66(3):447-53. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02761.x. PMID: 17302882.
- 108- Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, Gorska M. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Apr;25(4):258-63. doi: 10.1080/09513590802653825. PMID: 19408175.
- 109- Akdeniz N, Kuyumcuoğlu U, Kale A, Arikan S, Kale E, Erdemoğlu M. Resistin may not associate with gestational diabetes mellitus although insulin resistance. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(3):236-8. PMID: 21995154.
- 110- Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol.* 2005 Sep;186(3):457-65. doi: 10.1677/joe.1.06227. PMID: 16135665.
- 111- Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Sep;69(3):407-11. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03198.x. Epub 2008 Feb 13. PMID: 18284645.
- 112- Skvarca A, Tomazic M, Krhin B, Blagus R, Janez A. Adipocytokines and insulin resistance across various degrees of glucose tolerance in pregnancy. *J Int Med Res.* 2012;40(2):583-9. doi: 10.1177/147323001204000220. PMID: 22613419.

- 113- Duffles LF, Hermont AP, Abreu LG, Pordeus IA, Silva TA. Association between obesity and adipokines levels in saliva and gingival crevicular fluid: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2019 Nov;12(4):313-324. doi: 10.1111/jebm.12363. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31482694.
- 114- Doğusal G, Afacan B, Bozkurt E, Sönmez I. Gingival crevicular fluid and salivary resistin and tumor necrosis factor-alpha levels in obese children with gingivitis. *J Periodontol*. 2018 Aug;89(8):973-982. doi: 10.1002/JPER.17-0613. PMID: 29635809.
- 115- Akram Z, Rahim ZH, Taiyeb-Ali TB, Shahdan MS, Baharuddin NA, Vaithilingam RD, Safii SH. Resistin as potential biomarker for chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol*. 2017 Jan;73:311-320. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.08.016. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27567495.
- 116- Rode PA, Kolte RA, Kolte AP, Purohit HJ, Ahuja CR. Relevance of single-nucleotide polymorphism to the expression of resistin gene affecting serum and gingival crevicular fluid resistin levels in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus: A randomized control clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2019 Mar-Apr;23(2):131-136. doi: 10.4103/jisp.jisp_361_18. PMID: 30983784; PMCID: PMC6434728.
- 117- Bi WG, Emami E, Luo ZC, Santamaria C, Wei SQ. Effect of periodontal treatment in pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Oct 21:1-10. doi: 10.1080/14767058.2019.1678142. Epub ahead of print. PMID: 31630597.

HAM VERİLER

		Kontrol		GDM		
		Grubu		Grubu		p
Yaş		31,63±5,55		32,94±5,23		0,098*
Boy		162,53±6,06		160,02±8,55		0,021*
Kilo		76,15±14,88		83,21±16,9		0,003*
VKI		28,79±5,45		31,99±5,62		0,0001*
Eğitim Düzeyi	Okur-Yazar	4	%4,26	3	%3,19	0,178+
	İlköğretim	38	%40,43	53	%56,38	
	Lise	20	%21,28	16	%17,02	
	Üniversite	32	%34,04	22	%23,40	
Gelir Düzeyi	<1500TL	1	%1,06	12	%12,77	0,003+
	1500-3000TL	58	%61,70	59	%62,77	
	3000-6000TL	21	%22,34	18	%19,15	
	>6000TL	14	%14,89	5	%5,32	
Meslek	Ev Hanımı	75	%79,79	73	%77,66	0,087+
	Beyaz Yaka	16	%17,02	10	%10,64	
	Mavi Yaka	2	%2,13	4	%4,26	
	Serbest Meslek	1	%1,06	7	%7,45	
Sağlık Güvencesi	Yok	4	%4,26	5	%5,32	0,733+
	Var	90	%95,74	89	%94,68	
Çocuk Sayısı	Ort±SS	0,76±0,9		1,3±1,11		0,001‡
	Median (IQR)	0 (0-1)		1 (0-2)		
Önceki Gebelikte	Gebelik Yok	49	%52,13	28	%29,79	0,0001+
	Yok	44	%46,81	46	%48,94	
GDM Öyküsü	Var	1	%1,06	20	%21,28	0,0001+
Kaçıncı	Ort±SS	2,32±1,4		2,85±1,69		0,016‡
Hamilelik	Median (IQR)	2 (1-3)		3 (1,75-4)		

Bundan Önceki Gebelik Yok	36	38,30%	22	23,40%	
Gebeliklerde Düşük Yok	27	28,72%	36	38,30%	
Düşük Var mı?	Düşük Var	31	32,98%	36	38,30%
					0,081+
Bundan Önceki Gebelik Yok	44	46,81%	26	27,66%	
Gebeliklerde Sezeryan Yok	22	23,40%	26	27,66%	
Sezeryan Var	Sezeryan Var	28	29,79%	42	44,68%
mı?					0,021+
	Doğum Yok	48	52,17%	30	31,91%
Varsa-Önceki 2500-4000 gr Normal	34	36,96%	50	53,19%	
Bebek/Bebeklerin <2500 gr >4000 gr	10	10,87%	14	14,89%	
Doğum Ağırlığı Anormal					0,02+

		Kontrol			
		Grubu	GDM Grubu	p	
Kaç Haftalık Hamile Olduğu	Ort±SS	28,55±3,63	28,9±2,56		
	Median				
	(IQR)	29 (26-32)	29 (27-30)	0,881‡	
Gebelik Sırasında Aldığı Toplam Kilo	Ort±SS	7,97±4,94	8,64±5,72		
	Median				
	(IQR)	7 (5-10)	8 (5-10)	0,586‡	
Diyetle Regülasyon	Yok	68	72,34%	37	39,36%
	Var	26	27,66%	57	60,64%
					0,0001+
İnsülinle Regülasyon	Yok	94	100,00%	90	95,74%
	Var	0	0,00%	4	4,26%
					0,043+
Polihidroamniyoz	Yok	91	96,81%	74	78,72%
	Var	3	3,19%	20	21,28%
					0,0001+
Doğum Haftası	Ort±SS	37,05±3,34	37,51±1,94		
	Median		38 (36,75-		
	(IQR)	38 (35-40)	38,25)	0,734‡	
Doğum Şekli	Normal	36	41,86%	17	19,77%
					0,002+

		Sezeryan	50	58,14%	69	80,23%	
		Ort±SS	3038,53±815,2		3207,33±733,89		
Doğumda	Bebek	Median	3155 (2537,5-		3200 (2832,5-		
Kilosu		(IQR)	3700)		3500)		0,335‡
Yenidoğan		Yok	56	65,12%	57	67,86%	
Yoğunbakım İhtiyacı		Var	30	34,88%	27	32,14%	0,705+
		Yok	92	97,87%	87	92,55%	
Sistemik Hastalıklar		Var	2	2,13%	7	7,45%	0,088+
Sistemik	İlaç	Yok	93	98,94%	90	95,74%	
Kullanımı		Var	1	1,06%	4	4,26%	0,174+
		Sigara Yok	84	89,36%	68	72,34%	
		Bırakmış	6	6,38%	15	15,96%	
Sigara Kullanımı		Kullanıyor	4	4,26%	11	11,70%	0,012+
		Ort±SS	0,65±1,6		1,09±2,13		
Toplam	Sigara	Median					
Tüketimi(Günde/Adet)		(IQR)	0 (0-1)		0 (0-1,38)		0,438‡

		Kontrol					
			Grubu		GDM Grubu		p
		Yok	29	30,85%	8	8,51%	
		Günde 2 Kez	33	35,11%	26	27,66%	0,0001
Diş Fırçalama		Düzensiz	32	34,04%	60	63,83%	+
		Yok	76	80,85%	75	79,79%	
		Kürdan	4	4,26%	8	8,51%	
Arayüz	Temizlik	Diş İpi	14	14,89%	9	9,57%	
Ajanı		Arayüz Fırçası	0	0,00%	2	2,13%	0,219+
Arayüz	Temizlik	Yok	62	65,96%	75	79,79%	
Ajanı	Kullanım	Düzensiz	25	26,60%	16	17,02%	
Sıklığı		Günde 1 Kez	7	7,45%	3	3,19%	0,09+
Döh	Dişetinde	Yok	36	38,30%	28	29,79%	0,03+

Kızarıklık/Kanama/ Büyüme	Kızarıklık/ŞÖ	41	43,62%	33	35,11%	
	Yok					
	Kızarıklık/ŞÖ	17	18,09%	33	35,11%	
	Var					
DÖH	Yok	29	30,85%	25	26,60%	
	Müdahale Yok	56	59,57%	50	53,19%	
Müdahale	Müdehale Var	9	9,57%	19	20,21%	0,122+
	Gerekliliği					
	Hiç	16	17,02%	4	4,26%	
	Ağrılı	61	64,89%	73	77,66%	
Diş Hekimine Gitme	Durumlarda					
	Belirli Aralıklarla	17	18,09%	17	18,09%	0,016+
Sıklığı	Hiç Yapılmadı	45	47,87%	42	44,68%	
	<2 Yıl	26	27,66%	28	29,79%	
En Son Ne Zaman	>2 Yıl	23	24,47%	24	25,53%	0,905+
	Diş					
Kaybedilen	Ort±SS	1,36±1,81		2,33±2,53		
	Sayısı					
	Median (IQR)	1 (0-2)		1,5 (0-3)		0,004‡
	Yok	51	54,26%	25	26,60%	
	Periodontal	3	3,19%	2	2,13%	
	Karyojenik	38	40,43%	67	71,28%	
	Travma	1	1,06%	0	0,00%	
	Diğer	1	1,06%	0	0,00%	0,001+
Kayıp Sebebi	Yok	85	90,43%	62	65,96%	
	Diş Gıcırdatma	5	5,32%	19	20,21%	
Parafonksiyonel	Tırnak Yeme	4	4,26%	9	9,57%	
	Diğer	0	0,00%	4	4,26%	0,001+
Alışkanlıklar	Sağlıklı	10	10,64%	4	4,26%	
	LG	23	24,47%	12	12,77%	
	GG	43	45,74%	38	40,43%	
	Stage 1	13	13,83%	29	30,85%	
Teşhis	Stage 2	5	5,32%	11	11,70%	0,005+

		Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
PI	Ort±SS	0,66±0,32	0,78±0,25	0,021
	Median (IQR)	0,74 (0,42-0,97)	0,86 (0,63-1)	
GI	Ort±SS	0,8±0,49	1,07±0,52	0,0001
	Median (IQR)	0,86 (0,33-1,18)	1,112 (0,68-1,39)	
SCD	Ort±SS	2,06±0,31	2,39±0,39	0,0001
	Median (IQR)	2,01 (1,8-2,25)	2,44 (2,11-2,67)	
SK	Ort±SS	0,43±0,26	0,59±0,28	0,0001
	Median (IQR)	0,41 (0,23-0,61)	0,59 (0,35-0,82)	
KAD	Ort±SS	-0,96±0,31	-0,66±0,39	0,0001
	Median (IQR)	-1 (-1,21--0,78)	-0,68 (-0,94--0,4)	

‡Mann Whitney U testi

		Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
DMFT	Ort±SS	6,27±3,85	6,77±3,27	0,404
	Median (IQR)	6 (3-9)	6 (4-9)	
İL-1B	Ort±SS	344,04±199,51	469,26±166,64	0,0001
	Median (IQR)	348,97 (152,28-501,55)	493,48 (375,38-598,77)	
Resistin	Ort±SS	29,77±31,11	55,07±96,07	0,177
	Median (IQR)	20,27 (10,5-39,98)	25,23 (12-56,89)	
Visfatin	Ort±SS	1,26±0,54	1,05±0,56	0,008
	Median (IQR)	1,4 (0,8-1,71)	1,04 (0,6-1,51)	

‡Mann Whitney U testi

GDM Grubu		
GDM Tanısı Aldığı Gebelik	Ort±SS	26,12±2,9
Haftası	Median (IQR)	26 (24-28)

		Kontrol Grubu			GDM Grubu		
		İL-1B	Resistin	Visfatin	İL-1B	Resistin	Visfatin
Yaş	r	0,003	0,038	0,033	-0,123	-0,017	-0,231
	p	0,979	0,713	0,749	0,239	0,869	0,025
VKI	r	0,051	0,190	0,016	0,043	-0,153	-0,086
	p	0,628	0,066	0,881	0,686	0,143	0,413
Gebelik Sırasında	r	0,022	0,104	0,063	0,092	-0,084	-0,013
Aldığı Toplam Kilo	p	0,838	0,32	0,55	0,377	0,420	0,899
PI	r	0,257	0,275	0,334	0,202	0,002	0,109
	p	0,012	0,007	0,001	0,055	0,987	0,295
GI	r	0,260	0,297	0,380	0,141	-0,042	0,096
	p	0,011	0,004	0,0001	0,176	0,686	0,357
SCD	r	0,106	0,324	0,366	0,181	-0,004	-0,025
	p	0,311	0,001	0,0001	0,081	0,97	0,808
SK	r	0,327	0,347	0,399	0,041	-0,047	-0,084
	p	0,001	0,001	0,0001	0,692	0,655	0,421
KAD	r	0,114	0,358	0,393	0,207	0,019	-0,013
	p	0,276	0,0001	0,0001	0,046	0,854	0,898
DMFT	r	0,021	0,014	0,09	-0,074	-0,012	-0,119
	p	0,837	0,896	0,390	0,477	0,907	0,252

Pearson Korelasyon testi

Teşhis		İL-1B	Resistin	Visfatin
Kontrol Grubu	Ort±SS	181,73±124,94	8,11±3,85	0,84±0,34
	Sağlıklı n:10	Median (IQR)	130,18(101,65- 294,79)	0,78(0,53- 1,22)
	Ort±SS	291,36±182,19	21,43±19,21	0,99±0,54
	LG n:23	Median (IQR)	331,2(121,05- 419,44)	0,93(0,46- 1,53)
	Ort±SS	406,89±205,69	33,73±34,84	1,47±0,47
	GG n:43	Median (IQR)	470,95(183,69- 564,57)	1,59(1,31- 1,79)
	Ort±SS	301,29±180,04	41,94±32,79	1,28±0,51
	Stage 1 n:13	Median (IQR)	273,14(173,58- 413,91)	1,31(0,97- 1,72)
	Ort±SS	481,58±111,35	45,74±43,84	1,54±0,58
	Stage 2 n:5	Median (IQR)	481,93(370,4- 592,6)	1,72(1,01- 1,98)
p†		0,003	0,001	0,001
GDM Grubu	Ort±SS	410,1±126,12	27,32±37,17	0,91±0,66
	Sağlıklı n:4	Median (IQR)	372,05(315,19- 543,04)	0,77(0,36- 1,59)
	Ort±SS	356,19±165,58	23,03±24,95	0,93±0,61
	LG n:12	Median (IQR)	347,08(255,86- 470,61)	0,83(0,41- 1,48)
	Ort±SS	452,09±156,12	34,76±41,64	0,85±0,47
	GG n:38	Median (IQR)	475,73(361,66- 576,39)	0,73(0,41- 1,14)
	Ort±SS	510,67±167,15	67,52±113,07	1,32±0,53
	Stage 1 n:29	Median (IQR)	522,12(451,61- 625,9)	1,49(0,84- 1,77)
	Ort±SS	564,29±148,79	137,44±177,47	1,22±0,56
	Stage 2 n:11	Median	573,18(450,78- 58,37(23,89-	1,26(0,74-

(IQR)	679,59)	150,11)	1,71)
p†	0,01	0,016	0,01

†Kruskal Wallis Testi

Dunn's Karşılaştırma Testi	Çoklu	Kontrol Grubu			GDM Grubu		
		İL-1B	Resistin	Visfatin	İL-1B	Resistin	Visfatin
Sağlıklı /LG		0,127	0,085	0,544	0,467	0,999	0,903
Sağlıklı /GG		0,002	0,0001	0,0001	0,416	0,441	0,864
Sağlıklı /Stage 1		0,121	0,002	0,041	0,122	0,295	0,205
Sağlıklı /Stage 2		0,005	0,027	0,027	0,09	0,035	0,296
LG /GG		0,018	0,038	0,001	0,046	0,329	0,750
LG /Stage 1		0,987	0,031	0,134	0,006	0,08	0,08
LG /Stage 2		0,024	0,294	0,067	0,006	0,007	0,218
GG /Stage 1		0,130	0,467	0,229	0,092	0,111	0,001
GG /Stage 2		0,532	0,532	0,736	0,035	0,006	0,037
Stage 1 /Stage 2		0,027	0,805	0,301	0,458	0,065	0,535

FORMLAR

İÜ DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA ARAŞTIRMA FORMU	
Doktora Öğrencisi: DT. ÖZGÜR ÖZGÜNLER	Tez danışmanı: PROF.DR. FUNDA YALÇIN
Hasta Adı-Soyadı:	Grup No:
Ölçüm Tarihi:	Ölçüm No:

Plak İndeksi

	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	
V																
P																
L																
V																
	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	

Gingival indeks

	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	
V																
P																
L																
V																
	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	

Dişeti Kenar Konumu

	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	
V																
P																
L																
V																
	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	

Sondalanabilir Cep Derinliği

	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	
V																
P																
L																
V																
	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	

Sondalamada kanama

	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	
V																
P																
L																
V																
	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7	

Klinik Ataşman Düzeyi

	T	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	T
V															
P															
L															
V															
	T	6	5	4	3	2	1		1	2	3	4	5	6	T

Dişeti Oluğu Sıvısı Alınan Bölgeler

15	14	13		13	14	15
15	14	13		13	14	15

DMFT:

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:

O İlköğretim

O Lise

O Üniversite

Gelir Düzeyi:

O 0-1500 TL

O 1500-3000 TL

O 3000-6000 TL

O 6000 TL ve üzeri

Meslek:

O Ev hanımı

O Beyaz Yaka

O Mavi Yaka

O Serbest Meslek

Sağlık Güvencesi:

O Var

O Yok

Çocuk Sayısı:

Önceki gebeliğinizde gestasyonel diyabet öyküsü:

O Var

O Yok

Kaçını hamileliği:

Bundan önceki hamileliklerde düşük var mı?:

O Var

O Yok

Bundan önceki hamileliklerde sezaryen var mı?:

O Var

O Yok

Varsa – Önceki bebek/bebeklerin ortalama doğum ağırlığı:

Gestasyonel diyabet tanısı aldığı gebelik haftası:

Kaç haftalık hamile olduğu:

Gebelik sırasında toplam aldığı kilo:

Diyetle regülasyon:

O Var

O Yok

İnsülinle regülasyon:

O Var

O Yok

Polihidroamniyoz:

O Var

O Yok

Doğum haftası:

Doğum şekli:

O Normal

O Sezaryen

Doğumda bebek kilosu:

Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı:

O Var

O Yok

Tıbbi Anamnez

(Özgeçmiş)

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

Sigara kullanımı: yıldır kullanıyor O Bırakmış
O Kullanmıyor
Toplam sigara tüketimi: günde a det

Dental Anamnez

Diş fırçalama: O Yok O Günde 1
O Günde 2 O Günde 2'den fazla
Arayüz bakımı: O Var O Yok
Arayüz temizlik ajanı: O Kürdan O Diş ipi
O Arayüz fırçası
Arayüz temizlik ajanı kullanım sıklığı: O Düzensiz O Günde bir
O Günde 2 ve fazlası
Daha önceki hamileliğinde (veya hamileliklerinde) Ağız-Diş Sağlığı ile ilgili tespitleri:

Dişetinde kızarıklık:	O Vardi	O Yoktu
Dişetinde büyüme (ödem):	O Vardi	O Yoktu
Ağız kokusu:	O Vardi	O Yoktu
Müdahale gerektirecek diş veya dişeti ağrısı:	O Vardi	O Yoktu
Diş hekimi yardımı alıp almadığı:	O Evet	O Hayır

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

Kayıp sebebi:	O Periodontal	O Karyojenik
	O Travma	O Diğer
Parafonksiyonel alışkanlıklar:	O Diş gıcırdatma	O Tırnak yeme
	O Diğer	

Araştırmanın Adı : Gestasyonel Diabetes Mellitus ile Periodontal Sağlık İlişkisi

KLİNİK ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 5)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Çalışmamız gebelik şekeri ile diş eti 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 diş etlerini, bakteriyel plaklarına daha hassas hale getirdiği için diş etleri iltihaba daha yatkın olur ve kanamaya daha meyillidir. Gebelikte diş etlerinizde şişlik, kızarıklık ve hassasiyet oluşabilir. Bu durum, özellikle fırçalarla ya da diş ipi kullanırken, kanamaya sebep olabilir. İki anne adayından birinde görülebilen bu durum, "gebeliğe özgü diş eti iltihabı" olarak adlandırılır.

Diş etlerinizin sağlık durumunu ölçmek üzere size bazı sorular soracağız. Ardından bir tüpe 5 dakika boyunca tükürmenizi isteyeceğiz. İşlem bittikten sonra ön dişlerinizden çevresinden küçük kağıtlar yardımıyla örnekler toplayacağız.

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 bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizden nedeni sizde gebelik şekeri şikayetinin bulunması/ tanısının konulmuş olmasıdır. İstanbul Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı bu hastalığın nedenlerini ve sonuçlarını ortaya çıkarmak bir araştırma gerçekleştirecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 100 (yüz) dir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dt. Özgür Özgünler veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından genel muayenemiz ve ağız içi muayenemiz yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar ileride tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp/diş hekimliği öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Tükürük alınması sırasında oluşabilecek riskler: Tükürük alma işlemi ile ilgili tanımlanmış herhangi bir risk bulunmamaktadır. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak ölçümlerin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili DİŞ ETİ hastalığının nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın size bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Tarih/ Versiyon:

Tıbbi Araştırmalar İçin Klinik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
			1/3

Araştırmanın Adı : Gestasyonel Diabetes Mellitus ile Periodontal Sağlığın İlişkisi

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu çalışmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar vererseniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

Tükürük Örneklerinin Saklanması

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Veya

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan tükürük örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanı işaretleyiniz.
() Tükürük örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.
() Tükürük örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığım dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dt. Özgür Özgünler tarafından İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği 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 ihtimalla 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 olacağına bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı 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. Özgür Özgünler'i 0541 7838547 numarasından ya da İ.Ü.D.H.K.Periodontoloji Anabilim Dalı telefon numarası 0212 4142020 (30254) 'ten arayabileceğimi ya da bizzat bu adreste yüz yüze görüşebileceğimi 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" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Tarih/ Versiyon

Tıbbi Araştırmalar İçin Klinik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
			2/3

Araştırmanın Adı : Gestasyonel Diabetes Mellitus ile Periodontal Sağlığın İlişkisi

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Tarih/ Versiyon:

Tıbbi Araştırmalar İçin Klinik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
			3/3