

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
UZMANLIK TEZİ**

**GESTASYONEL DİYABETİ OLAN GEBELER İLE
SAĞLIKLI GEBELERİN TÜKÜRÜK, DOS VE SERUMDA
OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

OYA KAYA ŞİMŞEK

**DANIŞMAN
PROF. DR. FUNDA YALÇIN**

**PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Oya Kaya Şimşek

İTHAF

Oğlum Mîr Ali'ye ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini, sevgisini ve ilgisini asla esirgemeyen, iyi hekimliği öğreten, hastalarımızı dinlemeyi ve çözüm odaklı olmayı öğreten, öğrencisi olmaktan hayat boyu gurur duyacağım kıymetli hocam sayın **Prof. Dr. Funda Yalçın 'a**,

Anabilim dalı başkanımız olarak ve hocamız olarak her daim yanımızda olan, bizi dinleyen ve destekleyen sayın hocam **Prof. Dr. Gülden Işık'a**,

Mesleki eğitimime katkılarından dolayı, **Prof. Dr. Serdar Çintan'a**, **Prof. Dr. Korkud Demirel'e**, **Prof. Dr. Erhan Fıratlı'ya**, **Doç. Dr. Ali Çekici'ye**, **Doç. Dr. Duygu Yaman'a**, **Doç. Dr. Emine Çifçibaşı'na**,

Klinik disiplini, hangi işi yaparsam yapayım en iyi şekilde yapmayı ve bana kendimi nasıl geliştirebileceğimi öğreten ablam ve hocam **Doç. Dr. Ülkü Başer'e**

Biyokimyasal incelemelerde bana destek olan ve beni hep cesaretlendiren , **Prof. Dr. Semra Doğru Abbasoğlu** , **Doç. Dr. Canan Küçükgergin'e**,

Uzmanlığa birlikte başladığım ve bu süreçte bana dost ve destek olan **Uzm. Dt. Canan Arslan İğrek'e**, **Uzm. Dt. Toyly Hoshageldiyev**, **Dt. Arash Tizro'ya** ve **Dt. Aslıhan Seçgin Atar'a**,

Tez çalışmalarında birlikte çalıştığım ve aynı zamanda çalışma arkadaşlarım olan, bana kıdemleri ile çok şey öğreten sevgili arkadaşlarım **Dt. Özgür Özgünler'e** , **Dt. Fatih Cömert'e** ve **Dt. Onur Öz'e**,

Tez çalışma sürecinde beni motive eden, zorlandığım zamanlarda koşulsuz yardım eden arkadaşlarım **Dt. Rümeysa Cihangir** ve **Dt. Bengisu Karataş'a**,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, birbirinden değerli ve yetenekli çalışma arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimize ve temizlik personellerimize,

Her zaman bana destek olan sevgili aileme, oğlum **Mir Ali'ye** ve sevgili eşim **Dr. Baver Şimşek'e**,

Teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 3367

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	II
BEYAN	III
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR	v
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xv
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Periodonsiyum Anatomisi.....	4
2.1.1 Dişeti	4
2.1.2 Periodontal Ligament.....	5
2.1.3 Sement	5
2.1.4 Alveoler kemik	6
2.2 Periodontal Hastalıkların Sınıflaması	6
2.2.1 Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar	6
2.2.2 Periodontal sağlık	6
2.2.3 Gingivitis	7
2.2.4 Periodontitis	10
2.2.4 Periodontitiste Enflamatuvar Cevap	16
2.3 Tükürük ve Periodontal Hastalık	16
2.4 Dişeti Oluğu Sıvısı ve Periodontal Hastalık	18
2.5 Diyabet.....	19
2.5.1 Diyabetin Komplikasyonları.....	20
2.5.2 Diyabet için tanı testleri	21

2.5.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	22
2.6 Gebeliğin Periodontal Sağlık Üzerine Etkisi	25
2.7 Periodontal Sağlığın Gebelik Üzerine Etkisi	27
2.8 Diyabetin Periodontal Hastalıklara Etkisi.....	29
2.8.1 Diyabetin Etiyolojisi & Epidemiyolojisi	29
2.8.2 Diyabet, Periodontal Hastalıklar Ve İnflamasyon	32
2.8.3 Diyabet İle Konak Yanıt İlişkisi	35
2.9 Oksidatif Stres.....	38
2.9.1 Serbest Radikaller	38
2.9.2 Oksijen ve reaktif oksijen türleri (ROS)	38
2.9.3 Reaktif azot türleri (RNS).....	40
2.9.4 ROS ve RNS'nin Kaynakları	41
2.9.5 Antioksidan Savunma Sistemleri.....	43
2.9.6 Serbest Radikallerinin Etkileri	48
2.9.7 Karbohidratlara Etkileri	48
2.9.8 Lipitlere Etkileri.....	48
2.9.9 Proteinlere Etkileri.....	49
2.9.10 DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri	49
2.9.11 Oksidatif Stres ve Ölçüm Yöntemleri.....	50
2.9.12 Total Antioksidan Seviye.....	51
2.9.13 Total Oksidatif Seviye	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1 Çalışmanın Gücünün Hesaplanması	53
3.2 Hasta Seçimi	53
3.2.1 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	53
3.2.2 Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	54
3.3 Akış şeması	54
3.4 Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	57
3.5 Diyabet ile İlişkili Yapılan Değerlendirmeler	57
3.5.1 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	57
3.6 Periodontal Hastalık ile İlgili Yapılan Değerlendirmeler	57
3.6.2 Gingival İndeks	58

3.6.3 Sondalanabilir Cep Derinliği	59
3.6.4 Sondalamada Kanama İndeksi	59
3.6.5 Klinik Ataşman Seviyesi	59
3.6.6 DMFT	59
3.7 Biyokimyasal Değerlendirmeler ve Örneklerin Hazırlanması.....	59
3.7.1 Gereçler.....	59
3.7.5 TOS Düzeyinin Ölçülmesi.....	61
3.8 İstatistiksel Değerlendirme	63
4. BULGULAR.....	64
5. TARTIŞMA.....	81
5.1 Yöntemin Tartışması.....	84
5.2 Bulguların Tartışması.....	86
5.2.1 Demografik Bulguların Tartışması	86
5.2.2 Klinik Bulguların Tartışması	90
5.2.3 Laboratuvar Bulguların Tartışması	95
6. SONUÇLAR.....	103
KAYNAKLAR	106
HAM VERİLER	121
ETİK KURUL KABUL FORMU.....	134
ÖZGEÇMİŞ	135

TABLolar LİSTESİ

- Tablo 1. 2017 Sınıflandırmasına Göre Periodontitis Evreleri ⁶⁴
- Tablo 2. 2017 Sınıflandırmasına Göre Periodontitis Dereceleri (Grading) ⁶⁴
- Tablo 3. Doğal immüniteye katkıda bulunan tükürük bileşenleri ⁶⁷
- Tablo 4. GDM Carpenter/Coustan ve NDDG'ye göre tanı tablosu ^{95, 96}
- Tablo 5. Diyabetin neden olduğu periodontal yıkım tablosu ¹
- Tablo 6. Reaktif oksijen türleri ¹⁷⁸
- Tablo 7. Oksijenden ve nitrik oksitten oluşan başlıca reaktif türler ¹⁸²
- Tablo 8. Hidrofilik ve lipofilik fazda bazı antioksidanlar ¹⁸⁹
- Tablo 9. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri
- Tablo 10. Çalışmanın Akış Şeması
- Tablo 11. GDM ve kontrol grubu hastaların periodontal durumlarına göre sınıflandırılması / Klinik ataşman düzeyi: KAD, Sondalamada kanama:SK
- Tablo 12. Silness ve Loe'nin Plak İndeks Skorları ²⁰⁴
- Tablo 13. Loe ve Silness'in Gingival İndeks Skorları ²⁰⁵
- Tablo 14. Çalışma gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması
- Tablo 15. Gebelik sürecine ait verilerin karşılaştırılması.
- Tablo 16. Gruplara ait periodontolojik verilerin karşılaştırılması.
- Tablo 17. Kontrol Grubu ile GDM Grubu periodontal hastalık durumlarının karşılaştırılması
- Tablo 18. Kontrol Grubu ile GDM Grubu periodontal klinik ölçümlerin karşılaştırılması
- Tablo 19. 41 no'lu dişin 6 no'lu bölgesindeki SCD değeri
- Tablo 20. Grupların serum TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının karşılaştırılması.
- Tablo 21. Grupların tükürük TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının karşılaştırılması.
- Tablo 22. Grupların DOS TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının karşılaştırılması.
- Tablo 23. Grupların serum TAS, TOS ve TAS/TOS değerlerinin klinik ölçümlerle korelasyonun değerlendirilmesi.
- Tablo 24. Grupların tükürük TAS, TOS ve TAS/TOS değerlerinin klinik ölçümlerle korelasyonun değerlendirilmesi.
- Tablo 25. Grupların DOS TAS, TOS ve TAS/TOS değerlerinin klinik ölçümlerle korelasyonun değerlendirilmesi.

Tablo 26. Grupların serum TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının teşhis gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo 27. Grupların tükürük TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının teşhis gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo 28. Grupların DOS TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının teşhis gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo 29. Tükürük, DOS ve serumun birbirileri ile korelasyonları

Tablo 30. Klinik değerlendirme için benzer yayınlar

Tablo 31. Tükürük/DOS veya serumda oksidatif stres biyobelirteçleri ile ilgili yapılan çalışmalar

Tablo 32. GDM ve OS arasındaki ilişki hakkında yapılan çalışmalar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Periodontal sağlık-gingivitis ve periodontitis ilişkisi³⁴

Şekil 2. Konak yanıtının yeni başlayan bir disbiyozu (gingivitis) yönlendirdiği periodontitis patogeneğinde konak-mikroorganizma etkileşimlerinin çağdaş modeli³.

Şekil 3. Diyabet ve periodontitis ilişkisi¹

Şekil 4. Periodontitis ile Diyabet Arasındaki İki Yönlü İlişki¹⁷³

Şekil 5. Glutasyon peroksidaz-glutasyon redüktaz şaftı

Şekil 6. Redükte (GSH) ve okside glutasyonun (GSSG) yapıları¹⁸⁶



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

GDM	Gestasyonel diyabetes mellitus
CRP	C-reaktif protein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ROS	Reaktif oksijen türleri
OS	Oksidatif stres
TOS	Total oksidan kapasite
TAS	Total antioksidan kapasite
OSI	Oksidatif stress indeksi
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
IL	İnterlökin
TNF	Tumor nekrozitan faktör
Ig	İmmünoglobulin
MMP	Matriks metalloproteinaz
EFP	Avrupa Periodontoloji Federasyonu
AAP	Amerika Periodontoloji Federasyonu
CAL	Klinik ataşman seviyesi
PD	Sondalama derinliği
HbA1c	Kandaki glikolize hemoglobin oranı
PGE	Prostaglandin E
RANK	Receptor activator of nuclear factor kappaB
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand
DKA	Diyabetik ketoasidoz
FPG	Açlık glukoz seviyesi
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PG	Plazma glikozu
DM	Diyabetes mellitus
HAPO	Hiperglisemi ve gebelikte istenmeyen sonuçlar araştırması
NDDG	Ulusal Diyabet Veri Grubu

VKİ	Vücut kitle indeksi
PKOS	Polikistik over sendromu
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
CD	Cep derinliği
HSP70	Isı şoku proteini 70
M	Makrofaj
NF-kappaB	Nükleer faktör- kappa B
TGF	Transforming growth factor
Th	T helper
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid
NAPDH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen oksidaz
DNA	Deoksiribo nükleik asit
AGE	İleri glikasyon son ürünleri
RAGE	İleri glikasyon son ürün reseptörleri
RNS	Reaktif azot türleri
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
XO	Ksantin oksidaz
BHA	Bütillendirilmiş hidroksianisol
BHT	Bütillendirilmiş hidroksitoluen
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
SOD	Süperoksit dismutaz enzimi
CAT	Katalaz enzimi
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz enzimi
GSH-Rd	Glutasyon redüktaz enzimi
FAD	Flavin adenin dinükleotit
GST	Glutasyon-S-Transferaz Enzimi
GSH	Glutasyon
PUFA	Polyunsaturated fatty acids
ESR	Elektron spin rezonans

MDA	Malondialdehid
GC	Gaz kromatografisi
GC-MS	Gaz kromatografisi-Kütle spektrofotometrisi
TBA	Tiyobarbütirik asit
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
GST	Glutasyon S- transferaz
KAD	Klinik ataçman düzeyi
PI	Plak indeksi
Gİ	Gingival indeks
SK	Sondalamada kanama
SCD	Sondalanabilir cep derinliği
DKK	Dişeti kenar konumu
SKİ	Sondlamada kanama indeksi
DMFT	Çürük, eksik ve dolgulu dişler toplamı
LG	Lokalize gingivitis
GG	Generalize gingivitis

ÖZET

Kaya Şimşek Oya. Gestasyonel Diyabeti Olan Gebeler ile Sağlıklı Gebelerin Tükürük, Dos ve Serumda Oksidatif Stres Belirteçlerinin Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.B. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2021.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 3367

Anahtar Kelimeler: periodontal hastalık, gingivitis, periodontitis, gestasyonel diyabet, oksidatif stres

Amaç: Çalışmamızın amacı gestasyonel diyabeti olanlar (GDM) ile sağlıklı gebelerin tükürük, Dişeti Oluk Sıvısı (DOS) ve serumda oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırılmasıdır. Çalışmamızda periodontal sağlık/hastalık ile oksidatif stres ve gestasyonel diyabet ilişkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Seksen GDM ve 80 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebelerden medikal ve klinik anamnez alınıp; plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), sondalamada kanama (SK), sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman düzeyi (KAD) ölçümleri yapılmıştır. DOS, tükürük ve serum örnekleri lokal ve sistemik Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS) ölçümü için toplanmıştır.

Bulgular ve Sonuç: GDM grubunun PI, GI, SCD, SK, KAD ortalamaları, Evre I ve Evre II periodontitis varlığı, daha düzensiz diş fırçalama, parafonsiyonel alışkanlıklar içerisinde diş gıcırdatma ve tırnak yeme alışkanlıkları ve sigara kullanımı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

GDM grubunda serum TAS/TOS ve tükürük TAS/TOS kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Bu durum GDM grubunda TOS'un meydana getirdiği hasarın çok yüksek olması ya da TAS'ın bu hasarı dengelemek için tüm antioksidan enzim kaynaklarının büyük oranda tüketilmesinden kaynaklanıyor olabilir. GDM grubunun DOS TAS U/ml, DOS TAS/TOS ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve DOS TOS U/ml ise kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). GDM grubunda DOS'ta hem oksidan aktivitenin yüksek hem de bu yüksek oksidan

seviyeyi dengelemek için antioksidan kaynakların büyük oranda tüketildiğini söyleyebiliriz.



ABSTRACT

Kaya Simsek Oya. Comparison of Oxidative Stress Biomarkers in GCF, Saliva and Blood Serum Between Healthy Pregnants and Pregnants with Gestational Diabetes. Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Periodontology. Master Thesis. Istanbul 2021

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 3367

Key words: periodontal diseases, gingivitis, periodontitis, gestational diabetes, oxidative stress

Aim: The aim of this study is to comparatively evaluate oxidative stress biomarkers in saliva, Gingival Crevicular Fluid (GCF) and, serum between healthy pregnant and pregnant with gestational diabetes (GDM). The links between periodontal health/disease, oxidative stress and gestational diabetes had been investigated. Due to the potential of oxidative stress to activate common pro-inflammatory ways of diabetes mellitus (DM) and periodontitis, it is pointed out that oxidative stress as a common etiopathogenic factor for both diseases.

Materials and Methods: The study group consisted of 80 healthy pregnant and 80 pregnant with GDM. After medical and dental anamnesis, plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing depth (PD) and clinical attachment level (CAL) measurements were performed. GCF, saliva and blood serum were collected. Total Oxidant Status (TOS) and Total Antioxidant Status (TAS) markers in GCF, saliva and serum were analyzed to evaluate local and systemic oxidant-antioxidant mechanisms.

Results: PI, GI, BoP, PD and CAL, bruxism, smoking status, Stage I and Stage II periodontitis were significantly higher in GDM group compared to the control group.

Serum TAS / TOS and saliva were significantly lower in the GDM group than in the TAS / TOS control group ($p = 0.0001$). This may be due to the high damage caused by TOS in the GDM group or the consumption of all antioxidant enzyme sources to compensate for this damage by TAS. The mean GFC TAS U / ml and GFC TAS / TOS of the GDM group were statistically significantly lower than the control group, and the GFC TOS U / ml was significantly higher than the control group ($p = 0.0001$). In the

GDM group, we can say that both the high oxidant activity and the antioxidant sources are consumed to a large extent in order to balance this high oxidant level in GFC.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontal hastalıklar, toplumda oldukça sık görülen hastalıklardandır. Gingivitis, spesifik olmayan dental plak tarafından oluşturulan iltihabi bir durumdur, başka bir ifadeyle dişeti kenarı veya altında biriken bakteriyel plağa karşı oluşan inflamatuvar bir cevaptır². Periodontitis, temelde diş çevresindeki yumuşak doku enfeksiyonu ile birlikte, diş çene kemiklerine bağlayan periodontal ligament, kemik, sement ve yumuşak dokuların hasarıyla karakterizedir³. Periodontitis, diş destekleyen dokuların ilerleyici yıkımı ile karakterizedir ve temel özellikleri klinik ataşman kaybı şeklinde ortaya çıkan periodontal doku kaybı ve radyolojik olarak değerlendirilen alveolar kemik kaybı; periodontal cep varlığı ve dişeti kanamasıdır⁴. Periodontitis, subgingival biyofilm tarafından başlatılır ancak bu yıkıcı hastalığın ilerlemesi, bu subgingival biyofilme anormal bir konak cevabına bağlı gibi görünmektedir⁵. Hastalığın tedavi edilmesi mümkündür ve tedavi edilmemesi durumunda diş kaybına neden olabilir. Etiyolojisinde spesifik faktörler araştırılsa da, primer olarak diş plaklarında yerleşik mikrobiyolojik ajanların rol oynadığı düşünülmektedir. Yetişkinlerde bildirilen periodontitis prevalansı tanı kriterlerine bağlı olarak %10 ile %60 arasında değişmektedir^{4, 6}.

Periodontal hastalıkların etiyolojisini araştıran birçok çalışmada, etiyolojik ajan olarak birçok faktör sorumlu tutulsa da, bunlarla ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Periodontitis sadece oral bölgeyi ilgilendiren lokal bir enfeksiyon gibi düşünülse de, sistemik enfeksiyon durumlarında da periodontal yapılar etkilenmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, solunum yolu hastalıkları gibi sistemik hastalıklar, periodontal hastalıklar ile ilişkilendirilen sistemik hastalıklardır^{7, 8}.

GDM ilk olarak gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır⁹. GDM hem fetus hem de gebe için ciddi riskler oluşturmaktadır. GDM ile ilişkilendirilmiş birçok patolojik durum yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. GDM, makrozomi, preeklampsi, omuz distosi, erken doğum gibi maternal ve fetal morbidite ile ilişkili bulunmuştur^{10,11}. GDM etyopatogenezini araştıran çalışmalarda, tam olarak etyopatogenez aydınlatılamamıştır. GDM oluşumunda ailesel öykü, annenin daha önceden GDM öyküsü olması, anne yaşının ileri olması, obezite gibi çeşitli risk faktörleri suçlansa da, esas olarak sistemik bir inflamatuvar ve enfeksiyöz

süreçlerin etyopatogeneizde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir^{9, 12}. Gebelerin yaklaşık %7 sinde GDM görüldüğü bildirilmiştir¹³. GDM ile periodontal sağlık ilişkisi yaklaşık son on yıldır çalışılmıştır ve aralarında kuvvetli ilişki olduğunu kanıtlayan bilgiler mevcuttur ancak bu kanıtlar sınırlı sayıda olup, bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır^{14, 15}. Konu ile ilişkili ülkemizdeki en kapsamlı araştırmalardan biri Bağış ve Bostancı tarafından yapılmış olup, 165 gebe birey arasından 85 GDM'a sahip bireyde periodontal hastalığın klinik parametrelerinde kontrol grubuna kıyasla artış olduğu bulunmuş ve periodontal inflamasyonun GDM varlığı açısından risk faktörlerinden olabileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde; Xiong ve ark.'ı da periodontal hastalık ve GDM arasında kuvvetli ilişki bildirmiştir¹⁶. Chokwiriyaçit ve ark. periodontitisli kadınlarda GDM görülme ihtimalinin periodontitis olmayanlara göre 3 kat daha fazla olduğunu, GDM'li kadınların daha yüksek SCD ve KAD değerlerine, daha çok alanda SK'ya ve artmış CRP seviyelerine sahip olduğunu belirtmişlerdir¹⁵.

Oksidatif stres birçok sistemik hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar¹⁷. Periodontal hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom veya DM gibi sistemik durumlarla ilişkilendiren önemli kanıtlar vardır¹⁸. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından salgın olarak kabul edilen kronik bir hastalık olan DM, artık periodontal hastalık için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca periodontal hastalık DM'un 6. komplikasyonu olarak belirtilmiştir. Reaktif oksijen türleri (ROS) veya serbest oksijen radikalleri, normal hücresel metabolizmanın ürünleridir ve oksidatif süreçler esnasında üretilirler. Glikoz oto-oksidasyonu, poliol yolu, prostanoid sentezi ve protein glikasyonu gibi hiperglisemi ile sıkı bir şekilde ilişkili birçok biyokimyasal yol ROS üretimini artırabilir. Ayrıca, endotelial hücrenin yüksek glikoza maruziyeti ROS üretimine yol açabilir¹⁹. Bu, periodontal hastalığın ana etiyolojik faktörleri olan dental plak ve diş taşı yokluğunda bile, DM tip 2 hastalarında periodontal dokularda meydana gelen değişikliklerin nedenlerinden biri olabilir.

İnsan vücudunda, oksidan ile antioksidan moleküller arasında bir denge bulunmaktadır. Vücutta hayati reaksiyonların devamı için belli konsantrasyonlarda oksidan molekül gereklidir. Normal şartlarda, vücutta serbest oksijen radikallerin artışında antioksidan sistemler devreye girerek, bu moleküllerin zararlı etkilerinden vücudu korur. Ancak antioksidan sistemlerin yetersiz kalması ve oksidan moleküllerin kronik etkisi sonucu oksidatif stres (OS) meydana gelir. OS'in birçok hastalığın

inflatuar sürecinde rol oynadığı gösterilmiştir^{20, 21}. Vücutta OS durumunu ortaya koymak için çeşitli yöntemler kullanılsa da, sıklıkla total oksidan kapasite (TOS), total antioksidan kapasite (TAS), oksidatif stress indeksi (OSI) belirteçleri kullanılmaktadır.

Literatür gözden geçirildiğinde, GDM ve periodontal hastalıklar arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. GDM'li kadınlarda periodontal hastalıkların normal gebelere göre daha yüksek oranlarda olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir^{22, 23}. Oksidatif stress ile GDM arasındaki ilişki araştırılmış ve GDM etyopatogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı gösterilmiştir^{24, 25}. GDM hastalarında periodontal hastalık ve oksidatif stres ile ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada, GDM gebelerde dişeti oluğu sıvısı, tükürük ve serumda oksidatif stress belirteçleri değerlendirildi. Tükürük örneklerinin değerlendirilmesi, tükürüğün birçok hastalığın teşhisinde ve izlenmesinde kullanılabilecek biyolojik belirteçlerin çoğu dahil olmak üzere çok sayıda hücresel element içermesi ve toplanmasının hasta için ağrısız, araştırma için ucuz, pratik olması ve bu işlemi yapan sağlık çalışanları için güvenilir olması nedeniyle önerilmiştir²². DOS analizi de tükürükle aynı şekilde kolay ve kullanışlı bir biyobelirteç tespit aracı olarak kullanılmaktadır¹⁵.

2. GENEL BİLGİLER

Periodonsiyum, diş çevreleyen ve destekleyen dokular bütünüdür. Periodonsiyum önemli fonksiyonlara sahip olup, temel olarak diş ile çene kemiği arasında bağlantıyı sağlarken, çiğneme sırasında mukozanın bütünlüğünü de devam ettirmektedir²⁶.

2.1 Periodonsiyum Anatomisi

Periodonsiyum dört ana bileşenden oluşur;

1. Dişeti
2. Periodontal ligamet
3. Alveolar kemik
4. Sement

Bu bileşenlerin her biri konumu, dokusal yapıları, biyokimyasal ve hücresel bileşimi bakımından farklı yapıda olmakla birlikte tek bir birim olarak fonksiyon görürler²⁷.

2.1.1 Dişeti

Dişeti, diş kökünü ve onun çevresindeki alveol kemiğini mine-sement sınırına kadar kaplayan, diğer periodontal yapıları mekanik ve mikrobiyal kaynaklı yıkıma karşı koruyan bir yapıdır. Bu yapı, periodontal patojenlerin daha derin periodontal dokulara penetrasyonuna karşı bir bariyer olarak işlev görür. Dişeti anatomik olarak serbest (marjinal) dişeti, interdental dişeti ve yapışık dişeti olarak üç grupta incelenebilir²⁸.

Oral mukoza;

- 1) Dişeti ve sert damağı kaplayan çiğneme mukozası
- 2) Dil sırtını örten özelleşmiş mukoza
- 3) Geri kalan kısımları kaplayan örtücü mukozayı içermektedir²⁶.

Histolojik olarak ise yüzey epiteli ile epitelin hemen altındaki bağ dokusu olarak iki farklı yapıdadır. Bu iki yapı periodontal hastalıkların gelişiminde konağın oluşturacağı erken savunma cevabının oluşturulması ve düzenlenmesinden sorumludur²⁷.

Marjinal dişeti aynı zamanda serbest dişeti olarak da adlandırılan ve dişetinin dişleri yaka biçiminde çevreleyen koronal kısmıdır. Serbest dişeti yaklaşık 1 mm

genişliğindedir ve diş yüzeyinden periodontal sonda yardımı ile ayrılabilir²⁹. Serbest dişeti, dişe komşu bölgede sulkuler dişeti olarak adlandırılır²⁸. Marjinal dişeti, dişeti oluşunun yumuşak doku bileşenini oluşturur ve yapışık dişetinden serbest dişeti yivi ile ayrılır.

Yapışık dişeti ise marjinal dişetinin apikal olarak devamını oluşturan dişeti bileşenidir. Yapışık dişeti, koronal ve apikal olarak sırasıyla serbest dişeti ve daha hareketli bir yapı olan alveoler mukoza ile devamlılık gösterir. Sağlam ve esnek bir yapıdadır ve alveolar kemiğin periosteumuna sıkıca bağlıdır. Yapışık dişeti genişliği önemli bir klinik parametredir ve mukogingival birleşim ile dişeti sulkusu tabanının dış yüzeyindeki çıkıntı arasındaki mesafe olarak ölçülür³⁰.

2.1.2 Periodontal Ligament

Periodontal ligament, alveoler kemik ile sement arasında yerleşmiş, asıl amacı dişleri maksilla ve mandibula içindeki sokette tutabilmek ve kuvvetleri dengelemek olan, genişliği yaklaşık 0,25 mm olan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Periodontal ligamentin en önemli yapısal bileşenleri, kolajenöz ve demetler şeklinde bulunan ve dalgalı bir seyir izleyen ana liflerdir. Bu liflerin sement ve alveoler kemik ile bağlantı kuran terminal bölümleri Sharpey lifleri olarak adlandırılır. Bu terminal bölümler sement ve alveoler kemik içerisinde gömülerek kalsifiye olur; liflerin geri kalan bölümleri ise bu iki yapı arasında bir anastomoz ağı oluşturur. Fonksiyonları, fiziksel, formatif, beslenme ve duyuşal olarak alt katagorilerde incelenebilir. Buna göre periodontal ligament, dişlere gelen kuvvetlerin kemiğe iletilmesi, dişlerin alveoler sokette tutunması; fiziksel kuvvetlere karşı direnç sağlanması; sement, alveoler kemik ve dişetinin kanlanması ve trigeminal yolaklar aracılığıyla dokunma, basınç ve ağrı duyularının iletilmesi gibi durumlarda görevler alır³⁰.

2.1.3 Sement

Sement dişin dentin yüzeyini dış kısmından kaplayan avasküler bir dokudur³¹. Çoğunlukla mineralize yapıda olmakla birlikte, organik yapısının %90'ı tip I kolajenden oluşur³². Sementin kolajen lif kaynağı iki ayrı yapıdan kaynaklanmaktadır. Bunların ilki periodontal ligamentin sement içerisine gömüldüğü teminal bölümüdür ve sementin dışsal kolajen kaynağını oluşturur; bir diğeri ise sementoblastlar tarafından üretilen sement matriksine ait liflerdir ve sementin içsel kolajen kaynağını oluşturur³⁰.

2.1.4 Alveoler kemik

Alveoler kemik mandibuler ve maksiller kemiklerin dişlere destek olan kısmıdır. Artmış veya azalmış çiğneme kuvvetleri ve dişin sürmesi ya da diş kaybı gibi etkilerle hızlı bir yeniden şekillenme meydana gelebilir³³. Buna göre alveoler kemiği diş erüpsiyonu sırasında oluşur ve diş kaybını takiben yavaş zamanla rezorbe olur. Yeniden şekillenme sürecinde osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler temel olarak görev alır³⁰.

Alveoler kemiğin morfolojisini ilişkide bulunduğu dişlerin boyutları, şekilleri, yerleşimleri ve fonksiyonları belirler³⁰. Alveol kemiği yapısal olarak dişin kurono-apikal yönünde katmanlar halinde uzanan demet kemiği, kemik iliği ve periosteumdan oluşur³⁴.

2.2 Periodontal Hastalıkların Sınıflaması

Günümüze kadar periodontal hastalıklar çeşitli sınıflama sistemleriyle tanımlanmıştır. Bu sınıflama sistemi içerisinde en son yapılan sınıflama; 2017 Dünya Çalıştayı'nda periodontal sağlık ve hastalık tipleri ayrıntılı olarak güncellenmiştir³⁵.

2.2.1 Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar

1. Periodontal ve Gingival Sağlık
2. Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis
3. Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Dişeti Hastalıkları

Gingivitis doğrudan diş kaybına neden olmaz ancak gingivitisin tedavisi periodontitis için temel bir koruma stratejisini oluşturmaktadır³⁶. Periodontal sağlık ve mikrobiyal dental plağa bağlı olarak gelişen periodontal hastalıklar Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Periodontal sağlık-gingivitis ve periodontitis ilişkisi³⁴

Periodontal sağlık, klinik olarak gingivitis, periodontitis ve diğer periodontal durumlarla ilişkili olan hastalıkların bulunmama halidir. Aynı zamanda herhangi bir klinik gingival inflamasyon belirtisi göstermeyecek şekilde başarıyla tedavi edilmiş

gingivitis, periodontitis ve diğer periodontal durumlarla ilişkili olan hastalık hikayesi bulunan hastaları da içerebilir³⁷.

Klinik olarak sağlıklı periodonsiyum; <%10 sondlamada kanama ve ≤ 3 mm sondalanabilen cep derinliği, kızarıklık, klinik şişlik/ödem veya pü olmaması durumunu içerir³⁸. Radyografik incelemede periodontitis hikayesi bulunmayan sağlıklı bireylerde mine-sement birleşimi ile alveoler kemik kreti arasındaki mesafe 1mm ile 3mm arasındadır; ancak azalmış periodonsiyumda radyografik kemik kaybı bulunacağından, radyografilerin tek başına incelenmesi periodontal sağlık tanımı açısından doğru değildir³⁷.

2017 Dünya Çalıştayı'nda belirtildiği üzere periodonsiyumun normal ataşman ve kemik seviyesine veya azalmış desteğe sahip olmasına ve modifiye edici faktörleri ile tedavi sonuçlarını kontrol etme yeteneğinin bulunmasına göre dört çeşit periodontal sağlık seviyesi bulunmaktadır:

1. Ataşman ve kemik kaybı olmaksızın, klinik inflamasyon ve fizyolojik immün durumların yokluğu ile tanımlanan bozulmamış periodontal sağlık.
2. Ataşman ve kemik kaybı olmaksızın minimum düzeyde gözlenen veya hiç gözlenmeyen inflamasyon ile tanımlanan normal periodontal sağlık.
3. Azalmış periodonsiyumda periodontal hastalık stabilitesi.
4. Azalmış periodonsiyumda periodontal hastalık belirtilerinin azalması³⁷.

2.2.3 Gingivitis

Gingivitis, spesifik olmayan dental plak tarafından oluşturulan iltihabi bir durumdur, başka bir ifadeyle dişeti kenarı veya altında biriken bakteriyel plağa karşı oluşan inflamatuvar bir cevaptır².

2017 Dünya Çalıştayı'nda belirtildiği üzere gingival hastalıklar, dental plağa bağlı olan ve dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar olarak iki ana başlıkta incelenmektedir³⁵. Dental plakla ilişkili gingivitis, dişeti kenarında ve apikalinde dental plak biyofilminin birikiminin bir sonucudur, spesifik olmayan inflamatuvar bir durumdur ve geri dönüşlüdür³⁹. Gingival inflamasyonun ataşman kaybı ile bağlantısı ortaya konmuş; buna göre daha önceden ataşman kaybı gelişmiş bölgelerde daha fazla gingival inflamasyon, ataşman kaybı gözlenmeyen bölgelerde ise daha az gingival inflamasyona rastlanmıştır⁴⁰. Gingivitisin en erken bulgusu olarak kabul edilebilen sondalamada kanama, klinik olarak kolayca tespit edilebilir. Bu bulgu, diğer görsel bulgulardan daha

erken saptanır⁴¹. Buna göre genel olarak gingivitis, azalmış periodonsiyumda ya da periodontitis hikayesi olmayan kişilerde tüm dentisyonun $\geq$ %10'unda sondalamada kanama görülmesi olarak tanımlanır⁴². Bunun dışında dişetine komşu bölgelerde plak birikimine neden olarak sondalamada kanamaya neden olan lokal faktörler de bulunabilir^{43,44}. Bu faktörler arasında dikkat çeken, subgingival restorasyonların uyumsuz kenarlarıdır⁴⁵. Gingivitisin bir diğer gözlenebilir bulgusu ise portakal kabuğu görüntüsünün ödemle birlikte kaybolmasıdır⁴⁶.

Dental plakla ilişkili olmayan gingival hastalıklar ise dental plaktan bağımsız ve plak uzaklaştırılsa dahi devam eden durumları içerir. Bu gözlenen gingival durumlar lokalize olabilir ya da genel sistemik durumun bir yansıması olabilirler. Dental plakla ilişkili olmayan gingival hastalıklar, genetik ve gelişimsel bozukluklar; bakteriyel, viral ve fungal orjinli spesifik enfeksiyonlar; inflamatuvar ve immün lezyonlar; epulis ve granülomlar gibi reaktif durumlar; premalign ve malign neoplazmlar, endokrin ve metabolik bozukluklar; travmatik lezyonlar ve gingival pigmentasyonlar olarak ana başlıklar altında incelenebilir⁴⁷.

1975 yılında, Page & Schroeder gingival ve periodontal hastalıkların gelişimini klinik ve histolojik bulgulara dayanarak dört aşamaya ayırmıştır: Başlangıç, erken, yerleşik ve ilerlemiş lezyon. Bu gözlemler hastalığın ilerleme sürecinin farklı aşamalarını anlamada temel oluşturmaktadır⁴⁸.

Başlangıç lezyon; rezident lökositler ve bakteriyel biyofilmdeki endotelyal hücreler sorumludur. Bu aşamada, klinik inflamasyonun bir belirtisi yoktur, ancak histolojik olarak dokular değişir. Kanlanma artışı, mikrosirkulasyonda hidrostatik basıncın artışı ve kapillerde endotelyal hücreler arası boşluk artışı görülür. Bunların hepsi mikrovasküler yatağın permeabilitesinin artışı sağlar⁴⁹.

Sonuç olarak, protein ve sıvılar doku içine çıkmaya başlar. Klinik olarak DOS artışı vardır, bu da dilutasyonu ve plak biyofilminin ürettiği zararlı ürünlerin yıkanmasını sağlar. Nötrofiller dokuya migrasyona başlar. Bu aşamada nötrofillerin kemotaksisi nonresident hücre migrasyonuna ve damar duvarında hasara sebep olur⁵⁰.

Erken lezyon; başlangıç lezyonunu takip eder. Nötrofil miktarındaki ciddi artışla karakterizedir ve makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleri görülür. Epitelyum daha derin rete peglere proliferer olur. Gingival inflamasyonun kanama gibi klinik belirtileri görülebilir. Mikrobiyal biyofilm genişler ve subgingival seviyeye

ilerler. Epitelyumun bazal hücre tabakası biyofilm ve bağlantı epiteli arasındaki fiziksel bariyerin apikale migrasyonu oluşumuna yönelik proliferasyona başlar. Sulkus derinleşmeye başlar. Fibroblastlar dejenerasyona, apoptozise başlar. Kollojen fiberler lökosit infiltrasyonu için yıkılarak boşluk oluştururlar. Sitokin salgılanması artar, IL1, IL6 ve TNF- α seviyesi artar, bunlar da inflamasyonun artışından ve inflamatuvar cevabın artışından sorumludur⁵¹.

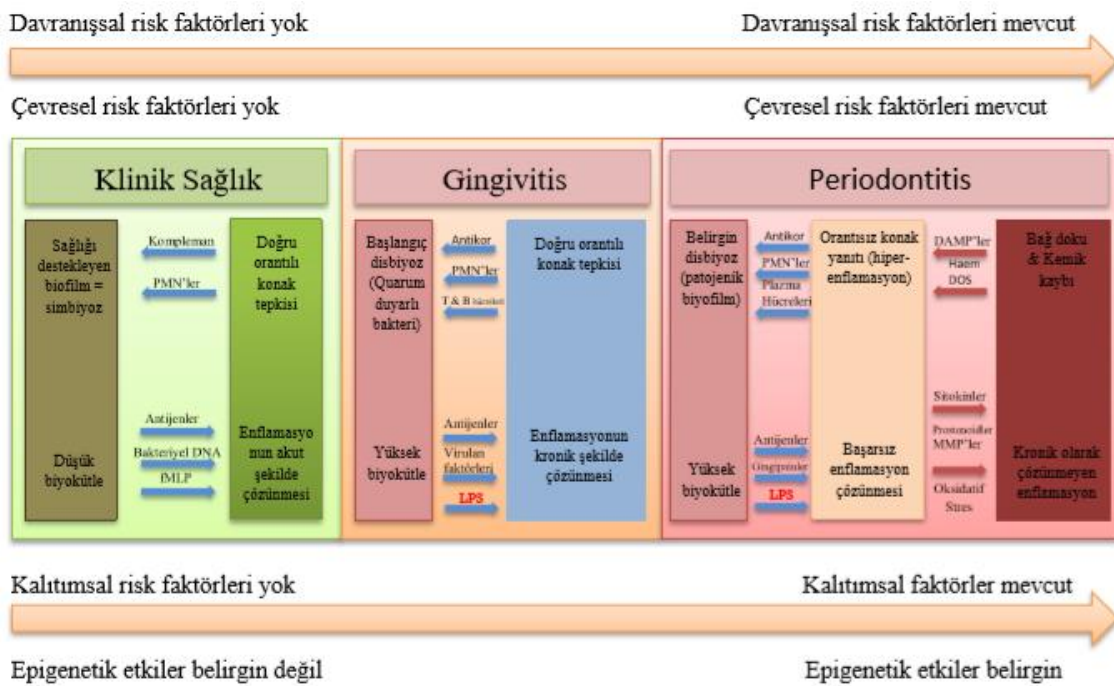
Yerleşmiş lezyon; doğal immun cevabın tam olarak meydana gelmesi olarak düşünülebilir. İnflamasyon artık kronikleşmiştir. Makrofajlar, plazma hücreleri, T ve B lenfositler dominanttır, IgG1 ve IgG3, B lenfositlerin alt sınıfları da bulunur. Kan akışı bozulmuştur, kollajenolitik aktivite artmıştır, kolajen dejenerasyonu devam eder, inflamatuvar hücreler daha derin dokulara penetre olur, dento-gingival epitel proliferasyona devam eder⁵². Bağlantı epiteli gevşek bağlantılı cep epiteline dönüşür ve bakteriyel biyofilmin periodontal cebe migrasyonu olur. Klinik olarak kanamanın olduğu, renk ve kontur değişimin gözlemlendiği gingivitis meydana gelmiştir. Alveolar kemikte ve periodontal ligamentte hala yıkım yoktur. Alveolar kemikte yıkım olmayan, sement açığa çıkmamış, periodontal ligamentte hasar olmayan bu lezyon geri dönüşümlüdür ve periodontitise dönmeden tedavi edilebilir⁵³.

İlerlemiş lezyon; gingival inflamasyonun son aşamasıdır, gingivitisten periodontitise yol açar. Bu aşama, periodontal yıkımın başlatıldığı ve geri dönüşümsüz olduğu bir aşama olarak düşünülmelidir. Ağırlıklı olarak plazma hücrelerini içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bağ dokusundan daha derinlere uzanır⁵². Kolajen liflerinin büyük ölçüde bozulması ve bağlantı epitelinin apikal göçünün artışı görülür. Cep derinliği artar ve biyofilm anaerobik ortamda apikale doğru büyümeye devam eder. Bu aşamada bağ dokusu ataşmanı ve kemik kaybı meydana gelir⁵². Antiinflamatuvar sitokinlere ve kemokinlere ek olarak MMP'lerin doku inhibitörleri de salınır. Fibroblastlar kolajenlere yerleşir, osteoblastik kemik rezorpsiyonu sonucu osteoblastlar aktive edilir⁵⁴. RANKL ve osteoprotegerin kemik döngüsü aşamasını düzenler. Tamir ve meydana gelen hasar arasındaki savaş, periodontitisin yıllar içinde yavaşça ilerlediği kronik bir lezyon ile sonuçlanır⁵⁵.

Eğer dental plak günler-haftalar süren bir süre boyunca uzaklaştırılmadan birikirse, biyofilm ile konağın immün-inflamatuvar cevabı arasındaki simbiyotik ilişki bozulur ve disbiyotik ilişki başlar. (Şekil 2) Endokrinopatiler, hematolojik durumlar,

ilaçlar ve beslenme gibi çeşitli sistemik faktörler immün-inflamatuar cevabı modifiye eder^{56, 57}.

Şekil 2: Konak yanıtının yeni başlayan bir disbiyozu (gingivitis) yönlendirdiği periodontitis patogenezinde konak-mikroorganizma etkileşimlerinin çağdaş modeli. Biyofilm bozulmazsa veya kaldırılmazsa, açık bir şekilde disbiyoz ortaya çıkar ve kronik, çözülmeyen ve yıkıcı bir iltihaplanma meydana gelir. Hasarla ilişkili moleküler modeller; N-formilmetiyonil-leusil-fenilalanin; DOS, lipopolisakkarit; matris metaloproteinazlar; polimorfonükleer nötrofiller⁵⁸.



Şekil 2. Konak yanıtının yeni başlayan bir disbiyozu (gingivitis) yönlendirdiği periodontitis patogenezinde konak-mikroorganizma etkileşimlerinin çağdaş modeli⁴.

2.2.4 Periodontitis

2017 Dünya Çalıştayı'nda belirtildiği üzere periodontitis, gingival inflamasyon, klinik ataşman kaybı, alveoler kemik kaybı, periodontal cep oluşumu; tedavi edilmediği takdirde ise artmış mobilite ve diş kaybı ile karakterize yıkıcı bir hastalık olarak tanımlanmıştır⁴.

Periodontitis etiyolojisinde özellikle patojen bakteri türlerinin içeriğinde bulunduğu mikrobiyal dental plağın ve bu sürecin tetiklediği konak cevabının yer aldığı bilinmektedir^{59, 60}.

Periodontitis, daha önce evrensel olarak kabul görmüş sınıflama sistemleri içinde görülme yaşı ve yıkım hızıyla bağlantılı olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre 1989 yılında yapılan sınıflamada “Erken Başlayan Periodontitis” olarak sınıflandırılan form, 1999 yılında yapılan sınıflandırmada “Agresif Periodontitis”; “Erişkin Periodontitis” olarak sınıflandırılan form ise “Kronik Periodontitis” olarak güncellenmiştir⁶¹.

1999 Armitage sınıflamasına göre periodontitis tipleri arasında yer alan agresif periodontitis, hızlı ilerlemesi, büyük oranlarda plak veya diştaşı birikimi görülmemesi ve genetik yatkınlığı kanıtlayan bir aile hikayesi bulunması ile kronik periodontitisten ayırt edilir⁶¹. Hastalığın karakteristik özellikleri, çoğunlukla klinik olarak sağlıklı bireylerde görülmesi, hızlı ataşman ve kemik kaybı izlenmesi, hastalığın yıkım ciddiyeti ile uyumlu olmayacak miktarda mikrobiyal dental plak veya diştaşı birikimi varlığı ve hastalığın ailesel olarak gözlenmesidir. Agresif periodontitis hastayı etkileme oranına göre 2’ye ayrılır:

- 1) Lokalize Agresif Periodontitis: Biri birinci molar diş olmak üzere, en az iki daimi dişte proksimal ataşman kaybı ve etkilenmiş bölgelerde güçlü serum antikor cevabı izlenen tip olarak tanımlanır.
- 2) Generalize Agresif Periodontitis: Birinci molar ve kesici dişler hariç en az 3 diş etkileyen genel bir proksimal ataşman kaybı vardır. Etkilenen alanlarda zayıf serum antikor cevabı gözlenir ve genellikle 30 yaş altındaki bireyleri etkiler^{61, 62}.

1999 Armitage sınıflamasına göre periodontitis tipleri arasında yer alan kronik periodontitis ise çoğunlukla yetişkinlerde gözlenen; ancak yaştan bağımsız periodontitis formu olarak tanımlanmıştır. Yıkım miktarıyla uyumlu mikrobiyal dental plak ya da diştaşı birikimi vardır, yavaş veya orta ilerleme hızında görülebilir. Hastalık şiddetine göre ise hafif, orta ve şiddetli olarak gruplanır. Tutulum miktarına göre 2 şekilde tanımlanmaktadır:

- 1) Lokalize Kronik Periodontitis: Tüm diş yüzeylerinin <%30 bölgesinde görülür.
- 2) Generalize Kronik Periodontitis: Tüm diş yüzeylerinin >%30 bölgesinde gözlenir.

Kronik periodontitis hastalık şiddetine göre ise 3 grup altında değerlendirilmektedir. Buna göre;

- 1) Hafif: 1-2 mm klinik ataşman kaybı
- 2) Orta: 3-4 mm klinik ataşman kaybı
- 3) Şiddetli: ≥ 5 mm klinik ataşman kaybı⁶¹.

2017 Dünya Çalıştayı'nda belirtilen güncel sınıflamada ise periodontitis teşhisi için;

- 1) Birbirine komşu olmayan en az 2 dişte gözlenebilen interdental klinik ataşman kaybı varlığı
- 2) Ya da yine en az 2 dişin oral ya da bukkal yüzeylerinde ≥ 3 mm sondalanabilir cep derinliği ile birlikte gözlenebilen ≥ 3 mm klinik ataşman kaybı bulunması gerekmektedir.

Ancak

- travma kaynaklı dişeti çekilmeleri,
- dişin servikal bölgesine uzanan diş çürüğü,
- üçüncü büyükazı dişlerin malpozisyonuna veya ekstraksiyonuna bağlı olarak gelişen ikinci büyükazıların distalindeki klinik ataşman kaybı,
- sulkus içinden drene olan endodontik lezyonlar,
- dikey kök kırıklarına bağlı oluşan klinik ataşman kayıpları, periodontitis teşhisi için geçerli değildir ^{4, 63}.

Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması (EFP / AAP 2017)

- 1) Nekrotizan periodontal hastalıklar
 - a. Nekrotizan gingivitis
 - b. Nekrotizan periodontitis
 - c. Nekrotizan stomatitis
- 2) Sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis
- 3) Periodontitis ⁴

Bu başlıklardan ilki hastalık evresine ilişkin değerlendirmeleri içerir. Buna göre;

- Evre: Büyük oranda hastalığın ciddiyeti ve tedavinin kompleksliği ile ilişkili olarak, dört gruba ayrılarak incelenebilir:
- Evre 1: Başlangıç periodontitis. En fazla 1-2 mm klinik ataşman kaybı bulunması ve periodontitis kaynaklı diş kaybı olmaması durumudur.
- Evre 2: Orta şiddette periodontitis. En fazla 3-4 mm klinik ataşman kaybı bulunması ve periodontitis kaynaklı diş kaybı olmaması durumudur.
- Evre 3: Ek diş kaybı potansiyeline sahip olan şiddetli periodontitis. ≥ 5 mm klinik ataşman kaybı bulunması ve periodontitis kaynaklı ≤ 4 diş kaybı olması durumudur.
- Evre 4: Dentisyon kaybı potansiyeline sahip olan şiddetli periodontitis. ≥ 5 mm klinik ataşman kaybı bulunması ve periodontitis kaynaklı ≥ 5 diş kaybı olması durumudur⁴.

Periodontitis evresi		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	Interdental CAL	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Radyografik kemik kaybı	Küronal üçlü (<%15)	Küronal üçlü (%15-33)	Orta veya apikal üçlüye ulaşır	Orta veya apikal üçlüye ulaşır
	Diş kaybı	Periodontitise bağlı diş kaybı yok		Diş kaybı ≤ 4	Diş kaybı ≥ 5
Tedavinin Karmaşıklığı	Yerel özellikler	PD ≤ 4 mm Horizontal yıkım	PD ≤ 5mm Horizontal yıkım	Evre II'ye ek olarak: PD ≥ 6mm, Vertikal kemik kaybı ≥ 3mm, Furkasyon lezyonu sınıf II veya III, Orta derecede kret defekti	Evre III'e ek olarak: Çiğneme bozukluğu, Sekonder oklüzal travma (≥ 2. derece mobilite), İleri kret defekti, Posterior diş kaybına bağlı kapanışta çökme, Dişlerde kayma, şiddetli inflamasyon, < 20 diş varlığı
Yaygınlık	Her evre için: lokalize (etkilenen diş oranı <%30) / yaygın / molar-keser tutulumu				

Tablo 1. 2017 Sınıflandırmasına Göre Periodontitis Evreleri ⁶⁴

CAL: klinik ataşman seviyesi, PD: sondalama derinliği

Bu sınıflamaya göre 2. ana başlık hastalığın kapsam ve yayılımı ile ilişkilidir.

Buna göre;

2. Kapsam ve Yayılım: Hastalığın görüldüğü bölgelere göre yapılan değerlendirmeleri içerir ve 3 grupta incelenir. Bunlar;

- Lokalize: Dişlerin <%30'unda görülen periodontitis
- Generalize: Dişlerin ≥ %30'unda görülen periodontitis
- Molar-Keser yayımlı periodontitis⁴

Periodontitis derecesi		A: yavaş ilerleyen	B: orta hızla ilerleyen	C: hızlı ilerleyen
İlerlemenin doğrudan kanıtı	Uzun dönem takip (radyografik kemik kaybı veya CAL)	5 yıl boyunca kayıp yok	5 yıl boyunca kayıp <2 mm	5 yıl boyunca kayıp ≥ 2 mm
İlerlemenin dolaylı kanıtı	Kemik kaybı/yaş oranı	<0,25	0,25-1,0	> 1,0
	Olgu fenotipi	Plak çok, yıkım az	Plak ve yıkım orantılı	Plak ve yıkım orantısız (molar- keser tutulumu gibi)
Risk faktörleri	Sigara	İçmiyor	Günlük içilen sigara sayısı <10	Günlük içilen sigara sayısı ≥ 10
	Diyabet	Diyabet tanısı yok	Diyabetik, HbA1c <7,0	Diyabetik, HbA1c ≥ 7,0

Tablo 2. 2017 Sınıflandırmasına Göre Periodontitis Dereceleri (Grading)⁶⁴

CAL: klinik ataşman seviyesi, HbA1c: kandaki glikolize hemoglobin oranı

2017 Dünya Çalıştayı'nın belirttiği kriterlere göre 3. ana başlık ise hastalığın derecelendirilmesini içerir. Buna göre;

3. Derece: Hastalığın ilerleyiş oranının geçmişe yönelik analizine dayanır ve hastalığın biyolojik özellikleri açısından ek bilgi sağlar. Risk faktörleri olarak sigara kullanımı ve diyabet kabul edilmiştir.

Periodontitisin derecelendirilmesi 3 grupta sınıflandırılır. Bunlar;

- Derece A: Yavaş ilerleme oranına sahip periodontitis. 5 yılı aşkın bir sürede klinik ataşman kaybı bulunmaması, <0,25 % kemik yıkımı/yaş oranı ve düşük yıkım seviyesine sahip yoğun biyofilm varlığı gözlenir. Risk faktörleri bakımından hastalar sigara kullanmayan, normoglisemik bireylerdir.
- Derece B: Orta ilerleme oranına sahip periodontitis. 5 yılı aşkın bir sürede <2 mm klinik ataşman kaybı, 0,25-1,0 % kemik yıkımı/yaş oranı ve yıkım miktarıyla bağlantılı biyofilm varlığı gözlenir. Hastalar günde <10 sigara kullanan ve HbA1c seviyeleri <7 olan diyabetik bireylerdir.

- Derece C: Hızlı ilerleme oranına sahip periodontitis. 5 yılı aşkın bir sürede ≥ 2 mm klinik ataşman kaybı, $>1,0$ % kemik yıkımı/yaş oranı ve var olan plak miktarını aşan bir yıkım gözlenir. Hastalar günde ≥ 10 sigara kullanan ve HbA1c seviyeleri $\geq 7,0$ olan diyabetik bireylerdir⁴.

1.2.4 Periodontitiste İnflamatuvar Cevap

Konak kaynaklı inflamasyonun ve doku yıkım mediatörlerinin düzensiz, aşırı salımı ile karakterizedir. IL-1 β , IL-6, PGE₂, TNF- α , RANKL, MMP-8, MMP-9, MMP-13, T hücresi regülör sitokinler (IL-12, IL-18). Periodontitiste inflamatuvar cevap bireyler arasında farklılıklar gösterir. Hatta aynı bireyde bile farklı zamanlarda farklılık gösterebilmektedir⁶⁵.

1.3 Tükürük ve Periodontal Hastalık

Tükürük, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, bikarbonat, gibi elektrolitler, enzimler, proteinler, müsinler, immünoglobülinler (İg), amonyak ve üre gibi bileşiklerden oluşan; elde edilmesi kolay olan renksiz, kokusuz, tatsız, hafif bulanık ve az kıvamlı heterojen bir sıvıdır. Doğal immün cevaplarda görev alan tükürük bileşenleri Tablo 3'te özetlenmiştir⁶⁶. Tükürük, serbest radikallere bağlanan antioksidanların toplam kapasitesinin %70'ini içerir⁶⁷.

Tükürük Bileşenleri	Konak Savunmasındaki Fonksiyonu
Antijenler (örneğin İgA)	Bakteriyel adezyonu önler, aglutinasyonu teşvik eder.
Histatin	Lipopolisakkaritleri nötralize eder, yıkıcı doku enzimlerini inhibe eder.
Sistatin	Bakteri büyümesini inhibe eder.
Laktoferrin	Bakteri büyümesini inhibe eder.
Lizozim	Bakteri hücre duvarını lizise uğratar.
Müsin	Bakteriyel adezyonu önler, aglutinasyonu teşvik eder.
Peroksidaz	Bakteriyel hidrojen peroksit nöralizasyonunu sağlar.

Tablo 3. Doğal immüniteye katkıda bulunan tükürük bileşenleri⁶⁷

Tükürük, majör (parotis, sublingual ve submandibular) tükürük bezlerinden ve bukkal mukoza, yumuşak damak ve dudakların iç yüzeylerinde bulunan minör tükürük

bezlerinden hem sempatik hem de parasempatik uyarılarla uyarılır ve sekresyon sağlanır⁶⁸.

Tükürük oral sağlığın korunmasında önemli rol oynar. Bu anlamda oral mukozal dokuların kayganlığının sağlanması, dişlerin remineralizasyonu, yıkayıcı etkisi, ağız içi pH dengesi ve fonetik için gereklidir. Tükürük, sindirim, tat alma hissi sağlanmasında da fonksiyon görür⁶⁹. Tükürük belirli avantajlarından dolayı pek çok hastalığın teşhisinde bir araç olarak kullanılabilir⁷⁰. Bu avantajlar;

- Örneklerin kolay toplanabilmesi,
- Hacim olarak çok miktarda elde edilebilmesi,
- Örneklerin çalışılması için kompleks malzemelere ihtiyaç duyulmaması,
- İnvaziv olmayan bir tanı aracı olması,
- Pek çok inflamatuvar ajanın spesifik olarak saptanabilmesi olarak

sıralanabilir⁷⁰.

Tükürük, toplandığı tükürük bezine göre özgün ya da total tükürük olarak iki şekilde sınıflanabilir. Özgün tükürük, spesifik bir tükürük bezinden toplanan salgıdır; total tükürük ise tüm minör ve majör tükürük bezlerinden toplanan salgılar toplamıdır⁷¹.

Tükürük, uyarılmamış (istirahat) veya uyarılmış koşullar altında toplanabilir. Tükürük akışı çeşitli ajanlar tarafından uyarılabilir: tükürük akış hızını arttırmak için en sık kullanılan ajanlar tatlandırıcı ve çiğneme uyarıcılarıdır. En yaygın kullanılan uyarıcılar parafin mumu, lastik bantlar, sakız mayası ve sitrik asittir. Uyarılmamış tükürük, belirgin bir stimülasyon kaynağı olmadan toplanan tükürük olarak tanımlanır. Uyarılmamış tükürüğün toplanması için bireylerin başları hafifçe öne eğik ve dik bir şekilde oturması, 1-2 saat öncesinden gıda ve sıvı alımını ve sigara kullanımını kesmesi önerilmiştir. Total tükürüğü toplama yöntemleri şunlardır:

- Boşaltma yöntemi: Tükürüğün, deneğin alt dudağından bir huni vasıtasıyla dereceli bir test tüpüne damlaması sağlanır.
- Tükürme yöntemi: Ağız tabanında biriken tükürük her 60 saniyede bir denek tarafından derecelendirilmiş bir test tüpüne tükürülür.
- Vakum yöntemi: Tükürük ağzın tabanından bir test tüpüne bir tükürük emici veya bir aspiratör ile emilerek toplanır.
- Pamuk (emici madde) yöntemi: Tükürük, majör tükürük bezlerinin ağız içindeki kanal ağzlarına yerleştirilmiş önceden tartılmış bir bez, pamuklu bir rulo veya

gazlı bez ile toplanır (emilir) ve toplama işleminden sonra yeniden tartım için ağız içinden çıkarılır⁷².

1.4 Dişeti Oluğu Sıvısı ve Periodontal Hastalık

Yapılan çalışmalar, DOS'un temel olarak plazmadan köken alan, eksuda özelliğinde ve farklı kompozisyonlarda dişeti oluşununda bulunan bir sıvı olduğunu kanıtlamıştır⁷³. DOS, içeriğindeki antikorlar, nötrofiller ve plazma hücreleri, mikrobiyal dental plak patojenlerinin doku invazyonunu engelleme fonksiyonuna sahiptir⁷⁴. Sağlıklı bir dişeti oluşunda az miktarda DOS bulunmaktadır⁷⁵. Dişeti oluşu sıvısı (DOS); doku yıkım ürünlerini, periodonsiyumdaki konak hücrelerinin ürünlerini, plazma kaynaklı molekülleri ve subgingival mikrobiyal plak ürünlerini içermesi nedeniyle periodontal hastalık hakkında çok önemli bilgiler sağlayabilen bir kaynaktır. DOS içeriği periodontal hastalığın aktivasyon durumunu da yansıtabilir⁷⁶.

Literatürde birden fazla DOS elde etme tekniği önerilmiştir. Her yöntemin belirli avantaj ve dezavantajları vardır. DOS elde etme yöntemleri aşağıda sıralanıp, açıklanmıştır:

- 1) Gingival Yıkama Yöntemi: Özelliği araştırmacı tarafından bilinen bir sıvı ile dişeti oluşu yıkanarak, seyreltilmiş DOS mikro şırıngalarla toplanır.
- 2) Kapiller Tüp ya da Mikropipet Yöntemi: Dişeti oluşuna yerleştirilen mikropipetler vasıtasıyla DOS bölgeden aspire edilir. Diğer yöntemlere oranla travmatik bir işlemdir.
- 3) Emici Kağıt Şerit Yöntemi: Oluk içi ya da oluk dışına konumlandırılan emici kağıt şeritler vasıtasıyla mevcut DOS toplanır. Oluk içi teknik de kendi içinde derin (emici kağıt şerit sulkus içerisinde direnç hissedilen noktada konumlandırılır) ve sığ (emici kağıt şerit sulkus içerisinde 1mm'lik derinlikte konumlandırılır) olarak ikiye ayrılır⁷⁷.

Bu teknikler arasındaki ilk yöntem olan dişeti oluşu yıkama yönteminde toplanan DOS miktarının belirlenemeyebileceği belirtilmiştir. İkinci teknik olan kapiller tüp yönteminde ise elde edilen DOS, hacmi ölçülebilir bir şekilde toplanmaktadır. Ancak bu durum sadece yeterli miktarda DOS bulunan sulkuslarda geçerlidir⁷⁵.

En son teknik olan kağıt şerit yönteminde ise DOS kolayca toplanabilir ve toplanan DOS miktarı ölçülebilir. Mevcut DOS miktarının kağıt şeritlerde ölçülebilmesi için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Buna göre kağıt şeritlerin etkilenen yüzeyleri mikroskop altında incelenebilir, DOS hacmini algılayabilen cihazlar ile volüm tespiti yapılabilir ya da DOS içeren kağıt şeritlerin tartılarak, örnek öncesindeki dara ölçümüyle arasındaki ağırlık farkının tespiti yapılabilir⁷⁷.

1.5 Diyabet

Sınıflandırma

Diyabet aşağıdaki genel kategorilere göre sınıflandırılabilir:

- 1) Tip 1 diyabet (otoimmün β hücre yıkımına bağlı komple insülin eksikliği sonucu ortaya çıkar)
- 2) Tip 2 diyabet (insulin direnci gelişimine sık eşlik eden β hücrelerinin ilerleyici kaybına bağlı gelişen)
- 3) Gebelik diyabetes mellitus (GDM) (Gebelik öncesi belli olmayan ama gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde teşhis edilen diyabet)
- 4) Başka nedenlerden dolayı ortaya çıkan spesifik diyabet çeşitleri, mesela monojenik diyabet sendromları (neonatal diyabet ve gençlerde görülen erişkin tipi diyabet), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis gibi) ve ilaç veya kimyasalla oluşan diyabet (glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi, organ nakli sonrası görüldüğü gibi)⁷⁸.

DM tip 1 ve DM tip 2 klinik belirtilerin ortaya çıkması ve hastalığın ilerlemesi açısından çok değişkenlik gösterebilen heterojen hastalıklardır. Tedavi yöntemini belirlemek için sınıflandırma önemlidir, ancak bazı bireyler tanı sırasında DM tip 1 veya DM tip 2 hastası olarak sınıflandırılmamaktadır. DM tip 2'in sadece erişkin bireylerde, DM tip 1'in ise sadece çocuklarda görüldüğüne dair geleneksel bilgiler artık geçerliliğini kaybetmiş durumda, her iki hastalık her iki yaş grubunda da görülebilir. DM tip 2 hastalarında ara sıra diyabetik ketoasidoz görülebilir (DKA), özellikle etnik azınlıklarda daha sık görülmektedir⁷⁹. DM tip 1'e sahip çocuklarda genellikle poliuri/polidipsi gibi diyabete özgü belirtiler görülmekte ve DM tip 1 hastalarının yaklaşık 1/3'ünde DKA görülmektedir⁸⁰. Erişkinlerdeki DM tip 1'in başlangıcı çok değişkenlik gösterebilmektedir ve çocuklarda görülen klasik belirtiler görülmeyebilir.

Her yaş grubunda ortaya çıkabilen diyabeti ayırt etmekte zorluklar yaşanabilmesine karşın, zamanla diyabetin kesin teşhisi yapılabilmektedir.

Araştırmacılar hem DM tip 1 hem DM tip 2’de çeşitli kalıtsal ve çevresel faktörlerin sonucu β hücrelerinin ilerleyici yıkımı ve/veya fonksiyon kaybının gerçekleştiği ve bunun sonucu hipergliseminin meydana geldiğini düşünmektedirler. Hiperglisemi bir kere meydana geldiğinde, tüm diyabet hastaları aynı komplikasyonların gelişimi konusunda risk altındadırlar fakat ilerleme hızları fark edebilir. Araştırmacılar gelecekte diyabetin hastaya özgü tedavisinin belirlenmesi için β hücre ölümüne ve görev kaybına yol açan çeşitli yolların daha iyi tanımlanmasının gerektiği sonucuna varmışlardır⁸¹.

Altta yatan patofizyolojinin tanımlanması DM tip 1’de DM tip 2’ye göre daha gelişmiştir. Günümüzde DM tip 1’e sahip hastaların birinci kuşak akrabaları ile ilgili yapılan çalışmalar, akrabaları ile iki veya daha fazla ortak otoantikör bulunması, klinik hiperglisemi ve diyabet gelişimi konusunda bir ön gösterge olduğu belirtilmiştir. Hastalığın ilerleme hızı antikorların ilk tespit edildiği yaş, antikor sayısı, antikor çeşidi ve antikor titrasyonuna bağlıdır. Glukoz ve A1C seviyesi diyabetin klinik başlangıcından önce artmaktadır ve bu ketoasidoz (DKA) başlangıcından önce tanının konulmasını mümkün kılmaktadır⁸².

β hücrelerinin ölümü ve fonksiyon kaybına uğraması DM tip 2’de daha az tanımlanmıştır ama insulün direncinin gelişiminde görülen β hücre insulün salgılamada eksiklik sıklıkla ortak belirleyici olmaktadır. DM tip 2 esas olarak genetik faktörler dahil olmak üzere insulün salgılamada eksikliğine neden olan inflamasyon ve metabolik stres gibi faktörler ile ilişkilendirilmiştir⁸¹.

2.5.1 Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet, hastaların her zaman komplikasyon riski altında oldukları bir hastalıktır. Bu komplikasyonlar makrovasküler (koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve felç), mikrovasküler (nöropati, retinopati ve diyabetik nefropati) ve hem mikro hem de makrovasküler (diyabetik ayak) olabilmektedir. Diyabetin mortalitesi ve morbiditesi, yaşlılarda mikrovasküler komplikasyon risklerine kıyasla daha çok makrovasküler dejenerasyon ile ilişkilendirilmektedir. Genel olarak, diyabet komplikasyonları iki grupta incelenmektedir⁸³.

- 1) Metabolik akut komplikasyonlar: Bunlar, kısa süreli olup hipoglisemi, ketoasidoz ve hiperosmolar ketotik olmayan komayı içermektedir.
- 2) Sistemik geç komplikasyonlar: Bunlar, diyabetik nefropati, mikroanjiyopati, diyabetik nöropati ve retinopati, ateroskleroz ve enfeksiyonları içeren uzun süreli kronik komplikasyonlardır⁸³.

2.5.2 Diyabet için tanı testleri

Diyabetin tanısı plazma glukoz kriteri üzerine kurulabilir, bu ya açlık glukoz seviyesi (FPG) veya 75 gr oral glukoz tolerans testinde (OGTT) olduğu gibi 2 saatlik plazma glukoz ölçümü (2-h PG) üzerine veya A1C kriterine göre yapılabilir⁸⁴.

FPG, 75 gr GTT sonrası 2-h PG, ve A1C tanı testi için gayet eşit uygunluktur. Bu testlerin diyabet tespitinde aynı bireylerde aynı sonucu göstermediği unutulmamalıdır. Tip 2 diyabetin erken müdahalesinin etkinliği bozulmuş açlık glukozu veya A1C kriterine göre bozulmuş glukoz metabolizması'na sahip bireylerde gösterilmiştir⁸⁵

Diyabet tanısı için kriterler:

- FPG $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Açlığın açılımı son 8 saatte kalori alımı olmaması

□ VEYA
- 2-h PG $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) OGTT sırasında. Bu test DSÖ'nün yönlendirdiği şekilde yapılması lazım. Suda çözünmüş 75 gr glukoz eşdeğer miktarda şeker alınması lazım. *

□ VEYA
- A1C $\geq$ 6.5% (48 mmol/mol). Bu testin laboratuvar ortamında yapılması gerekir. *

□ VEYA
- Hiperglisemi veya hiperglisemi krizinin klasik semptomlarını gösteren bireylerde rastgele plazma glukozunun $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) seviyede olması.

*Hiperglisemi varlığı anlaşılır değil ise testin tekrarlanması gerekir.

2.5.3 Gestasyonel Diabetes Mellitüs

GDM, yıllar boyunca ilk olarak gebelik döneminde tespit edilen, gebelik sonrasında da devam edebilen herhangi seviyede glikoz intoleransı olarak tanımlanmıştır⁸⁶. GDM, gebelikte başlayan veya tanısı ilk kez gebelikte koyulan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır⁸⁷. GDM aynı zamanda gebelikteki komplikasyonlar için de bir risk faktörüdür⁸⁸. Gebelikteki diyabet anne ve bebek açısından ciddi komplikasyonlara sebep olabilir. GDM'nin anneyi ilgilendiren riskleri: preeklampsi gelişmesi, sezeryan ile doğum oranında artış ve gelecekte DM tip 2 gelişme riskinde artış olması; bebeği ilgilendiren riskleri ise: hidroamnios, fetal makrozomi, fetal organomegali (hepatomegali, kardiyomegali), doğum travması, perinatal mortalite, neonatal solunum problemleri ve metabolik komplikasyonlardır (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, eritremleri)⁸⁹. İleri yaşlarda ise obezite, DM, motor gelişimde bozukluk ve dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite riskinde artış gözlenmektedir⁹⁰. İyi bir glisemik kontrol sağlamak komplikasyonların görülme sıklığını ve/veya şiddetlerini azaltmak için anahtar rol oynamaktadır. GDM prevalansı yaklaşık %7 olarak rapor edilse de bu oran tanı kriterine, ırka ve çalışılan topluma göre farklılık göstermektedir ve %1-14 aralığında değişebilir. Diyabet ile komplike olmuş gebeliklerin yaklaşık %90'ı gestasyonel diyabettir⁹¹. GDM tanısı sıklıkla oral glukoz tolerans testiyle koyulur bununla birlikte OGTT prosedürü ve tanı kriterleri çeşitlilik göstermektedir⁹².

Gebelikte devam eden obezite ve diyabet ilerleyen dönemlerde kadınlarda artan DM tip 2 vakalarına neden olmuştur ve teşhis edilmemiş DM tip 2'li hamile kadınların sayısında artış yaşanmıştır⁹³. İlk trimesterde diyabet tanısı konulmuş kadınlar önceden bulunan pregestasyonel diyabet (DM tip 2 veya nadiren DM tip 1) sınıfına konulmalıdır. GDM ilk olarak 2. veya 3. trimesterde teşhis edilen ve önceden bulunmayan (DM tip 1 ve 2) diyabet çeşididir⁷⁸.

Öneriler

- Risk faktörlerini bulunduran ilk gebelik ziyaretinde teşhis edilmemiş diyabet için test standart tanı kriteri kullanılarak yapılır.
- Diyabet olduğu tam olarak belirgin olmayan gebeliğin 24-28 haftalarında GDM testi

- GDM’li kadınlarda doğum sonrası 4-12 hafta aralığında OGTT testi kullanılarak ve klinik olarak uygun tanı kriterlerine göre kalıcı diyabet tanısı testi yapılmalıdır.
- GDM geçmişi bulunan kadınlarda her üç yılda bir prediyabet ve diyabet gelişimini tespit etmek için hayat boyu tarama tavsiye edilmektedir.
- Prediyabet tanısı konulmuş ve GDM geçmişi bulunan kadınlarda diyabeti önlemek için hayat boyu müdahale ve metformin takviyesi gerekmektedir⁷⁸.

2.5.3.1 Tanı

GDM anne ve yenidoğan için risk taşımaktadır. Yan etkilerin hepsi eşit derecede klinik öneme sahip değildir. Hiperglisemi ve Yan Etki Sonuç (HAPO) çalışmasında, 23000 hamile kadından oluşan çok uluslu geniş çapta kohort çalışması yapıldı ve 24-38 haftalar arasındaki maternal hipergliseminin (eskiden hamilelik dönemi için normal kabul edilen değerler dahil) maternal, fetal ve neonatal yan etkileri arttırdığına dair risk oluşturduğu gösterilmiştir. Çoğu komplikasyon için risk konusunda eşik değer bulunmamaktaydı. Bu sonuçlar GDM’nin tanı kriteri için dikkatli değerlendirilmenin gerektiğini göstermiştir. GDM tanısı aşağıdaki 2 stratejien biri kullanılarak yapılmalıdır:

- 1) “Tek aşamalı” 75-g OGTT veya
- 2) “İki aşamalı” yöntem, 50-g tarama ve pozitif çıkanlarda onu takiben 100-g OGTT testi

Maternal hiperglisemide ve maternal/fetal riski belirlemede farklı tanı kriterlerinin farklı derecede sonuç gösterdiği tespit edilmiştir ve bazı uzmanlar arasında GDM tanısında tartışmalara ve anlaşmazlıklara yol açmıştır⁹⁴.

2.5.3.1.1 Tek aşamalı strateji

Önceden diyabet teşhisi konulmamış gebe kadında, gebeliğin 24-28 haftalarında, 75-g OGTT uygulanır, hasta aç iken ve 1 ve 2 saatlik plazma glukoz seviyesini ölçülür.

OGTT’i 8 saatlik gece açlığı sonrası sabah saatlerinde ölçülür.

Aşağıdaki plazma glukoz seviyelerinden herhangi birine ulaşıldığında veya geçtiğinde GDM tanısı konulur:

- Açlık: 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
- 1 saat: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)

-2 saat: 153 mg/dL (8.5 mmol/L)⁹⁴

2.5.3.1.2 İki aşamalı strateji

Aşama 1: Daha önce diyabet teşhisi konulmamış kadınlarda, gebeliğin 24-28 haftalarında 50-g GLT (tokluk) uygulanır, 1 saat sonra plazma glukoz seviyesini ölçülür.

1 saatlik plazma glukoz seviyesi 130 mg/dL, 135 mg/dL veya 140 mg/dL (7.2 mmol/L, 7.5 mmol/L, veya 7.8 mmol/L) üzerinde ise, 100-g OGTT uygulamasına geçilir.

Aşama 2: Hasta aç iken 100-g OGTT uygulanması gerekmektedir.

GDM tanısı aşağıdaki 4 plazma glukoz değerinden en az ikisine ulaşırsa veya geçilirse konulur (açlık ve OGTT sonrası 1 saat, 2 saat, 3saatlik)⁹⁴.

	Carpenter/Coustan	NDDG
Açlık	95 mg/dL (5.3 mmol/L)	105 mg/dL (5.8 mmol/L)
1 saatlik	180 mg/dL (10.0 mmol/L)	190 mg/dL (10.6 mmol/L)
2 saatlik	155 mg/dL (8.6 mmol/L)	165 mg/dL (9.2 mmol/L)
3 saatlik	140 mg/dL (7.8 mmol/L)	145 mg/dL (8.0 mmol/L)

Tablo 4. GDM Carpenter/Coustan ve NDDG'ye göre tanı tablosu^{95, 96}

GDM riskini en çok artıran faktörler önceki gebeliklerde GDM varlığı ve maternal yüksek vücut kitle indeksidir⁹⁷.

GDM gelişiminde rol alan tüm risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

- Tip 2 DM prevalansının yüksek olduğu bir etnik guruba mensup olma (Afro-Amerikalılar, Asyalı kadınlar, Latinler)
- Ailede DM hikayesi olması (özellikle birinci derece yakınlarda)
- VKİ>30 kg/m² olması ya da gebelikte veya gebelikler arasında aşırı kilo artışı olması
- Maternal yaşı 25 yaş üzeri olması
- Önceki gebeliklerde 4000 g üzerinde bebek doğurmak
- Kötü obstetrik özgeçmiş (ölü doğum, malforme bebek öyküsü)
- İlk prenatal vizitte glukozüri saptanması
- Polikistik over sendromu (PKOS)

- Çoklu gebelik
- Glukokortikoid kullanımı ve hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olabilecek

metabolik durumların varlığı⁹⁷.

Periodontal hastalıkların diyabet ile ilişkilendirilmesinden dolayı, hasta başı tarama olanağı ve ilk bakıma yönlendirme sayesinde prediyabetin ve diyabetin erken tanısının yapılabileceği tespit edilmiştir, yapılan bir çalışma sonucuna göre genel diş hekimliği pratiğindeki 30 yaş üstü hastaların %30'undan fazlasında glisemik bozukluk görülmektedir⁹⁸. Bu sonuç biz diş hekimlerinin prediyabetin ve diyabetin erken tanısında önemli bir yönlendirici rol oynadığımızı göstermektedir.

2.6 Gebeliğin Periodontal Sağlık Üzerine Etkisi

Gebelikle birlikte periodontal hastalıkların şiddetlendiği ve aynı zamanda periodontal hastalıkların gebelikle ilişkili komplikasyonları (erken doğum, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diabetes mellitus, hamilelik hipertansiyonu.v.b.) arttırdığı bilinmektedir⁹⁹.

Gebeliğin periodontal dokular üzerine etkileri uzun yıllardır bilinmekle birlikte ilk olarak 1877'de Pinard tarafından tanımlanmış; gebe kadınların %30-100'ünde gingivitis görüldüğü belirtilmiştir. Gebelik gingivitis olarak tanımlanan bu tablo dişetlerinde eritem, ödem, hiperplazi ve kanama ile tanımlanmıştır. Histolojik olarak ve klinik etiyolojik açıdan gingivitis ile benzerlik gösteren tablonun gebeliğin etkisi ile şiddetlendiği belirtilmiştir¹⁰⁰.

Daha sonra yapılan çalışmalar, gebelikten önceki mevcut periodontal durumun, periodontal hastalığın ilerleme hızını ve şiddetini etkilediğini göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalar; ideal oral hijyen ile gingival inflamasyon düzeyinin azaltılabildiğinin veya stabil tutulabildiğinin kanıtlanması ise plak düzeyinin gebelik gingivitis ile direkt ilişkisinin olduğunu göstermiştir. Ancak yine de, gebelik ile birlikte farklılaşan subgingival plak içeriği ve sistemik hormonal aktivitenin gingivitisin klinik parametrelerini şiddetlendirdiği açıktır. Bu nedenle gebelik ve periodontal sağlık ilişkisini değerlendirirken periodontal hastalıklara karşı gelişen inflamatuvar konak cevabının yanı sıra; patojenik değişiklikler ve hormonal aktivitenin periodonsiyum üzerine etkilerinin birlikte değerlendirilmesi daha uygun olacaktır¹⁰¹.

Gebeliğin başlaması ile birlikte östrojen ve progesteron konsantrasyonunda artışın neden olduğu değişiklikler periodonsiyumu etkiler. Östrojen; kan damarlarında artmış hücresel proliferasyona, keratinizasyonda azalmaya, gingival dokuda spesifik reseptörlerin stimülasyonuna neden olur. Progesteron artışı; vasküler dilatasyon ve permeabilite artışına (ödem ve inflamatuvar hücre akümüülasyonu ile sonuçlanır), kapiller artışına (kanamaya eğilim ile sonuçlanır), yara iyileşmesi ve kollagen üretiminde bozulmaya, gingival dokuda spesifik reseptörlerin stimülasyonuna, plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAI-2) miktarında azalmaya dolayısıyla doku proteolizisinde artmaya neden olur. Artmış östrojen ve progesteron miktarı; bağ doku yapısında bozulma ile sonuçlanır¹⁰².

Gebelikte hormonal aktivitenin periodonsiyuma etkilerinin yanı sıra periodontal inflamasyonun daha şiddetli seyretmesinin ya da bir başka ifade ile inflamasyona yatkınlığın en kabul gören açıklaması maternal immunsupresyon varlığıdır. Gerek doğal gerekse kazanılmış immünitede meydana gelen baskılanma konak cevabını modifiye etmektedir¹⁰³. Fetusun bir allogreft gibi sağ kalımını sağlayan bu durumun varlığı ile immun sistem hücrelerinde depresyon, nötrofil kemotaksisinde azalma, T lenfosit cevabı ve antibody oluşumunda depresyon, CD4/CD8 oranında azalma, makrofaj ve B-lenfosit aktivitesinde bozulma, periferel kanda, postpartuma kıyasla azalmış CD3, CD4, CD19 hücreleri, prostoglandin (PG) üretiminde artış hamilelik boyunca tipiktir¹⁰². Ovarian hormonların PG özellikle PGE₁ ve PGE₂ üretimini stimüle etmesi gingival inflamasyon düzeyinde artışı açıklamaktadır¹⁰⁴.

Patojenik değişiklikler, periodontal sağlık üzerinde en önemli rol oynayan etiyolojik faktör olarak kabul edilir. Gebelikte birlikte subgingival mikroflorada ortaya çıkan periodontopatojen baskın floranın periodontal hastalık insidansını artırması doğal bir sonuçtur. Özellikle II. trimester itibarı ile siyah pigmente *bacteroides* türlerindeki artış ve yine hormonal aktivitenin bir sonucu olarak post partuma oranla artmış miktarda *P. intermedia*, *C. rectus* kolonizasyonu sonucu plak kompozisyonu değişir ve buna bağlı periodontal hastalığa yatkınlık görülür¹⁰². Sonuç olarak plakla ilişkili gingivitis ve periodontitis, kompleks etyolojiye sahip multifaktöryel durumlardır. Konak cevabı, doğal ve adaptif immün yanıt ile konak-parazit etkileşimini içeren olayların yanı sıra; gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler ve lokal mikrobiyal farklılıklar hamileliğin periodontal sağlık üzerine etkilerini içeren bir dizi karmaşık durumdur.

Gebe bireylerde artmış gingival inflamasyon bulgularının yanı sıra; gebeliğe özgü ağız içi lezyonlar da görülebilir. Piyojenik granüloma, hamilelik tümörü, hamilelik epulisi, granüloma gravidarum olarak da adlandırılmakta olup hamileliklerin %0,2 ile %9,6'sında ve genellikle hamileliğin 2. ve 3. aylarında hormonal değişikliklerin etkisi ile görülmektedir. Östrojenin makrofajlardaki vasküler endotelyal büyüme faktörünü artırması, lokal etkenler ve bakteriler bu vasküler lezyonun büyümesine sebep olur¹⁰². Klinik açıdan çok önem taşımayan lezyon gingival kanamaya, estetik probleme veya rahatsızlık hissine sebep olabilir. Genellikle tedavi gerektirmeyen ve post partumda gerileyen durum semptomatik olursa cerrahi olarak elimine edilebilir.

Gebelikle birlikte görülebilen diğer oral durumlar ise; özefagal reflü ve sabah bulantıları kaynaklı oluşan, dişlerdeki asidik erozyonların varlığı (perimolisis) ve ağız kuruluğu (xerestomia) olarak sayılabilir¹⁰⁵.

2.7 Periodontal Sağlığın Gebelik Üzerine Etkisi

Yapılan çalışmalarda oral bakterilerin gebe bireylerin plasental ve ürogenital dokularında varlığı gösterilmiştir¹⁰⁶. Vajinal disbiosisin en olumsuz sonuçları arasında erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini arttırışı yer almaktadır. Erken doğum hamileliğin 37. haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanmaktadır ve multifaktöryel görülebilen önemli bir hamilelik komplikasyonudur. Doğal nedenlerle spontanöz görülebileceği gibi, kronik villit, ikiz gebelik ve farklı spesifik patojenitelerin sonucu olarak da görülebilir. Düşük doğum ağırlığı 1976'da WHO tarafından doğum ağırlığının 2500 gr'dan düşük olması şeklinde tanımlanmıştır¹⁰⁷. Enfeksiyon, erken doğum ve düşük doğum ağırlığının görülmesinde %30-%50 oranında etkili ana faktörlerden biridir. Oral bakterilerin gebelik komplikasyonlarına neden olduğu ilk kez Collins ve ark. tarafından gösterilmiştir¹⁰⁸. Gebe sıçanlara *P. gingivalis* enjeksiyonu yaptıkları çalışmalarında intrauterin gelişim geriliği ve amnion sıvısında proinflamatuvar mediatörlerin arttığı gösterilmiştir. Bu konu ile ilişkili ilk klinik çalışma ise 1996'da yayınlanmıştır ve periodontitis ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığının güçlü ilişkisi bildirilmiştir¹⁰⁹. Sonraki yıllarda, periodontitise sahip bireylerde erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinin arttığını gösteren pek çok epidemiyolojik çalışma mevcuttur¹¹⁰. Patojenlerin dolaşıma girmesi ve plasenta/amniyotik sıvıya ilerlemesi durumunda bu sahada başlayan iltihabi reaksiyon hamilelik komplikasyonlarını tetikler¹¹¹. Blanc ve ark. yakın dönem yaptıkları

çalışmalarında 28 periodontitisli gebe kadından aldıkları plasental örneklerde 15 oral bakteri türü varlığını göstermişlerdir¹¹². Ek olarak bu türlerin ağırlıklı olarak periodontal patojen türler olduğunu bildirmişlerdir. Machado ve ark. *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *T. forsythia* gibi ağızda bulunan bakterilerin klinik periodontitis varlığına bakılmaksızın gebe uterusuna geçiş yapmasıyla lokalize inflamasyona ve olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabileceğini belirtmişlerdir¹¹³. Bu patojenlerin gebelerde yüksek seviyelerde olması olumsuz gebelik risklerini artırdığı açıktır. Eğer patojenler amniyona ulaşır ve fetusu tehdit eder hale gelirse proinflatuar değişiklikler baskın hale gelip fetusu korumaya yönelik olarak doğumu başlatabilir¹¹⁴.

Periodontal hastalığın gebelik komplikasyonlarına neden olmasında rol oynayan ikinci mekanizma sirkülasyondaki proinflatuar sitokin artışına bağlı tetiklenen intrauterin inflamatuvar yanıttır. Prostaglandin ve diğer sitokinlerin veya akut faz proteinlerinin yüksek seviyesi plasentayı da etkileyerek kasılmaya neden olabilir ve zaten rutinde inflamatuvar sinyal tarafından kontrol edilen doğumu başlatabilir¹¹⁵. Wei ve ark. 17 çalışmanın sonuçlarından derledikleri sistematik analizlerinde erken doğum ile vajinal ve amniyotik sıvıda proinflatuar sitokin artışını ilişkilendirmişler, inflamasyon varlığının önemini vurgulamışlardır¹¹⁶. Benzer şekilde Pozo ve ark. erken doğum/düşük doğum ağırlığı olan gebe kadınları kontrol grubu ile kıyasladıkları çalışmalarında; test grubuna ait örneklerde proinflatuar sitokin (interlökin-1 β , siklooksijenaz-2) vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör-1 ve oksidatif stres markerlarının (HSP70) artmış olduğunu bildirmişlerdir¹¹⁷. Benzer şekilde Radochova ve ark. tarafından yapılan güncel bir kohort araştırmada gingival inflamasyon ile erken membran rüptürü ilişkilendirilmiş ve komplikasyonsuz hamilelik geçiren bireylere göre erken doğum yapan bireylerin periodontal durumunun daha kötü olduğu belirtilmiştir¹¹⁸.

Diğer bir önem arzeden hamilelik komplikasyonu GDM'dir. GDM, hamilelikte olan veya ilk defa hamilelikte tespit edilen farklı derecelerde karbonhidrat intoleransıdır⁹⁹. GDM tanımı, sadece diyetle veya diyetle birlikte insülinle regüle olan ve gebelik sonrası normale dönen veya DM Tip 2 ile devam eden hastaların tamamını kapsamaktadır. Glukoz intoleransının gebelikten önce mi yoksa gebelikte birlikte mi başladığı ayırt edilemez. GDM varlığı hem anneyi hem de bebeği etkileyebilir. Bazı çalışmalar tedavi edilmeyen GDM hastalarında ölü doğum oranının artmış olduğunu

göstermiştir. Aynı zamanda GDM, erken doğumla da ilişkilidir¹¹⁹. GDM ile periodontal sağlık ilişkisi yaklaşık son on yıldır çalışılmıştır ve aralarında kuvvetli ilişki olduğunu kanıtlayan bilgiler mevcuttur ancak bu kanıtlar sınırlı sayıda olup, bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır^{14, 15}.

Periodontal durumla ilişkilendirilen bir başka durum preeklampsidir. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Mevcut teoriler, enfeksiyon, genetik yatkınlık, bağışık yanıt, hipoksi, anne vasküler sisteminin endotelial disfonksiyonu, belirgin şekilde artmış sistemik inflamatuvar yük üzerinedir¹²⁰. Hipertansiyon ile karakterize tablo, periferik ödeme ve proteinüri ile sonuçlanır. Eklamsinin neden olduğu fizyolojik anormallikler kontrol altına alınamazsa tablo annede koma veya ölümlerle sonuçlanabilir⁹⁹. İnflamasyonun da hamilelik hipertansiyonu oluşmasında etkili olabileceği iddia edilmektedir çünkü preeklamsi sırasında inflamatuvar cevap normal bir hamileliğe göre artmaktadır. Bu nedenle, periodontal hastalık ile hamilelik hipertansiyonunun ilişkili olduğu düşünülmektedir¹²⁰. Çanakçı ve ark. şiddetli preeklampsik kadınların normotansif gebe kadınlardan 3,78 kat daha fazla şiddetli periodontal hastalık sergilediğini bildirmişlerdir¹²¹.

2.8 Diyabetin Periodontal Hastalıklara Etkisi

Küresel olarak 425 milyon yetişkinde diyabet vardır ve bunların %50'si henüz teşhis edilmemiştir¹²².

2.8.1 Diyabetin Etiyolojisi & Epidemiyolojisi

DM tip 1 ve DM tip 2 olmak üzere iki ana tip vardır. DM tip 1, lenfositlerin ve diğer bağışıklık hücrelerinin pankreas beta hücrelerine saldırıp onları yok ederek insülin eksikliğine yol açmasıyla ortaya çıkan organa özgü bir otoimmün bir hastalıktır¹²³.

Yapılan çalışmalarda 50'den fazla DM tip 1 duyarlılık geni tanımlanmıştır. Çevresel faktörler de DM tip 1 duyarlılığında rol oynar. Virüsler veya çevresel toksinler, pankreasta bulunan langerhans adacıklarında inflamatuvar infiltrasyonu indükleyerek veya adacık otoantijenlerinin moleküler taklitleriyle bağışıklık sistemini aktive ederek Tip 1 bağışıklık sistemini aktive ederek DM tip 1'in ilerlemesini artırabilir¹²⁴. Antibiyotik kullanımı da ayrıca DM tip 1 patogeneğinde rol oynamaktadır ancak bunların rolü hala tartışmalıdır.

DM tip 2'nin etiyolojisi karmaşıktır, yaş, genetik, etnik köken gibi risk faktörlerinin yanısıra diyet, fiziksel aktivite ve sigara içmek de yer alır¹²⁵. Bu faktörler hedef organların insülin duyarlılığını azaltır ve insülin üreten beta hücrelerini etkiler. Bu nedenle, DM tip 2 yetersiz insülin sekresyonu ve aşırı veya uygunsuz glukagon sekresyonu ile birlikte insülin duyarsızlığına bağlı hiperglisemi ile karakterize edilen bir dizi disfonksiyonu kapsar¹²⁶.

Hem DM tip 1 hem de DM tip 2, iki ana periodontal hastalık olan gingivitis ve periodontitisi etkiler. Çalışmaların çoğu, yetişkinlerde ve DM tip 1'i olan çocuklarda dişeti iltihabının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu, ortalama gingival indeksin daha yüksek olduğunu göstermektedir¹²⁷.

DM tip 1, normoglisemik kontrollere kıyasla periodontitis prevalansını 4 kat arttırmaktadır¹²⁸. Başka bir çalışmada, iyi metabolik kontrole sahip DM tip 1'li yetişkinlerin %10'unda, metabolik kontrolü kötü olan grubun %27'sinde orta/şiddetli periodontitis belirtileri olan bölgeler saptanmıştır¹²⁹.

DM tip 1 hastalarında ortalama ataşman kaybı, iyi ila orta düzey glisemik kontrolü olan hastalarda 3,3 mm ve zayıf glisemik kontrolü olanlarda 6,2 mm olarak bildirilmiştir¹³⁰. Ortalama klinik ataşman kaybı, diyabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında DM tip 1'de 4,3 mm iken diyabetik olmayanlarda 2,3 mm olarak saptanmıştır¹³¹. Kemik kaybı ölçüldüğünde, kötü kontrollü DM tip 1'de >%15 kemik kaybı olan bölgelerin sayısı diyabetik olmayanlardan iki kat daha yüksekti. Hayvan çalışmaları, DM tip 1 sıçanlarda periodontal kemik kaybının normal sıçanlara kıyasla yaklaşık üç kat arttığını göstermiştir¹³².

Pima İnsidans çalışmaları, DM tip 2 ve periodontal hastalık arasındaki bağlantıya güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Bu çalışmalar, periodontal hastalıkların yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış prevalansının DM tip 2 deneklerinde %60, periodontal hastalığı olmayanlarda ise %36 olduğunu göstermiştir¹³³. DM tip 2'li Pima İnsidans'larda ataşman kaybı ve interproksimal kemik kaybı daha yüksekti, bu da periodontal hastalığın şiddetinin arttığını göstermektedir¹³⁴.

Çalışmalar şiddetli periodontitisin diyabetli hastalarda zayıf glisemik kontrol için bir risk faktörü olduğunu ve ayrıca sigara içmenin periodontal hastalığa yatkınlık için bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir^{135, 136}.

Daha yeni alışmalar, DM tip 2 hastalarında gingivitisin daha yaygın olduğunu, normoglisemik deneklerde %50'ye kıyasla DM tip 2'li hastaların %64'ünün gingivitise sahip olduğunu bildirmiştir¹³⁷.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, normoglisemik hastalara kıyasla diyabetik hastalarda 3-4 kat daha yüksek periodontitis riski olduğunu göstermiştir, bu durum DM tip 2 ile periodontitis arasında bir bağlantı olduğunu doğrulamaktadır¹³⁸.

DM tip 2'li bireylerin en az 5 mm klinik ataşman kaybına sahip olma olasılığının 2,8 kat daha fazla olduğunu ve en az %25 radyografik kemik kaybına sahip olma olasılığının 3,4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir¹³⁹. Başka bir çalışmada da alveolar kemik kayıp riskinin dört kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir¹⁴⁰. Diyabetin neden olduğu periodontal değışiklikler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tip 1 Diyabetes Mellitus		Tip 2 Diyabetes Mellitus	
İnsan	Hayvan	İnsan	Hayvan
Ataşman kaybı	Ataşman kaybı ↑	Ataşman kaybı↓	Ataşman kaybı↓
Kemik kaybı	Alveol kemik kaybı↑	Alveol kemik kaybı↑	Alveol kemik kaybı↑
Lökosit			
Nötrofil	Fagositik aktivite↓ Kemotaksis↓	Sayısı↑	Apoptozis baskılanması Kemotaksis ↓
Makrofaj	Makrofaj Sayısı↑	Makrofaj Sayısı↑	Makrofaj Sayısı↑ M1 Makrofaj↑ M2 Makrofaj↓
Lenfosit		↑Th17 hücreleri ↓Regülatör Thücreleri	
Matriks metalloproteinaz enzimi	MMP-8-9 ↑	MMP-2-3-9 ↑	MMP-8-9 ↑
Sitokinler	İnterlökin 1-beta ↑ Tumor nekroz faktör alfa ↑	Tumor nekrofahtör alfa↑ İnterlökin 1- beta↑ İnterlökin-23↑ İnterlökin-17↑ Reaktif Oksijen Türleri↑ NF-kappa B↑ TGF-beta↓	İnterlökin 1-beta↑ İnterlökin-6↑ İnterferon gamma↑ İnterlökin-8↑ TGF- alfa↑ İnterlökin-17↑ İnterlökin-4↓ İnterlökin-10↓
Apoptozis		Fibroblast apoptozu, Osteoblast ve Osteosit↑	Fibroblast apoptozu, PDL fibroblast, osteoblast↑ Kaspaz-8, -9, -3↑
Prostoglandinler	Prostoglandin E2↑		Prostoglandin E2↑

Tablo 5. Diyabetin Neden Olduğu Periodontal Yıkım Tablosu¹

2.8.2 Diyabet, Periodontal Hastalıklar ve İnflamasyon

Diyabetik komplikasyonlar sıklıkla artan inflamasyonlar ile bağlantılıdır. Sistemik bir yansıma olarak, DM tip 2 hastaları, dolaşımdaki TNF-alfa ve IL-6 seviyelerinde artışa ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili yüksek bir Th1 / Th2

hücre oranına sahiptir^{141, 142}. Diyabetin birincil etkilerinden biri, çeşitli dokularda artan inflamasyondur¹.

Hem DM tip 1 hem de DM tip 2, insan periodontal dokularında inflamatuvar sitokin ekspresyonunda artışa yol açar. Örneğin, IL-1beta ve PGE2'deki artışlar, hem DM tip 1 hem de DM tip 2 deneklerin DOS'unda bulunur^{143, 144}. Çeşitli çalışmalar, diyabetik insanların dişetlerinde veya diyabetik hayvan modellerinde tümör nekroz faktörü, IL-1beta, IL-6, IL-17 ve IL-23 ekspresyonunun arttığını bildirmiştir. İnflamatuvar sitokinlerin artan ekspresyonu, artmış rezorpsiyonu uyaran daha fazla RANKL veya azalmış osteoprotegerin ekspresyonu ile birlikte artmış vasküler geçirgenliğe ve inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar¹⁴⁵. Artmış inflamasyon ayrıca matris metaloproteinazların (MMP) daha fazla üretimini, aktivasyonunu, bağ dokusu yıkımı ve ayrıca onarım süreçlerini sınırlayan fibroblastlar ve osteoblastlar gibi matris üreten hücrelerin gelişmiş apoptozunu indükler¹⁴⁶. Yumuşak dokunun onarımı ve kemiğin onarımı (osseous coupling), büyüme faktörü ekspresyonunun azalmasına bağlı azalmış anabolik aktiviteler ile diyabetik periodontal dokularda daha da sınırlıdır¹⁴⁷.

İnterlökin-4, interlökin-10, TGF-beta ve antiinflamatuvar lipid bazlı mediatörler gibi azalmış antiinflamatuvar faktör üretimi, diyabetiklerde daha büyük periodontal inflamasyona katkıda bulunabilir^{148, 149}. Düzenleyici T hücreleri ve M2 makrofajları tarafından çeşitli antiinflamatuvar sitokinler üretilir ve bunların her ikisinin miktarı birçok diyabetik komplikasyonda azalır¹⁵⁰. Antiinflamatuvar bir işlevi olan peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-alfa, diyabetik hayvanların periodonsiyumunda baskılanır ve bu azalma potansiyel olarak inflamasyon düzeyini arttırabilir¹⁵¹.

Periodontitisin önemli ancak o kadar dikkat çekmeyen bir yönü, epitel bariyerinin diyabetten nasıl etkilendiğidir. Dişeti epiteli, dişeti bağ dokusunu sınırlarının hemen dışında bulunan yüksek düzeydeki mikroorganizmalardan korumada etkili bir bariyer oluşturur¹⁵². Keratinositlerin diyabetten etkilendiği iyi bilinmesine rağmen, bariyer işlevi üzerindeki etkisi yeterince araştırılmamıştır¹⁵³.

Diyabetle artan sitokin ekspresyonuna ve inflamasyona katkıda bulunan bir faktör, reaktif oksijen türlerinin üretimi dahil olmak üzere sitokin ekspresyonunu ve sitokin stimülasyonuna yanıtları indükleyen yüksek glikoza uzun süre maruz kalmanın etkisidir¹⁵⁴. Diyabetik bireylerin tüm dokularında bulunan yüksek glikoz seviyeleri, hem enzimatik (örneğin, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen oksidaz [NAPDH])

hem de enzimatik olmayan yollar (örneğin poliol yolu) tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin daha fazla üretimine yol açar¹⁵⁵. Aşırı hücre içi glikoz seviyelerinin neden olduğu artan mitokondriyal elektron taşınmasının, mitojenle aktive olan protein kinazı ve nükleer faktör-kappa B sinyallemesini aktive edebilen reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indüklediği ve bunun sonucunda birden çok inflamatuvar faktörün üretilmesi ve salınmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu hipoteze yakın zamanda itiraz edilmiştir¹⁵⁶. Bununla birlikte, reaktif oksijen türleri hücre apoptozunu indükleyebilir, hem DNA'ya hem hücrelerin ve matrisin yapısal bileşenlerine zarar verebilir¹⁵⁷. Reaktif oksijen türlerinin artan mitokondriyal üretimi, diyabet hastalarında daha fazla periodontitis ile ilişkilendirilmiştir¹⁵⁸. Diyabetik hastalar, periodonsiyumda artan sayıda indüklenebilir nitrik oksit sentaz pozitif hücrelere sahiptir ve DM tip 2 hastalarının dişeti oluğu sıvısında lipid peroksit seviyeleri yükselir. DM tip 2 deneklerinde lipid peroksidasyonu ve periodontal inflamasyon arasında önemli bir korelasyon vardır, bu da lipid peroksitlerin daha şiddetli periodontal inflamasyona katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir¹⁵⁹. Ayrıca DM tip 2 ve kronik periodontitis hastalarında antioksidan kapasitede bir düşüş, dolaylı olarak reaktif oksijen türlerinin düzeylerini ve reaktif oksijen türlerinin etkisini artırabilir¹⁶⁰.

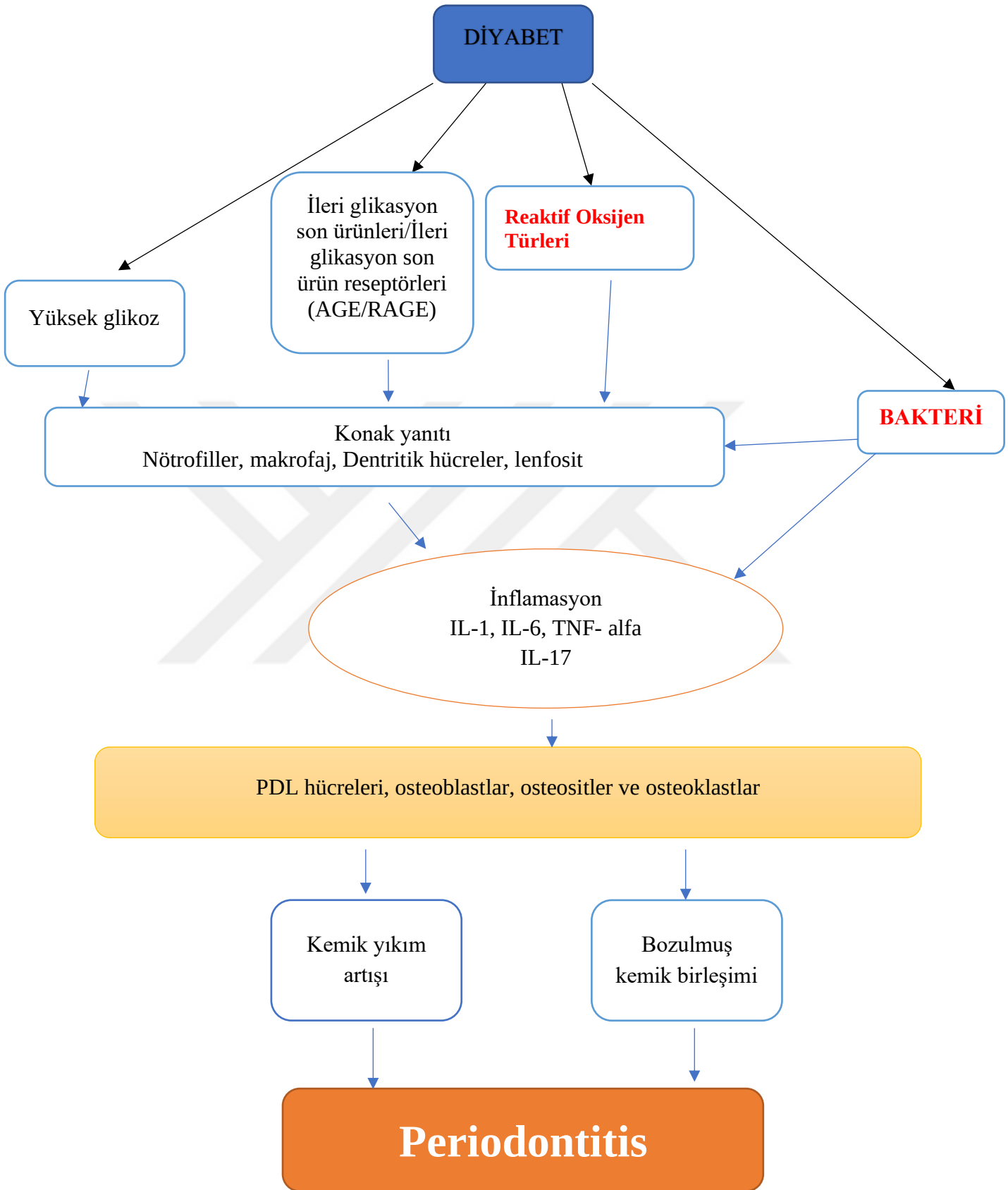
Yüksek glikoz seviyeleri, matris proteinlerinin çapraz bağlanmasına ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumuna yol açabilir. Kemik matrisinin anormal çapraz bağlanmasının kemiğin dayanıklılığını azalttığı ve kırılma riskini artırdığı düşünülmektedir. İleri glikasyon son ürünleri, böbrek, retina, dişeti ve kemik dahil diyabetik deneklerin çoğu dokusunda birikir¹⁶¹. Gelişmiş glikasyon son ürünleri, gelişmiş glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) ve nükleer faktör-kappa B'yi aktive eden, reaktif oksijen türlerinin üretimini uyaran ve tümör nekroz faktörü gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyen diğer reseptörler için reseptöre bağlanır¹⁶². İleri glikasyon son ürünleri, dişetinde ileri glikasyon son ürünleri (RAGE) için reseptör ekspresyonunu da artırır¹⁶³. Gingival fibroblastlarda, ileri glikasyon son ürünlerinin, nükleer faktör-kappa B'yi indükleyerek interlökin-6 ve tümör nekroz faktörünün (TNF) üretimini uyardığı gösterilmiştir¹⁶⁴. Kemikte ileri glikasyon son ürünlerinin birikmesi, osteoblastların apoptozunu uyarır ve kemik rejenerasyonunu engeller¹⁶⁵. Periodontitiste ileri glikasyon son ürünlerinin önemi, ileri glikasyon son

ürün inhibitörleri için reseptör tarafından gösterilmiştir. İleri glikasyon son ürünleri için reseptör inhibe edildiğinde, diyabetik farelerde azalmış tümör nekroz faktörü üretimi ve azalmış periodontal kemik kaybı meydana geldiği görülmüştür¹⁶⁶. Başka bir yaklaşımda, gelişmiş glikasyon son ürünleri ile bağlantılı çapraz bağlanmanın bozulması sonucu tümör nekroz faktörünün indüksiyonunun ve periodontal kemiğin rezorpsiyonunun önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir⁶⁷.

2.8.3 Diyabet İle Konak Yanıt İlişkisi

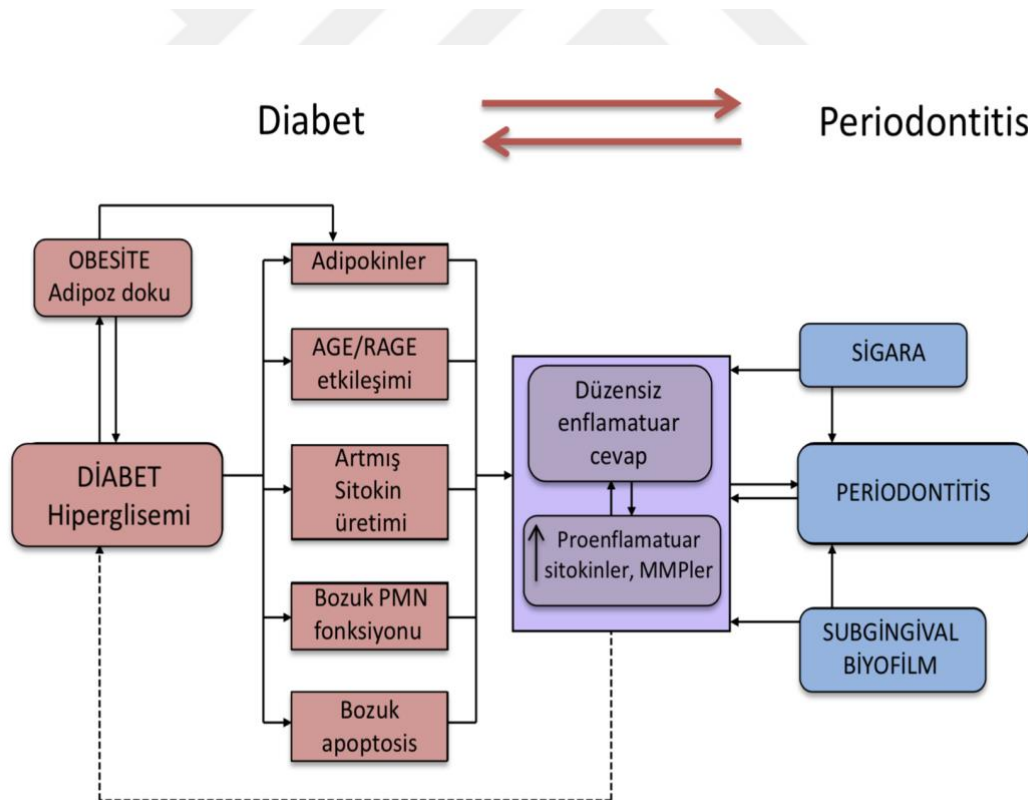
Diyabet, periodontitise katkıda bulunduğu düşünülen hem doğal hem de kazanılmış bağışık yanıt hücrelerini etkiler. Nötrofiller, dişeti oluğundaki hücrelerin çoğunu oluşturur ve dişle ilişkili biyofilm için konak yanıtının önemli bir bölümünü oluşturur¹⁶⁸. Hiperaktif veya düzensiz nötrofiller, inflamatuvar ve toksik maddeler veya doku bozucu enzimler salgılayarak kollateral doku hasarına yol açabilir¹⁶⁹. Diyabet, periodonsiyum hasarını arttıran nötrofil aktivasyonunu ve reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır, bakterileri fagositize etme ve öldürme kapasitesini azaltır¹⁷⁰.

Diyabet çeşitli mekanizmalar aracılığıyla periodontal kemik kaybını artırır. Diyabet periodontal dokularda glikoz, ileri glikasyon son ürünleri ve reaktif oksijen türlerini miktarlarını artırır. Bu, oral mikrobiyotayı daha “inflamatuvar” hale getirecek şekilde etkileyen artmış inflamasyona yol açar ve kemik rezorpsiyonunu arttırmak için pro-osteoklastojenik faktörlerin ekspresyonunu artırmak için periodontal ligament hücreleri, fibroblastları, osteoblastları ve osteositleri etkiler. İnflamasyon aynı zamanda birleşik kemik oluşumunu azaltmak için dentritik hücreleri, periodontal ligament hücrelerini etkiler ve daha fazla kemik kaybına neden olur¹.



Şekil 3. Diyabet ve periodontitis ilişkisi¹

Yapılan 5 yıllık bir takip çalışması sonucunda; diyabeti olmayan 2973 kişiden, başlangıçta ileri derecede periodontitisi olan bireyler periodontal sağlıklı bireylere göre zaman içinde beş kat daha fazla HbA1c artışı göstermişlerdir. (Değişim $\%0.106 \pm 0.03$ vs $\%0.023 \pm 0.02$). Bu çalışma aynı zamanda periodontitisin diyabeti olmayan bireylerde HbA1c artışına neden olduğunu gösteren önemli bir çalışmadır¹⁷¹.



2.9 Oksidatif Stres

İnsan vücudunda, oksidan ile antioksidan moleküller arasında bir denge bulunmaktadır. Vücutta hayati reaksiyonların devamı için belli konsantrasyonlarda oksidan molekül gereklidir. Normal şartlarda, vücutta serbest oksijen radikallerin artışında antioksidan sistemler devreye girerek, bu moleküllerin zararlı etkilerinden vücudu korur. Ancak antioksidan sistemlerin yetersiz kalması ve oksidan moleküllerin kronik etkisi sonucu oksidatif stres (OS) gelişir^{19, 20}.

2.9.1 Serbest Radikaller

Kimyasal ve biyokimyasal tepkimeler atomların dış orbitallerindeki elektronlar kısmında gerçekleşir. Dış orbitallerinde paylaşılmamış elektron içeren kimyasal türlere radikal denir. Radikaller reaktivitesi çok yüksek olan kimyasal türlerdir. Basit bir atom ya da karmaşık yapıya sahip bir organik molekül radikal olabilir. Canlı sistemde bu radikallerin en önemlileri oksijen ile elde edilmektedirler¹⁷⁴.

Çevremizde meydana gelen fiziksel ve kimyasal olayların yanı sıra hücresel koşullarda da radikaller üretilmektedir. Metabolik sürecin bir parçası olarak vücudumuzda sürekli olarak bir serbest radikal üretimi vardır. Radikaller, reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif azot türleri (RNS), kükürt merkezli radikaller ve diğerleri olarak sınıflandırılabilirler. Radikaller temel olarak kovalent bağların homolitik kırılması, normal bir molekülün elektron kaybetmesi ve normal bir moleküle elektron transferi gibi mekanizmaların gerçekleşmesi ile oluşur¹⁷⁵.

2.9.2 Oksijen ve reaktif oksijen türleri (ROS)

Moleküler oksijen dış orbitallerinde paylaşılmamış iki elektron içerir. Bu elektronlar, spinleri aynı yönde ve farklı orbitallerde iken minimum enerji seviyesindedirler¹⁷⁶. Bu nedenle moleküler oksijen ile reaksiyona girecek olan molekülünde aynı özelliğe sahip olması gerekmektedir. Fakat diğer moleküllerin dış orbitallerindeki elektronları eşleşmiş ve antiparalel olarak yerleştiğinden oksijenin diğer moleküllere olan reaktivitesi son derece kısıtlıdır. Canlıların oksijeni kullanabilmesi için, oksijene elektron transferi yaparak söz konusu spin kısıtlamasını aşmaları gerekir. Bu işlem için canlılar geçiş elementleri sınıfından bazı metal iyonlarından (Fe, Cu, Mn,

Zn, Co ve Mo vb.) yararlanırlar. Canlılarda oksijeni kullanan enzimler ya da oksijenle etkileşime giren proteinler, bu elementlerden en az bir tanesini içermek zorundadırlar¹⁷⁷.

Radikaller	Radikal olmayanlar
Hidroksil [$\bullet$ OH]	Peroksinitrit [ONOO ⁻]
Alkoksil [L(R)O $\bullet$]	Hipoklorid [-OCI]
Hidroperoksil [HOO $\bullet$]	Hidroperoksit [L(R)OOH]
Peroksil [L(R)OO $\bullet$]	Singlet oksijen [^{1} O ₂]
Nitrik oksit [NO $\bullet$]	Hidrojen peroksit [H ₂ O ₂]
Süperoksit [O ₂ $\bullet^-$]	

Tablo 6. Reaktif oksijen türleri¹⁷⁸

Süperoksit radikali(O₂ $\bullet^-$): Moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali (O₂ $\bullet^-$) oluşur. Oksijen ile reaksiyona giren indirgeyici özellikteki biyomoleküller oksijene tek elektron verip kendileri oksitlendiğinde, enzimlerin katalitik etkilerinde, NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağında, fagositik lökositlerin aktivitesi sonucu süperoksit radikali oluşur. Kendisi direkt olarak zarar vermezken, aldığı elektronu metal iyonuna, sitokrom c'ye veya bir radikale vererek tekrar oksijene oksitlenir¹⁷⁹.

Hidrojen peroksit(H₂O₂): Peroksinin iki proton (H⁺) ile birleşmesi sonucu meydana gelir. Hidrojen peroksit bir radikal olmadığı halde, Fe²⁺ veya diğer geçiş metallerinin varlığında (Fenton reaksiyonu), süperoksit radikalının (O₂ $\bullet^-$) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini (OH $\bullet$) oluşturduğu için ROS kapsamına girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar¹⁷⁵.

Hidroksil radikali ($\bullet$ OH): Reaktif oksijen türlerinin (ROS) en güçlüsüdür. Biyolojik ve kimyasal sistemlerde üretilebilen hidroksil radikali ($\bullet$ OH) son derece reaktif bir oksidan radikaldır ve sulu ortamlardaki yarı ömrü 1 nano saniyeden daha azdır. Bu nedenle oluşuktan sonra yakın olduğu substratlarla reaksiyona girer. Oluştugu yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak tiyil

radikalleri ($RS^\bullet$), karbon merkezli organik radikaller ($R^\bullet$), organik peroksitler ($RCOO^\bullet$) gibi yeni radikallerin oluşmasına ve sonuçta büyük hasara neden olur¹⁷⁷.

Singlet oksijen ($^1O_2$): Moleküler oksijene kıyasla singlet oksijende ($^1O_2$) elektron dönme yönleri birbirine zıttır ve çeşitli yörüngelerde bulunurlar. Bu nedenle eşleşmemiş elektron içermediği için serbest radikal değildir. Bununla birlikte dönme yönlerinin farklılığından dolayı oksijenin yüksek reaktif formudur. Kovalent tepkimelerden özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu moleküllerden doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini ($ROO^\bullet$) oluştururarak etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir¹⁷⁵.

Peroksil radikali ($ROO^\bullet$): İçerdiği R grubuna bağlı olarak redoks potansiyeli yüksek enerjili bir radikaldır. Radikalın etkinliği içerisinde bulunduğu çevreye, oksijene, diğer reaktanların varlığına ve çeşidine göre değişir¹⁸⁰.

2.9.3 Reaktif azot türleri (RNS)

Oksijen radikalleri çok sayıdaki fiziksel/kimyasal mekanizmalarla, enzimatik ve enzimatik olmayan yollar ile oluşturulmasına rağmen vücudumuzda reaktif azot türlerinin sentezini sağlayan mekanizmalar son derece kısıtlıdır. Ekzojen azot bileşiklerinin metabolize edilmesi sırasında oluşan nitrik oksitin yanı sıra oluşturan endojen nitrik oksitin tek kaynağı nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleridir¹⁷⁷.

Nitrik oksit (NO): Canlılarda önemli biyolojik fonksiyonları yerine getiren azot merkezli bir radikal olan nitrik oksit üzerindeki paylaşılmamış elektron hem azot hem de oksijen atomu üzerinde delokalizedir. Bu nedenle tam radikal özelliği taşımaz.

Radikal olarak reaktivitesi düşük olan NO , metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girer. Süperoksit ile NO arasındaki tepkime ile oluşan peroksinitrit ($ONOO^-$), hidroksil radikali benzeri aktiviteye sahiptir. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksiti ortamdaki temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. Biyolojik dokularda nitrik oksit sentaz tarafından üretilen $NO^\bullet$, nörotransmisyon, kan basıncının düzenlenmesi, savunma mekanizması, düz kas gevşemesi ve immün regülasyon gibi pek çok biyolojik süreçte önemli bir oksidatif biyolojik sinyal molekülüdür¹⁸¹.

Tür	Adı	Tür	Adı
$^1\text{O}_2$	Singlet oksijen	$\text{NO}^\cdot$	Nitrik oksit
$\text{O}_2^\cdot$	Süperoksit	$\text{NO}_2^\cdot$	Nitrojen dioksit
H_2O_2	Hidrojen peroksit	NO_2^+	Nitril katyonu
$\cdot\text{OH}$	Hidroksil radikali	$\text{NO}^\cdot$	Nitroksil
$\text{ROO}^\cdot$	Peroksil radikali	NO^+	Nitrozil
ROOH	Hidroperoksit	$\text{ONOO}^\cdot$	Peroksinitril
$\text{RO}^\cdot$	Alkoksil radikali	$\text{ONOO}^\cdot$	Peroksinitril radikali
$\text{ROOR}^\cdot$	Endoperoksit	N_2O_3	Dinitrojen trioksit
$\text{HO}_2^\cdot$	Hidroperoksi radikali	N_2O_4	Dinitrojen tetroksit

Tablo 7. Oksijenden ve nitrik oksitten oluşan başlıca reaktif türler¹⁸²

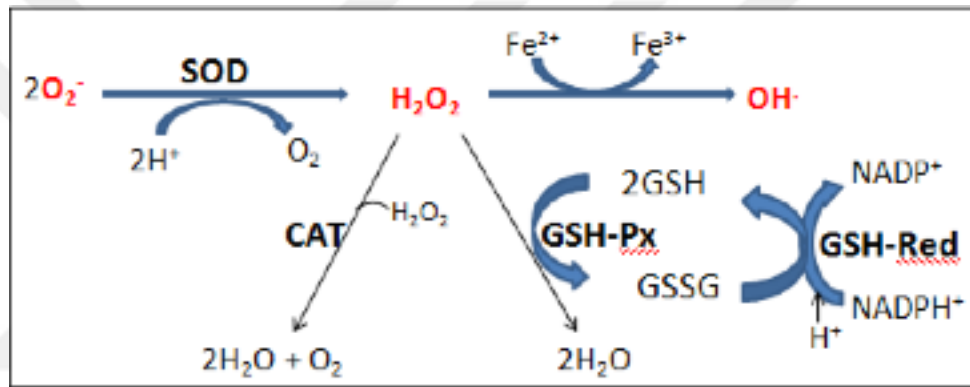
2.9.4 ROS ve RNS'nin Kaynakları

Reaktif oksijen ve azot türleri hem endojen hem de ekzojen kaynaklı olabilir.

Endojen kaynaklar: içerisinde mitokondri, sitokrom P450 metabolizması, peroksizomlar ve inflamatuvar hücre aktiviteleri bulunur¹⁸³. Aktive makrofajlarda oksijen tüketimi yükselir ve dolayısıyla süperoksit anyonu ve nitrik oksit gibi radikaller ile hidrojen peroksit açığa çıkar¹⁸⁴. Sitokrom p450'nin katalitik döngüsünde meydana gelen bir ayrılma ve aksamada süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit oluşumu olasıdır. Mikrozomlar, *in vivo* hiperoksia alanlarında üretilen H_2O_2 'nin %80'inden sorumludur. Peroksizomlardaki D-amino asit oksidaz, urat oksidaz, L-hidroksil asit oksidaz ve yağ asidi açıl-CoA oksidaz gibi oksidazlar, süperoksit üretmeden bol miktarda hidrojen peroksit (H_2O_2) üretimine neden olurlar. Hipoksantinden ksantin ve ksantinden ürik asit reaksiyonunu katalizleyen ve her iki adımda da moleküler oksijen kullanarak birinci adımda süperoksit anyonu, ikinci adımda hidrojen peroksit oluşturan ksantin oksidaz (XO) enzimi mitokondride bulunur. Membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan

kaynaklı olarak endoplazmik retikulum ve nükleer membranda da serbest radikal üretimi olmaktadır¹⁷⁴.

Fagositlerin uyarılması sonucu heksoz monofosfat yoluyla glukozun oksidasyonunda artış meydana gelir. Bu esnada elektron vericisi olarak NADPH kullanılır ve moleküler oksijenin (O_2) süperoksit radikaline ($O_2^{\cdot-}$) indirgenmesi sonucu $NADP^+$ üretimi artar ve heksoz monofosfat yolu aktive olur. Heksoz monofosfat yolunun aktivasyonuna neden olan $NADP^+$ nin diğer kaynağı hidrojen peroksidin (H_2O_2) detoksifikasyonundan sorumlu olan glutatyon peroksidaz- glutatyon redüktaz sistemidir (Şekil 5).



Şekil 5. Glutatyon peroksidaz-glutatyon redüktaz şaftı

Ekzojen kaynaklar ise bazı yabancı toksik maddelerle doğrudan serbest radikal üretirler ya da serbest radikallerin ortadan kaldırılmasını sağlayan antioksidan aktiviteyi düşürerek hücrede ROS ve RNS üretimine neden olurlar. Bu toksik maddelerin içerisinde klorlu bileşikler, metal iyonları, radyasyon, barbitüratlar, karbon tetraklorür, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara ve sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler sayılabilir. Örneğin azot dioksit gazı ($NO_2^{\cdot}$) etkili bir lipid peroksidasyonu başlatıcısı olarak direkt etki eder. Öte yandan kuru temizlemede kullanılan toksik bir madde olan karbon tetraklorür (CCl_4) karaciğerde sitokrom P450 tarafından triklorometil serbest radikaline ($CCl_3^{\cdot}$) dönüştürülürken, triklorometil serbest radikali de moleküler oksijenle (O_2) etkileşerek peroksil serbest radikali ($CCl_3O_2^{\cdot}$) oluşturur ve bunlar da lipid peroksidasyonu başlatırlar. Böylece reaktif serbest radikal

üretimi karaciğerde antioksidan savunmaları aşar, sellüler membranlarda oksidatif yıkımı başlatarak ciddi doku hasarı meydana gelmesine neden olur¹⁸⁵.

2.9.5 Antioksidan Savunma Sistemleri

ROS ve RNS oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için hücrede antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Oksidanların etkileri enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemleri ile bir denge halinde tutulmaktadır¹⁷⁹. Antioksidanlar temel olarak, hasar öncesi radikal oluşumunu önler, oluşan oksidatif hasarı onarır, hasar uğramış molekülleri temizler ve mutasyonları engeller¹⁸⁶.

Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon redüktaz etkili hücre içi enzimatik antioksidanlardır¹⁸⁷. Transferin, haptogloblin, albumin, seruloplazmin, bilirubin, askorbik asit hücre dışı antioksidanlardır. Biyolojik sistemlerdeki bazı antioksidanlar ve etkileri Tablo 8’de verilmiştir¹⁸⁸.

Antioksidan	Faz	Etki
Süperoksit dismutaz (SOD)	Hidrofilik	$O_2^{\cdot -}$ 'nin H_2O_2 ve O_2 'edismutasyonu
Katalaz (CAT)	Hidrofilik	H_2O_2 'nin H_2O ve O_2 'edismutasyonu
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Hidrofilik veya Lipofilik	R-OOH'nin R-OH indirgenmesi
Glutasyon redüktaz (GSH-Rd)	Hidrofilik	Okside glutasyonunindirgenmesi
Glutasyon S-transferaz (GST)	Hidrofilik	R-OOH'nin GSH ilekonjugasyonu
Metallotieninler	Hidrofilik	Geçiş metalleriylenötralizasyon
Tiyoredoksinler	Hidrofilik	R-S-S-R'nin R-SH'a indirgenmesi
Glutasyon	Hidrofilik	R-S-S-R'nin R-SH'a indirgenmesi Serbest radikal temizleyicisi GSH-Px ve GST'nin kofaktörü
Ubikinon	Lipofilik	Serbest radikal temizleyicisi Lipid peroksidasyonundan korur
Askorbik asit	Hidrofilik	Serbest radikal temizleyicisi Tokoferol kazanımı Enzimlerin redükte formda korunması
Karotenler	Lipofilik	Serbest radikal temizleyicisi $O_2^{\cdot -}$ baskılayıcı
Tokoferol	Lipofilik	Selenyum absorpsiyonunu artırır Serbest radikal temizleyicisi Lipid peroksidasyonundan korur
Selenyum	Amfifilik	Tiyoredoksin, GSH-Px yapıtaşı

Tablo 8. Hidrofilik ve lipofilik fazda bazı antioksidanlar¹⁸⁹

Endojen antioksidanlar:

Vücudumuzda bulunan ve herhangi bir oksidasyon durumunda devreye giren antioksidanlardır. Endojen antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki sınıfa ayrılırlar (Tablo 9).

Enzimatik antioksidanlar	Etkileri
Sitokrom oksidaz sistemi	Hücrelerdeki O ₂ 'nin %95-99' unu detoksifiye eder
Süperoksit dismutaz (SOD)	Süperoksit anyonunun detoksifikasyonu
Katalaz (CAT)	Hidrojen peroksitin detoksifikasyonu
Glutasyon Peroksidaz (Gpx)	Hidrojen peroksitin detoksifikasyonu
Glutasyon redüktaz	Okside glutasyonun indirgenmesi
Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz	NADP'nin NADPH'a dönüşmesi
Enzimatik olmayan antioksidanlar	Etkileri
α - tokoferol	Zincir kırıcı antioksidan
β -karoten	Radikal tutucu
Askorbik asit	$\cdot$ OH radikali tutucu
Glutasyon	Hücre içi sülfhidril tamponu
Albumin	Hem ve bakır bağlar
Seruloplazmin	Bakır bağlar
Haptoglobulin	Hemoglobin bağlar
Transferrin	Dolaşımdaki demir iyonlarını bağlar
Ferritin	Dokudaki demir iyonlarını bağlar
Hemopeksin	Hem bağlayıcı proteindir
Bilirubin	Peroksil radikali tutucu
Ürat	Radikal tutucudur, metal iyonlarını bağlar
Glukoz	$\cdot$ OH radikali tutucu
Sistein	Radikal tutucu
Koenzim Q	Antioksidanlarla etkileşebilir

Tablo 9. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri

Eksojen antioksidanlar:

Vitamin, ilaç, gıda gibi dışarıdan takviye olarak vücudumuza aldığımız antioksidan grubunu oluştururlar.

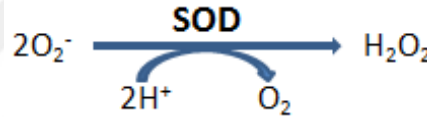
Vitaminler: α - tokoferol (vitamin E), β -karoten, askorbik asit (vitamin C), folik asit (folat).

İlaçlar: Sitokinler (TNF ve IL-1), ksantin oksidaz inhibitörleri, NADPH oksidaz inhibitörleri, desferroksamin gibi demir redoks döngüsü inhibitörleri, rekombinant süperoksit dismutaz, trolox-c, asetilsistein gibi endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar, barbitüratlar ve şelatörler.

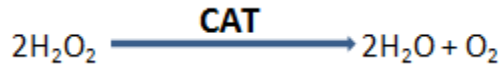
Gıda antioksidanları: Bütillendirilmiş hidroksianisol (BHA), bütillendirilmiş hidroksitoluen (BHT), propil galat (PG), sitrik asit, EDTA, adaçayı, kekik ve karanfil gibi bitkiler¹⁷⁶.

Enzimatik antioksidanlar:

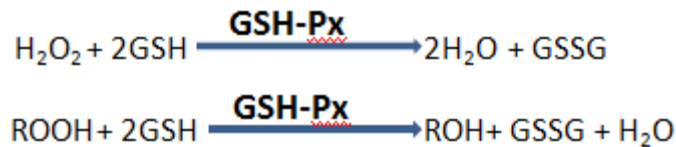
Süperoksit Dismutaz Enzimi (SOD): ROS'a karşı ilk etki eden antioksidan enzim süperoksit dismutaz'dır. SOD, süperoksit anyonunu hidrojen peroksit ve moleküler oksijen dismute eden bir metalloenzimdir. Aralarında aminoasit dizilimi, aktif metal bölgesi ve hücresel dağılım farkı bulunan üç tür SOD vardır. Birincisi mitokondride lokalize Mn-SOD, ikincisi sitozolde lokalize Cu-Zn SOD ve üçüncüsü de plazmadaki süperoksit radikallerini metabolize eden, vasküler endotele bağlı Cu-SOD'dur¹⁹⁰.



Katalaz Enzimi (CAT): CAT enzimi yapısında Fe^{+3} bulunduran 4 hem grubundan oluşmuş, peroksizomlarda yer alan bir hemoproteindir. Katalaz hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalizleyen ve aktivitesi eritrosit, karaciğer ve böbrekte yoğun olan bir antoksidan enzimdir¹⁹⁰.

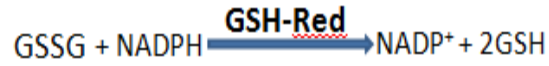


Glutasyon Peroksidaz Enzimi (GSH-Px): Glutasyon peroksidaz enzimi lipid, DNA gibi organik hidroperoksitlerin veya hidrojen peroksitin GSH tarafından indirgenme tepkimesini katalizler¹⁹¹.



Glutasyon Redüktaz Enzimi (GSH-Rd): Glutasyon redüktaz enzimi, yükseltgenmiş glutasyonu indirgenmiş hale çeviren 2 alt üniteden oluşmuş bir dimerdir.

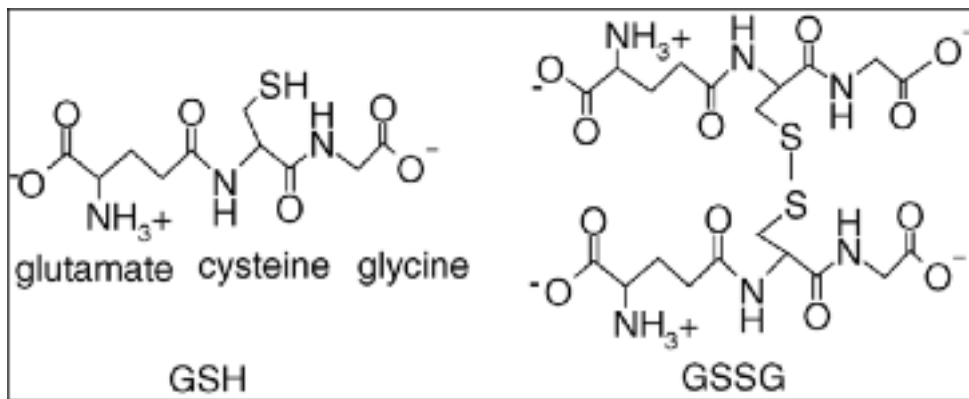
Her bir alt ünite NADPH bağlayan, FAD bağlayan ve ara yüz olmak üzere 3 tane yapısal alan içerir. Glutatyonun indirgenme reaksiyonu sırasında sıklıkla elektronlar NADPH'dan FAD'ye transfer edilir. Daha sonra alt ünitelerdeki iki sistein arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutatyona aktarılmış olur¹⁸⁶.



Glutatyon-S-Transferaz Enzimi (GST): Mitokondriyal, sitosolik ve mikrozomal olmak üzere üç izoenzim grubuna sahip olan GST enzimi, toksik metabolitlerle glutatyonun konjugasyonunu katalizleyerek detoksifikasyonu sağlayan başka bir antioksidan enzimdir. Sahip olduğu indirgenme özelliği sayesinde GST enzimleri glutatyondaki tiyol grubunun elektrofilik ksenobiyotiklere transferini katalizleyerek oksidatif stres oluşumunu engeller ve lipid peroksidasyonuna karşı membranları korurlar¹⁹².

Glutatyon (GSH): Suda çözünen ve yapısında üç adet aminoasit içeren GSH (L-γ- glutamil-L-sisteinil-glisin) oksidatif stres ve radyasyona karşı hücrelerin korunmasında önemli rol oynayan bir antioksidandır. Sitosolik GSH redoks döngüsünde substrat olarak rol alırken, serbest radikallere karşı direkt olarak savunma yapabilir¹⁹¹.

Hücre içerisinde indirgen formda (GSH) bulunan glutatyonun hücreyi koruyabilmesi için büyük kısmı glutatyon peroksidazın katalizlediği reaksiyonla redükte (GSSG) halde tutulmaktadır¹⁸⁶. (Şekil 6)



Şekil 6. Redükte (GSH) ve okside glutatyonun (GSSG) yapıları¹⁸⁶

2.9.6 Serbest Radikallerinin Etkileri

Radikallerin biyolojik sistemlerde hem yararlı hem de zararlı olmak üzere iki çeşit etkileri bulunmaktadır. Düşük konsantrasyonlardaki ROS/RNS enfekte ajanlara karşı savunma ve hücrel sinyal sisteminde değişik fonksiyonları harekete geçirirken, yüksek konsantrasyondaki ROS/RNS lipitler, membranlar, karbohidratlar, proteinler, nükleik asitler gibi hücrenin önemli moleküler yapılarına zarar verir¹⁷. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipit peroksidasyonunu başlatarak membran permeabilitesinin artmasına yol açar¹⁹³.

Antioksidan savunma sistemleri ile radikallerin bu zararlı etkileri non-enzimatik ve enzimatik olarak engellenerek dengelenir. Fakat buna rağmen oksidatif hasar hücrenin yaşam döngüsü boyunca birikir ve radikal hasarına bağlı olarak DNA, protein, karbohidrat ve lipitlerdeki bozulmalar yaşa bağlı görülen hastalıkların gelişmesinde (kanser, ateroskleroz, artrit, nörodejeneratif hastalıklar ve diğer durumlar) önemli rol oynar¹⁷⁶. Öte yandan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının diyabet, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, amfizem/bronşit, gebelik preeklampsisi ve akut renal yetmezlik gibi birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir¹⁷⁹.

2.9.7 Karbohidratlara Etkileri

Serbest radikallerin etkileri sonucu monosokkaritlerde hidrojen peroksit, peroksit ve oksoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan oksoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki göstererek etki eder ve böylece kanser ve yaşlanmaya neden olabilirler¹⁹⁴.

ROS, bağ dokunun önemli bir bileşeni olan hiyalüronik asit gibi karbohidratların parçalanmalarına da yol açabilir ¹⁹⁵.

2.9.8 Lipidlere Etkileri

Serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküller biyolojik dokulardaki çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA) sahip olan lipitlerdir.

Zincir reaksiyonu şeklinde olan lipit peroksidasyonu, organizmada oluşan radikal etkisiyle çoklu doymamış yağ asitleri üzerindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması sonucunda karbon atomu üzerinde eşleşmemiş elektron

kalmasına ve yağ asidi zincirinin bir lipit radikali ($L^{\bullet}$) niteliği kazanmasına yol açar. Oluşan lipit radikalının molekül içi çift bağlarının pozisyonunun değişmesiyle moleküler düzenleme sağlanmış olur. Lipit radikalının moleküler oksijen ile etkileşmesi sonucu lipit peroksil radikali ($LOO^{\bullet}$) oluşur. Peroksil radikali diğer komşu yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşmasına neden olurken kendisi de açığa çıkan hidrojen atomunu alarak lipit hidroperoksitlerine ($LOOH$) dönüşür. Böylece peroksidasyon başladıktan sonra kendi kendine yayılabilmekte ve çok sayıda yağ asidi zinciri lipit hidroperoksitlerine dönüşebilmektedir¹⁹⁶

Biyolojik zarların yapısı lipit ve proteinden oluştuğu için lipit peroksidasyonu lipitlere olduğu kadar zar proteinlerine de zarar verir¹⁷⁶. Meydana gelen zar hasarı nedeni ile geri dönüşümsüz olan lipit peroksidasyonu sonucunda oluşan peroksitler, alkoller, malondialdehit, etan ve pentan gibi ürünler zar geçirgenliğini ve akışkanlığını ciddi şekilde etkileyip hücre ve organel içeriklerinin ayrılmasına neden olan kopma ve kırılmalara yol açarlar¹⁹⁵.

2.9.9 Proteinlere Etkileri

Özellikle doymamış ve sülfür içeren triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi aminoasitleri içeren protein moleküllerin serbest radikallerle etkileşimi yüksektir. Serbest radikallerin etkileri sonucu lipit, karbohidrat gibi diğer makromoleküller ile protein oksidasyon ürünleri arasında karbonil türevleri oluşabilir. Öte yandan disülfid bağı fazla olan immüngulobin G (IgG) ve albumin gibi proteinlerin ise üç boyutlu yapılarının bozulmasına neden olur¹⁹⁴.

2.9.10 DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri

ROS, nükleik asitlerdeki baz ve şekerde lezyonlara, tek ve çift zincir kırıklarına, abazik bölgelere, DNA-protein çapraz bağlanması gibi birtakım modifikasyonlara neden olur. Oluşan bu oksidatif hasar, yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, immünsistem hastalıkları, dejeneratif hastalıklar gibi doku fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan hastalıkların başlıca nedeni ve göstergesi olarak görülmektedir¹⁹⁷.

Ekzojen kaynaklı radyasyona maruz kalınması sonucu oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona neden olurlar. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlar ile

kolayca reaksiyona girerken hidrojen peroksit zarlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne neden olabilir^{194, 198}.

2.9.11 Oksidatif Stres ve Ölçüm Yöntemleri

Bütün hücreler sürekli olarak endojen ve ekzojen kaynaklı oksidanlara maruz kalırlar ve *in vivo* ortamlarda serbest radikaller üretirler¹⁹⁹. Organizma, vücuttaki fizyolojik aktivitenin doğal ürünü olan serbest radikalleri, doğuştan kazandığı çok hassas bir donanım ile oksidan-antioksidan denge olarak tanımlanabilecek bir çizgide tutmaya çalışır. Bu dengenin oksidanlar lehine kayması sonucu da oksidatif stres gelişir¹⁷⁶.

Oksidatif stres, serbest radikal üretiminin artışı gösteren parametrelerin, antioksidan savunma mekanizmasında görevli enzim ve metabolitlerdeki konsantrasyon artışı veya azalışını gösteren parametrelerin ve hasara uğramış dokuların incelenmesi veya hasara uğramış dokuların biyolojik sıvılardaki metabolitlerinin ölçülmesi ile değerlendirilebilir. Belli aralıklar ile yapılması gereken ölçümler pek çok teknik ile yapılabilmektedir. Bu amaçla eritrosit, serum, plazma, doku örnekleri gibi biyolojik örneklerde analizleri yapılmak üzere çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Mevcut tekniklerin her birinin zorluklarının yanı sıra, serbest radikallerin reaksiyona girme eğilimleri yüksek olduğu için ve yarı ömürlerinin kısalığı nedeniyle doğrudan analizleri zordur. Öte yandan oksidan ve antioksidan düzeylerini belirleyen parametreler çeşitli faktörlerden etkilendiğinden toplam antioksidan kapasitenin ve toplam oksidan düzeyinin ölçümüne yönelik tekniklerin kullanılması gündeme gelmiştir^{200, 201}.

Serbest radikalleri doğrudan ölçmek için yüksek teknik donanım gerektiren elektron spin rezonans (ESR) yöntemi kullanılırken serbest radikallerin vücuttaki protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler gibi makromoleküller ile girdiği reaksiyon sonucu oluşan metabolitlerin ölçümüne yönelik indirekt yöntemler kullanılmaktadır. Oksidatif stres sonucu hasara uğramış lipidlerin tayini için lipid hidroperoksitleri, MDA ve konjuge dienlerin ölçümü yapılabilir. Plazmada lipid hidroperoksitlerinin ölçümü için de hazır ticari kitlerin yanı sıra pahalı tekniklerden biri olan GC (gaz kromatografisi), GC-MS (gaz kromatografisi-kütle spektrofotometrisi) tekniği de kullanılabilir. Lipitlerin oksidasyon düzeyini belirlemek için en çok kullanılan testlerden biri de

tiyobarbütirik asit (TBA) ile reaksiyona giren MDA düzeyinin ölçülmesidir. MDA dışındaörnekte yer alan diğer aldehitlerde TBA ile reaksiyona girip renk verdiğiinden, direkt MDA ölçülmesi için kullanılan teknik pahalı ve dikkatli örnek hazırlama aşamaları gerektiren HPLC tekniğidir²⁰².

Serbest radikalleri ve verdikleri hasar sonucu oluşan ürünlerin miktarlarının yanı sıra oksidatif stres düzeyini belirlemek için antioksidan maddelerin düzeylerinin de belirlenebilmesi için çeşitli ölçüm teknikleri mevcuttur. Bunun için antikoagülanlı (EDTA veya heparin) tüplere alınan tam kan örneklerinden elde edilen eritrositlerde GSH, GSH-Px aktivitesi, GSH-Red aktivitesi, GST aktivitesi, SOD aktivitesi kolorimetrik yöntem ile, CAT ise titrimetrik yöntem ile analiz edilebilir. Diğer antioksidan maddelerden C ve E vitaminleri, β -karoten ise HPLC tekniği kullanılarak tayin edilebilmektedir²⁰³.

2.9.12 Total Antioksidan Seviye

Total antioksidan seviye (TAS); oksidatif stres varlığında antioksidanların elimine ettiği serbest radikallerin kapasitesini gösteren biyokimyasal bir parametredir. TAS, inceleme yapılan örneklerdeki antioksidan türlerinin tamamını kapsayan toplam antioksidan kapasiteyi göstermektedir²⁰⁴. Antioksidanların birbirine bağımlı etkinliklerinden dolayı, tek tek ölçümü yerine tümünü kapsayan TAS ölçümü, diğer yöntemlere göre daha anlamlı, güvenilir ve kullanışlı bir yöntemdir²⁰⁵. TAS ölçümü, henüz keşfedilememiş veya ölçülememiş antioksidan türlerinin etkinliği hakkında da bilgi vermektedir. TAS, total protein (yüksek oranda albümin), bilirubin, karotenoidler, ürik asit, askorbik asit ve tokoferol gibi çeşitli antioksidanların kapasitelerinin toplamını özetleyen ve oksidatif stres ölçümünde kullanılan önemli bir parametredir^{205, 206}.

2.9.13 Total Oksidatif Seviye

Serbest radikallerin açığa çıkması vücutta oksidatif kapasitenin artışına sebep olmaktadır. Oral kavitede dokularda gözlenen inflamasyon durumunda da oksidatif mekanizmalar aktif rol oynamaktadır. Total oksidatif seviye (TOS) ölçümü; açığa çıkan serbest radikallerin yarattığı tahribat sonucunda oluşan hasarın belirlenmesini sağlar. Bu değerlendirme yöntemi oksidatif stres ölçümünde oldukça önemli ve güncel bir yöntemdir. TOS ölçümü, farklı oksidatif türleri ayrı ayrı ölçmek yerine topluca

ölçümünü sağlayan pratik ve diğer yöntemlere göre oldukça üstün bir değerlendirme metodudur²⁰⁷.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı. Bu çalışma için İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alındı (Etik kurul no: 2019/21). Tez çalışması Kasım 2018 ile Haziran 2020 tarihleri arasında yapılmıştır.

Vaka grubu; İstanbul Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Diyabet Polikliniği ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takipli, gebeliklerinin 24-32. haftasındaki, 18-45 yaş arası, GDM tanısı almış, GDM dışında başka bir sistemik hastalığı olmayan bireylerden oluşturuldu. GDM için tanı ve tarama testleri gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılmaktadır. Tarama testi (O'Sullivan test-OGCT) ve ardından tanı testi (OGTT) uygulanmaktadır.

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

3.1 Çalışmanın Gücünün Hesaplanması

Çalışmamızda gingivitisi olan ve olmayan GDM'si olan denekler arasında yapılan önceki çalışmalardan yararlanılarak minimum fark belirlendi.

Çalışma için Tip 1 hata %5, Tip 2 hata %20 ve çalışmanın gücü %80 olacak şekilde örneklem büyüklüğü hesaplandı. Yapılan örneklem büyüklük hesaplamasına göre her grup için minimum olgu sayısı 79 idi. Her bir gruba 80 olgu olacak şekilde toplam 160 olgu çalışmaya dahil edildi.

3.2 Hasta Seçimi

3.2.1 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-45 yaş arasında,
- Sistemik olarak ek hastalığı bulunmayan,
- Gebeliklerinin 24-32. haftalarında GDM teşhisi konulmuş olgular çalışmaya dahil edildi.

3.2.2 Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Sistemik olarak ek hastalığı bulunan olgular (kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları, solunum yolu hastalıkları, zihinsel rahatsızlıklar (örn., depresyon), diyabet, romatoid artrit, osteoporoz gibi)
- Son 6 aydır sigara içen,
- Alkol bağımlılığı öyküsü olan,
- Son 6 hafta içinde antibiyotik kullanmış,
- 16 ve üzeri diş kaybetmiş olan,
- Dişeti dokularını etkileyen herhangi bir ilaç kullanmış olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.3 Akış şeması

Çalışmamız süresince toplamda 524 GDM, 350 sağlıklı gebe muayene edildi. Sağlıklı gebelerden kriterlere uyan 87 kişi çalışmaya dahil edildi. 80 kişinin örnekleri olup, üç kişinin örnekleri, dört kişinin anket ve ölçüm formları kayboldu. Çalışmaya 80 kişi dahil edilebildi.

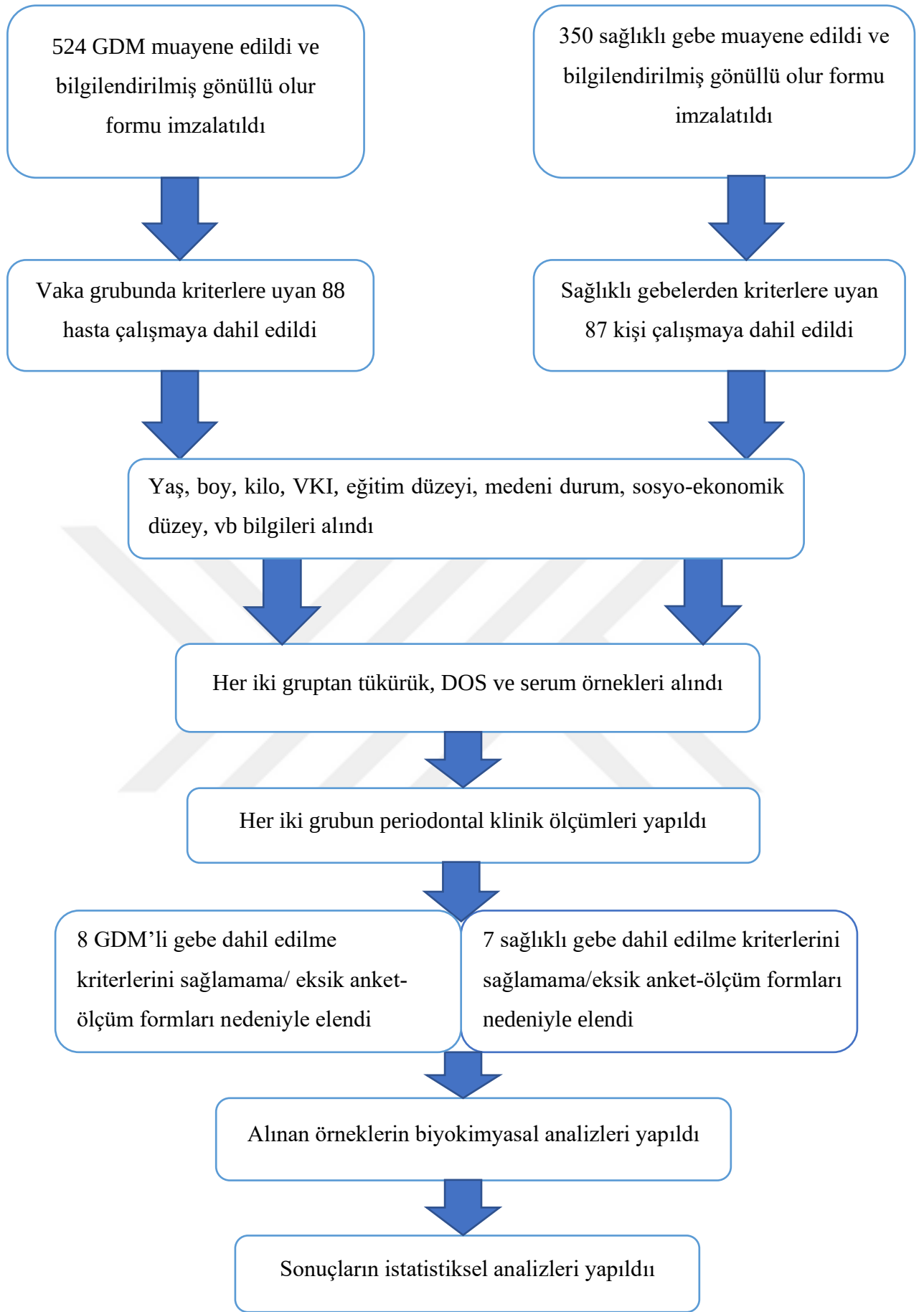
Vaka grubunda ise kriterlere uyan 88 kişi çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 6 tanesinin anket ve ölçüm formları kayboldu. 2 tanesinin örnekleri yok/uygun olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Test grubu da 80 kişiden oluşturuldu.

Dahil edilme kriterlerine uygun hastalar, 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 doldurması istendi ve aynı klinikte uygun şartlar altında klinik ölçümleri yapıldı. (Tablo 10)

Çalışmaya dahil edilen bireylerden; çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve gönüllü olur formu imzalayan hastaların, klinik muayeneleri, kişisel bilgileri (yaş, boy, kilo, VKI, eğitim düzeyi, sosyo-ekonomik düzey vs.), medikal anamnezi, diş hekimine gitme sıklığı, diş fırçalama ve olumsuz alışkanlıkları hazırlanan anamnez formuna kaydedildi. (Ek-1) Sistemik ve oral anamnezin ayrıntılı olarak

kaydedilmesini takiben anket uygulandı. (Ek-2) Klinik muayeneleri ve ölçümleri yapılmadan önce kişilerden DOS, tükürük ve serum örnekleri alındı. Ağız içi bukkal sulkuslara pamuk peletler konup tükürük kontaminasyonu engellendi. DOS örnekleri periopaper yardımı ile tüm hastaların alt anterior tek köklü 41 numaralı dişin distal sulkusundan 1 adet örnek toplandı. Her dişin yüzeyi tükürükten izole edildikten sonra distal sulkusunda 30 saniye bekletildi; alınan örnek ependorf tüp içine konuldu. Alınan örnek ependorf tüp içine konulup, önce ortamdaki +4°C buzdolabında, ardından -80 °C’de saklandı (New brunswick scientific ultra low temperature freezer).

Gestasyonel diyabet hastalarından teşhis sonrası zaten rutin olarak kan alınıp kan değerlerine bakılmaktadır (Çalışmamız için hastalardan ek olarak kan alınmadı). Alınan kan örnekleri 1000 derecede 10 dakika santrifüj edilerek ependorf tüplerinde bölünüp -80 derecede saklandı. Biyokimyasal örnekler İstanbul Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda analiz edildi.



Tablo 10. Çalışmanın Akış Şeması

3.4 Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan bireylerden; sistemik ve oral anamnez alınmasını ardından periodontal durumlarının değerlendirilebilmesi için tarafımızca muayene edildi ve klinik ölçümleri yapıldı. Çalışmada kullanılan anket, demografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, sosyo-ekonomik düzey vs.), medikal anamnezi, diş hekimine gitme sıklığı, diş fırçalama ve olumsuz alışkanlıklarını sorgulayacak şekilde dizayn edildi. Anket formu hastalara verildi ve hastaların doldurulması istendi. Tüm çalışma verileri aynı kişi tarafından kayıt altına alındı.

Periodontal sağlık	SK yüzdesi $\leq$ %10 ve KAD değeri $\leq$ 3	Sağlıklı
Gingivitis	SK $\geq$ %10-30 arası	Lokalize Gingivitis
	SK $\geq$ %30	Generalize Gingivitis
Periodontitis	KAD (1-2)	Evre 1 Periodontitis
	KAD (3-4)	Evre 2 Periodontitis

Tablo 11. GDM ve kontrol grubu hastaların periodontal durumlarına göre sınıflandırılması / Klinik ataşman düzeyi: KAD, Sondalamada kanama:SK

3.5 Diyabet ile İlişkili Yapılan Değerlendirmeler

3.5.1 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

VKİ, quetelet indeksi kullanılarak hesaplanır. Buna göre; ağırlık (kg) / boy (m^2) formülü kullanılır. VKİ'nin 30 kg/m^2 üzerinde bulunması durumunda obeziteden bahsedilir.

3.6 Periodontal Hastalık ile İlgili Yapılan Değerlendirmeler

Klinik ölçümler (Plak indeksi (Pİ), Gingival indeks (Gİ), Sondalamada kanama (SK), Sondalanabilir cep derinliği (SCD), Klinik ataşman düzeyi (KAD), mobilite değeri, Diş eti kenar konumu (DKK)) kapsamaktadır. 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 sonda ile ölçülerek kaydedilmiştir. Bu ölçümler invaziv olmayıp periodontal durumun tespitini yapmamızı sağlamıştır.

3.6.1 Plak İndeksi

Serbest dişetinin marjini boyunca yer alan plağın miktarının ölçülmesi yoluyla bireylerin oral hijyen durumunu tespit etmek amacıyla kullanıldı. Bu indekse göre skorlamalar Tablo 3.1.'deki kriterler göz önünde bulundurularak yapıldı.

0	Dişetine komşu bölgede plak gözlenmemektedir.
1	Serbest dişeti kenarında ve komşu bölgede biyofilm şeklinde plak varlığı bulunmaktadır.
2	Dişeti cebinde, kenarında ve/veya komşu diş yüzeyinde çıplak gözle de görülebilen orta derecede eklenti bulunmaktadır.
3	Dişeti cebinde, kenarında ve/veya komşu diş yüzeyinde bol miktarda yumuşak eklenti bulunmaktadır.

Tablo 12. Silness ve Loe'nin Plak İndeks Skorları²⁰⁸

3.6.2 Gingival İndeks

Bireylerin serbest dişeti marjindeki enflamasyon düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı. Bu indekse göre skorlamalar Tablo 3.2.'deki kriterler göz önünde bulundurularak yapıldı.

0	Dişeti sağlıklı, enflamasyon gözlenmemektedir.
1	Dişetinde hafif enflamasyon, renk değişikliği ve hafif ödem vardır; sondla temas sonrası kanama gözlenmemektedir.
2	Dişetinde orta derecede enflamasyon, hiperemi ve ödem vardır; sondla temas sonrası kanama gözlenir.
3	Dişetinde ileri derecede enflamasyon, hiperemi ve ödem vardır; spontan kanama eğilimi bulunmaktadır.

Tablo 13. Loe ve Silness'in Gingival İndeks Skorları²⁰⁹

3.6.3 Sondalanabilir Cep Derinliği

Periodontal sonda dişin uzun aksına paralel tutulup, en fazla 20-25 g (0.20–0.25 N) kuvvet olacak şekilde oluk-cep içerisine yerleştirilerek; dişeti kenarından dişeti oluğu-cebi tabanına kadar olan mesafenin mm olarak ölçümü yapıldı.

3.6.4 Sondalamada Kanama İndeksi

Periodontal cebin sondalanmasını takiben 10-15 saniye içinde dişeti cebi kenarında oluşan kanamaya göre var ya da yok olarak kaydedildi.

3.6.5 Klinik Ataşman Seviyesi

Klinik ataşman düzeyi; mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe olarak periodontal sonda ile ölçüldü. 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 belirlendi.

3.6.6 DMFT

Çürük, eksik ve dolgulu Dişler (DMFT) indeksi 1930'lardan beri kullanılmaktadır ve bugün tüm dünyada çürük tespiti için en yaygın kullanılan nüfusa dayalı indekstir. Bu indeks, bir bireyin çürük, eksik ve dolgulu kalıcı dişlerinin veya yüzeylerinin toplamını verir. Hesaplamaya yirmi yaş dişleri 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 hakkında bilgi verir. DMFT değiştirilmez bir indekstir , bu nedenle bir bireyin DMFT skoru dşemez. DMFT hem mevcut hem de geçmiş çürük deneyiminin bir gstergesidir²¹⁰.

3.7 Biyokimyasal Değerlendirmeler ve örneklerin Hazırlanması

3.7.1 Gereçler

- Hassas terazi (Scaltec, Germany)
- Manyetik karıştırıcı (IKA Labortechnik RH Basic, USA)
- Mikrotüp santrifüjü (Hettich, Germany)
- Mikrosantrifüj tüpü (Labosel, TR)

- Otomatik pipet (Eppendorf, USA)
- pHmetre (Hanna Instruments, Portugal)
- Santrifüj cihazı (Heraeus, Germany)
- Vorteks karıştırıcı (IKA Work Inc. Minishaker, USA)
- ELISA plak yıkama sistemi (ESW 300 Medispec, US)
- Yatay karıştırıcı (IKA-Werke, USA)
- Mikroplaka spektrofotometre (Biotech, UK)
- Etüv (Nüve FN400, TR)
- Bidistile su cihazı (Millipore, USA)

3.7.2 Tükürük örneklerinin elde edilmesi

Tükürük örneklerinin toplanması için sabah saatlerine randevu organize edildi. Bireyler uymaları gereken kurallar konusunda bilgilendirildi. Uyarılmamış tükürüğün elde edilebilmesi için örneklemeden önceki 2 saat içinde, herhangi bir sıvının ve besin maddesinin tüketilmemesi, ağız gargarası kullanılmaması, sakız çiğnenmemesi ve ağız çalkalanmaması konusunda bireyler uyarıldı. Örnekler, bireylerin ağızlarını su ile çalkalayıp tükürmesini takiben, kapaklı polipropilen tüplere (5 dakika süreyle) toplandı. Örneklerin içinde yabancı madde (kan, besin artığı vb.) tespit edilmesi durumunda, örnekleme tekrar edildi.

3.7.3 Diş Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi

-80 °C 'de bekletilen eppendorf tüpleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. İşlemi takiben eppendorf tüplerine 300 µl BSA-PBS Tween tampon çözeltisi (pH:7.4) eklenmiş ve sonra +4 C'de 20 saat süreyle sallanan platform üzerinde bekletildi. Ertesi gün örnekler oda sıcaklığına alınmış ve firmanın belirlediği prosedürlere uyularak ticari ELISA kitleri TOS ve TAS düzeyleri ölçüldü.

3.7.4 Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya katılan tüm bireylerden 8 ml'lik jelli tüplere antiseptik kurallara uyularak venöz kan örnekleri alındı. Pıhtılaşmasını tamamlayan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serumlar porsiyonlara ayrılarak çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

3.7.5 TOS Düzeyinin Ölçülmesi

Toplanan örneklerin TOS düzeyleri İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Sun Red Bio marka (Shanghai, CHINA; katalog no:201-12-5807) sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit ile Eon-Biotek Marka (Winooski/USA) mikrolaka spektrofotometre ile tayin edildi. Kullanılan ticari kit için üretici firma tarafından sensitivite 1.362 U/ml, intra assay:CV: <8% ve inter assay CV: < 11% olarak bildirilmektedir.

İşlem Prensibi: TOS'a özgü monoklonal antikorlarla kaplanmış kuyucuk yüzeylerinde çalışıldı. Kontrol örnekleri, standartlar ve hasta örnekleri bu kuyucuklara pipetlendikten sonra biotin ile işaretli antikor ve Streptavidin-Peroksidaz enzimi eklendi. İnkübasyon ve yıkama işlemlerinin ardından eklenen substrat solüsyonu enzime bağlanarak renk oluşturdu. TOS konsantrasyonuyla doğru orantılı olan absorbans 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

Ayırıcılar:

- TOS standardı
- Standart çözücü
- Antikorla kaplı kuyucuklardan oluşan mikrolaka
- Biotin –TOS Antikoru
- Streptavidin- HRP çözeltisi
- Yıkama çözeltisi
- Kromojen A
- Kromojen B
- Stop (durdurma) çözeltisi

Uygulama:

- Standart 50 µL, kontrol ve örneklerden 40 µL üzerine 10 µL biotin antikoru eklendi.
- Her kuyucuğa 50 µL streptavidin-HRP çalışma çözeltisi eklenip 60 dakika 37 °C'de inkübe edildi.
- Beş kez yıkama yapıldı.
- 50 µL kromojen A ve 50 µL kromojen B eklenerek 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi.
- 50 µL durdurma çözeltisi eklendi ve mikrolaka spektrofotometre kullanılarak 450

nm’de absorbanslar okundu.

3.7.6 TAS Düzeyinin Ölçülmesi

Toplanan örneklerin TAS düzeyleri İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Sun Red Bio marka (Shanghai, CHINA; katalog no:201-12-7412), sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit ile Eon-Biotek Marka (Winooski/USA) mikrolaka spektrofotometre ile tayin edildi. Kullanılan ticari kit için üretici firma tarafından sensitivite 0.411 U/mL, intra assay:CV: <9% ve inter assay CV: < 11% olarak bildirildi.

İşlem Prensibi: TAS’a özgü monoklonal antikorlarla kaplanmış kuyucuk yüzeylerinde çalışıldı. Kontrol örnekleri, standartlar ve hasta örnekleri bu kuyucuklara pipetlendikten sonra biotin ile işaretli antikor ve Streptavidin-Peroksidaz enzimi eklendi. İnkübasyon ve yıkama işlemlerinin ardından eklenen substrat solüsyonu enzime bağlanarak renk oluşturdu. TAS konsantrasyonuyla doğru orantılı olan absorbans 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

Ayırıcılar:

- TAS standardı
- Standart çözücü
- Antikorla kaplı kuyucuklardan oluşan mikrolaka
- Biotin –TAS Antikoru
- Streptavidin- HRP çözeltisi
- Yıkama çözeltisi
- Kromojen A
- Kromojen B
- Stop (durdurma) çözeltisi

Uygulama:

- Standart 50 µL, kontrol ve örneklerden 40 µL üzerine 10 µL biotin antikoru eklendi.
- Her kuyucuğa 50 µL streptavidin-HRP çalışma çözeltisi eklenip 60 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- Beş kez yıkama yapıldı.

- 50 µL kromojen A ve 50 µL kromojen B eklenerek 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi.
- 50 µL durdurma çözeltisi eklendi ve mikropilaka spektrofotometre kullanılarak 450 nm’de absorbanslar okundu.

3.8 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamız, bir vaka kontrol çalışmasıdır.

Gingivitis olan ve olmayan Gestasyonel Diyabetes Mellitusu olan denekler arasında yapılan önceki çalışmalardan yararlanılarak minimum fark belirlendi. Örneklem sayısı belirlerken kullanılan referans kaynak “Increased infection with key periodontal pathogens during gestational diabetes mellitus” seçildi (Buduneli ve ark, 2015, örneklem büyüklüğü 117). Tip 1 hata %5 Tip 2 hata %20 Power %80 olması için gereken minimal örneklem değeri her grup için 79 olarak hesaplandı. Olabilecek kayıplar düşünüldüğünde gruplar 100 kişiden oluşturuldu ve toplam sayı 200 olarak belirlendi.

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

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil 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, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Kontrol ve vaka grubuna alınan olguların ortalama yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,066$). GDM grubunun boy ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,038$). GDM grubunun kilo ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,004$). GDM grubunun VKI ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). GDM grubunun Gelir Düzeyi <1500TL varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu, >6000TL varlığı kontrol grubundan yüksek bulundu ($p=0,006$). GDM grubunun çocuk sayısı ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). GDM grubunun önceki gebelikte gdm öyküsü varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). GDM grubunun kaçınıcı hamilelik ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,044$). Kontrol ve GDM gruplarının bundan önceki gebeliklerde düşük var mı? dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,091$). GDM grubunun bundan önceki gebeliklerde sezeryan varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). GDM grubunun ‘varsa-önceki bebek/bebeklerin doğum ağırlığı 2500-4000 gr normal varlığı’ kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,024$). Vaka ve kontrol gruplarına ait demografik veriler 14’te özetlenmiştir.

		Kontrol				
		Grubu		GDM Grubu		p
Yaş		29,33±6,17		33,16±5,16		0,066*
Boy		162,29±6,22		159,74±8,94		0,038*
Kilo		76,71±14,76		84,19±17,32		0,004*
VKI		29,09±5,44		32,43±5,62		0,0001*
Eğitim Düzeyi	Okur-Yazar	3	3,75%	3	3,75%	0,545+
	İlköğretim	32	40,00%	41	51,25%	
	Lise	18	22,50%	15	18,75%	

	Üniversite	27	33,75%	21	26,25%	
	<1500TL	1	1,25%	11	13,75%	
	1500-3000TL	49	61,25%	50	62,50%	
	3000-6000TL	18	22,50%	15	18,75%	
Gelir Düzeyi	>6000TL	12	15,00%	4	5,00%	0,006+
	Ev Hanımı	63	78,75%	62	77,50%	
	Beyaz Yaka	14	17,50%	8	10,00%	
	Mavi Yaka	2	2,50%	3	3,75%	
Meslek	Serbest Meslek	1	1,25%	7	8,75%	0,096+
	Yok	4	5,00%	4	5,00%	
Sağlık Güvencesi	Var	76	95,00%	76	95,00%	1+
	Ort±SS	0,8±0,93		1,29±1,08		
Çocuk Sayısı	Median (IQR)	0,5 (0-1,75)		1 (0-2)		0,004‡
	Gebelik Yok	42	52,50%	24	30,00%	
Önceki Gebelikte	Yok	37	46,25%	37	46,25%	
GDM Öyküsü	Var	1	1,25%	19	23,75%	0,0001+
Kaçıncı	Ort±SS	2,40±1,46		2,88±1,72		
Hamilelik	Median (IQR)	2 (1-3)		3 (1,25-4)		0,044‡
Bundan Önceki	Gebelik Yok	31	38,75%	19	23,75%	
Gebeliklerde	Düşük Yok	22	27,50%	32	40,00%	
Düşük Var mı?	Düşük Var	27	33,75%	29	36,25%	0,091+
Bundan Önceki	Gebelik Yok	39	48,75%	22	27,50%	
Gebeliklerde	Sezeryan Yok	17	21,25%	21	26,25%	
Sezeryan Var mı?	Sezeryan Var	24	30,00%	37	46,25%	0,019+
Varsa-Önceki	Doğum Yok	42	52,50%	25	31,25%	
Bebek/Bebeklerin	2500-4000 gr Normal	30	37,50%	44	55,00%	
Doğum Ağırlığı	<2500 gr >4000 gr Anormal	8	10,00%	11	13,75%	0,024+

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki Kare Testi

Tablo 14. Çalışma gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

Gebelik sürecine ait veriler değerlendirildiğinde, gruplar arasında ‘kaç haftalık hamile olduğu’, ‘gebelik sırasında aldığı toplam kilo’, ‘doğum haftası’, ‘doğumda bebek vücut ağırlığı’ ve ‘yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı’ sorularına verilen cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (tüm p değerleri >0.05). GDM grubunda polihidroamniyoz varlığı istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken (p:0.001), sezaryen ile doğum oranında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 15).

		Kontrol Grubu		GDM Grubu		p
Kaç Haftalık Hamile Olduğu	Ort±SS	28,17±4,77		28,96±2,5		0,193*
Gebelik Sırasında Aldığı	Ort±SS	7,97±4,9		8,6±5,89		
Toplam Kilo	Median (IQR)	7 (5-10)		7,5 (5-10)		0,685‡
Diyetle Regülasyon	Yok	58	72,50%	30	37,50%	0,0001+
	Var	22	27,50%	50	62,50%	
İnsülinle Regülasyon	Yok	80	100,00%	76	95,00%	0,043+
	Var	0	0,00%	4	5,00%	
Polihidroamniyoz	Yok	76	95,00%	62	77,50%	0,001+
	Var	4	5,00%	18	22,50%	
Doğum Haftası	Ort±SS	37,16±3,26		37,53±2,06		0,405*
Doğum Şekli	Normal	32	43,84%	14	19,18%	0,001+
	Sezeryan	41	56,16%	59	80,82%	
Doğumda Bebek Kilosu	Ort±SS	3071,15±790,003		3214,66±755,11		0,264*
Yenidoğan Yoğunbakım İhtiyacı	Yok	48	65,75%	47	65,28%	0,952+
	Var	25	34,25%	25	34,72%	

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki Kare Testi

Tablo 15. Gebelik sürecine ait verilerin karşılaştırılması.

GDM grubundaki olguların ‘düzensiz diş fırçalama alışkanlığı’ ve ‘arayüz temizlik ajanının kullanılmaması’, ‘dişetinde kızarıklık/şişme-ödem varlığı, kaybedilen diş sayısı, diş kaybedilmesinin sebebi olarak karyojenik faktörler, diş gıcırdatma ve tırnak yeme alışkanlığı’ kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur (tüm p değerleri <0,05). Gruplara ait periodontolojik verilerin karşılaştırılması Tablo 16’da özetlenmiştir.

		Kontrol				
		Grubu		GDM Grubu		p
Diş Fırçalama	Yok	31	38,75%	6	7,50%	0,0001+
	Günde 2 Kez	26	32,50%	24	30,00%	
	Düzensiz	23	28,75%	50	62,50%	
Arayüz Temizlik Ajanı	Yok	65	81,25%	65	81,25%	0,134+
	Kürdan	2	2,50%	7	8,75%	
	Diş İpi	13	16,25%	7	8,75%	
	Arayüz Fırçası	0	0,00%	1	1,25%	
Arayüz Temizlik Ajanı	Yok	51	63,75%	65	81,25%	0,046+
	Düzensiz	23	28,75%	12	15,00%	
Kullanım Sıklığı	Günde 1 Kez	6	7,50%	3	3,75%	
DÖH Dişetinde	Yok	31	38,75%	25	31,25%	0,033+
	Kızarıklık/ŞÖ Yok	39	48,75%	27	33,75%	
	Kızarıklık/ŞÖ Var	10	12,50%	28	35,00%	
DÖH Müdahale	Yok	23	28,75%	22	27,50%	0,153+
	Müdahale Yok	48	60,00%	40	50,00%	
	Müdehale Var	9	11,25%	18	22,50%	
Diş Hekimine Gitme Sıklığı	Hiç	17	21,25%	4	5,00%	0,01+
	Ağrılı Durumlarda	49	61,25%	60	75,00%	
	Belirli Aralıklarla	14	17,50%	16	20,00%	
En Son Ne Zaman	Hiç Yapılmadı	38	47,50%	37	46,25%	0,982+
Diştaşı Temizliği	<2 Yıl	21	26,25%	22	27,50%	
Yaptırdınız	>2 Yıl	21	26,25%	21	26,25%	
Ort±SS		1,33±1,66		2,36±2,56		0,007‡
Kaybedilen Diş Sayısı		Median (IQR)		1 (0-2) 2 (0-3)		
Kayıp Sebebi	Yok	44	55,00%	22	27,50%	0,0001+

	Periodontal	4	5,00%	1	1,25%	
	Karyojenik	31	38,75%	57	71,25%	
	Travma	1	1,25%	0	0,00%	
	Diğer	73	91,25%	52	65,00%	
	Yok	3	3,75%	16	20,00%	
	Diş Gıcırdatma	4	5,00%	8	10,00%	
	Tırnak Yeme	0	0,00%	4	5,00%	
	Diğer	44	55,00%	22	27,50%	
Parafonksiyonel Alışkanlıklar						0,0001+

‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

Tablo 16. Gruplara ait periodontolojik verilerin karşılaştırılması.

		Kontrol Grubu		GDM Grubu		p
	Sağlıklı	9	11,25%	2	2,50%	
	LG	20	25,00%	8	10,00%	
	GG	34	42,50%	38	47,50%	
	Evre 1	13	16,25%	23	28,75%	
	Evre 2	4	5,00%	9	11,25%	
	Teşhis					0,006+

‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

Tablo 17. Kontrol Grubu ile GDM Grubu periodontal hastalık durumlarının karşılaştırılması

GDM grubundaki olguların ortalama PI, GI, SCD, SK, KAD dağılımları kontrol grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (tüm p değerleri <0,05). Grupların ortalama DMFT değerlerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0.985). (Tablo 18)

		Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
PI	Ort±SS	0,63±0,32	0,82±0,23	0,001
	Median (IQR)	0,66 (0,37-0,96)	0,92 (0,7-1)	

	Ort±SS	0,78±0,49	1,1±0,51	
GI	Median (IQR)	0,77 (0,29-1,2)	1,15 (0,72-1,43)	0,0001
	Ort±SS	2,07±0,32	2,42±0,38	
SCD	Median (IQR)	2,03 (1,77-2,26)	2,47 (2,15-2,67)	0,0001
	Ort±SS	0,42±0,26	0,62±0,27	
SK	Median (IQR)	0,42 (0,21-0,59)	0,65 (0,42-0,89)	0,0001
	Ort±SS	-0,96±0,31	-0,64±0,37	
KAD	Median (IQR)	-0,99 (-1,24--0,77)	-0,61 (-0,92--0,38)	0,0001
	Ort±SS	6,46±3,97	6,83±3,34	
DMFT	Median (IQR)	7 (3-9)	6 (4-9)	0,985

‡Mann Whitney U testi

Tablo 18. Kontrol Grubu ile GDM Grubu periodontal klinik ölçümlerin karşılaştırılması

GDM grubunun 41 Nolu diş 6 nolu bölge SCD değerleri Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001).

41 Nolu diş 6 nolu bölge	Kontrol Grubu	GDM Grubu	p
Ort±SS	2,27±0,54	2,93±0,93	
SCD Median (IQR)	2 (2-3)	3 (2-3)	0,0001‡

‡Mann Whitney U testi

Tablo 19. 41 no'lu dişin 6 no'lu bölgesindeki SCD değeri

GDM grubundaki olguların serum TAS, TOS ortalamaları ve TAS/TOS oranı kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (tüm p değerleri <0.05), (Tablo 20).

Serum	Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
Ort±SS	22,86±25,73	11,38±17,56	
TAS U/ml Median (IQR)	8,67 (5,96-32,42)	4,16 (2,13-9,81)	0,0001

	Ort±SS	71,82±80,62	41,42±54,9	
TOS U/ml	Median (IQR)	29,05 (21,38-102,23)	18,84 (14,64-32,62)	0,0001
	Ort±SS	0,314±0,094	0,245±0,215	
TAS/TOS	Median (IQR)	0,30 (0,27-0,34)	0,21 (0,14-0,3)	0,0001

‡Mann Whitney U testi

Tablo 20. Grupların serum TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının karşılaştırılması.

GDM grubundaki olguların tükürük TAS, TOS ortalamaları ve TAS/TOS oranları kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (tüm p değerleri <0.05), (Tablo 21).

Tükürük	Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
	Ort±SS	18,35±8,92	6,86±7,88
TAS U/ml	Median (IQR)	17 (13,09-20,74)	4,06 (2,99-5,53)
	Ort±SS	61,56±34,39	52,43±24,63
TOS U/ml	Median (IQR)	56,52 (40,4-69,15)	52,56 (39,5-57,84)
	Ort±SS	0,315±0,076	0,128±0,123
TAS/TOS	Median (IQR)	0,300 (0,28-0,35)	0,08 (0,07-0,1)

‡Mann Whitney U testi

Tablo 21. Grupların tükürük TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının karşılaştırılması.

GDM grubundaki olguların DOS TAS ortalamaları ve TAS/TOS oranı kontrol grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,0001). GDM grubundaki olguların DOS TOS U/ml ortalamaları kontrol grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001), (Tablo 22).

DOS	Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
	Ort±SS	2,21±1,59	1,04±0,97
TAS U/ml	Median (IQR)	2 (0,73-2,95)	0,55 (0,35-1,69)
	Ort±SS	4,94±2,4	12,32±17,17
TOS U/ml	Median (IQR)	4,48 (3,1-6,02)	9,11 (6,96-11,7)

	Ort±SS	0,513±0,428	0,128±0,167	
TAS/TOS	Median (IQR)	0,41 (0,21-0,68)	0,08 (0,04-0,17)	0,0001

‡Mann Whitney U testi

Tablo 22. Grupların DOS TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının karşılaştırılması.

Serum TAS, TOS ortalamaları ve TAS/TOS oranlarının demografik veriler ve klinik ölçümler ile korelasyonu Tablo 23'te özetlenmiştir. Kontrol grubundaki olgularda serum TAS değişkeni ile SCD ve DMFT arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,223$ $p=0,048$ (SCD); $r=0,235$ $p=0,037$ (DMFT)). Kontrol grubundaki olgularda serum TOS değişkeni ile SCD arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,232$ $p=0,039$). GDM grubundaki olgularda serum TAS ve TOS değişkeni ile DMFT arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi ($r=-0,084$ $p=0,457$ (TAS), $r=-0,100$ $p=0,379$ (TOS)). GDM grubundaki olgularda serum TAS/TOS değişkeni ile PI, GI, SCD, SK ve KAD arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmedi($p>0,05$).

		Kontrol Grubu			GDM Grubu		
Serum		TAS	TOS	TAS/TOS	TAS	TOS	TAS/TOS
	R	-0,058	-0,064	0,014	-0,310	-0,267	0,011
Yaş	p	0,610	0,575	0,899	0,005	0,017	0,920
	R	-0,216	-0,209	0,021	-0,144	-0,134	-0,160
VKI	p	0,056	0,065	0,857	0,203	0,236	0,157
Gebelik Sırasında	R	0,065	0,068	0,029	0,162	0,140	0,009
Aldığı Toplam Kilo	p	0,569	0,549	0,800	0,152	0,215	0,936
	R	0,142	0,146	0,04	-0,075	-0,068	-0,197
PI	p	0,211	0,198	0,725	0,508	0,55	0,081
	R	0,108	0,105	-0,017	-0,082	-0,089	-0,064
GI	p	0,344	0,357	0,879	0,467	0,432	0,573
	R	0,223	0,232	0,068	-0,101	-0,125	0,032
SCD	p	0,048	0,039	0,554	0,373	0,267	0,781

	R	0,08	0,082	0,014	-0,13	-0,130	-0,138
SK	p	0,485	0,474	0,904	0,251	0,251	0,224
	R	0,211	0,22	0,059	-0,116	-0,141	0,049
KAD	p	0,062	0,051	0,603	0,307	0,214	0,665
	R	0,235	0,211	0,144	-0,084	-0,100	0,171
DMFT	p	0,037	0,063	0,207	0,457	0,379	0,129

Pearson Korelasyon testi

Tablo 23. Grupların serum TAS, TOS ve TAS/TOS değerlerinin klinik ölçümlerle korelasyonun değerlendirilmesi.

Tükürük TAS, TOS ortalamaları ve TAS/TOS oranlarının demografik veriler ve klinik ölçümler ile korelasyonu Tablo 24’te özetlendi. GDM grubundaki olguların tükürük TOS değişkeni ile PI arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdi ($r=-0,334$ $p=0,003$). GDM grubundaki olguların tükürük TAS/TOS değişkeni ile PI, GI, SCD, SK ve KAD arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmedi($p>0,05$).

		Kontrol Grubu			GDM Grubu		
Tükürük		TAS	TOS	TAS/TOS	TAS	TOS	TAS/TOS
	R	-0,063	-0,047	-0,042	-0,153	0,133	-0,223
Yaş	p	0,578	0,677	0,712	0,181	0,246	0,053
	R	0,046	0,062	-0,092	0,047	0,027	-0,012
VKI	p	0,685	0,583	0,415	0,682	0,817	0,916
Gebelik Sırasında	R	0,361	0,336	-0,023	0,174	-0,114	0,240
Aldığı Toplam Kilo	p	0,001	0,002	0,840	0,128	0,319	0,037
	R	0,205	0,066	0,159	-0,045	-0,334	-0,011
PI	p	0,068	0,562	0,158	0,697	0,003	0,923
	R	0,206	0,094	0,110	-0,08	-0,193	-0,033
GI	p	0,066	0,409	0,331	0,488	0,091	0,777
SCD	R	0,044	0,045	-0,012	-0,123	-0,120	-0,136

	p	0,696	0,690	0,918	0,284	0,295	0,242
	R	0,292	0,221	0,030	-0,143	-0,215	-0,132
SK	p	0,009	0,049	0,794	0,212	0,059	0,255
	R	0,059	0,075	-0,054	-0,104	-0,120	-0,103
KAD	p	0,601	0,511	0,635	0,363	0,296	0,378
	R	0,165	0,123	-0,028	-0,016	0,018	-0,016
DMFT	p	0,143	0,275	0,806	0,887	0,878	0,888

Pearson Korelasyon testi

Tablo 24. Grupların tükürük TAS, TOS ve TAS/TOS değerlerinin klinik ölçümlerle korelasyonun değerlendirilmesi.

Grupların dişeti oluğu sıvısı (DOS) TAS, TOS ortalamaları ve TAS/TOS oranlarının demografik veriler ve klinik ölçümler ile korelasyonu Tablo 25’te özetlendi. GDM grubundaki olguların DOS TAS değişkeni ile PI arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=-0,224$ $p=0,046$). GDM grubundaki olguların DOS TAS değişkeni ile SK arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=-0,319$ $p=0,004$).

		Kontrol Grubu			GDM Grubu		
DOS		TAS	TOS	TAS/TOS	TAS	TOS	TAS/TOS
	R	-0,181	0,072	-0,197	0,120	-0,003	-0,044
Yaş	p	0,108	0,528	0,079	0,288	0,980	0,700
	R	-0,065	-0,054	-0,070	-0,213	-0,161	-0,140
VKI	p	0,569	0,631	0,538	0,058	0,154	0,215
Gebelik Sırasında	R	0,001	-0,077	-0,019	-0,014	-0,003	-0,143
Aldığı Toplam Kilo	p	0,991	0,498	0,869	0,905	0,976	0,205
	R	-0,101	-0,025	-0,056	-0,224	-0,142	-0,099
PI	p	0,375	0,825	0,620	0,046	0,209	0,381
	R	-0,159	0,019	-0,145	-0,172	-0,02	-0,074
GI	p	0,159	0,865	0,199	0,127	0,857	0,515
	R	-0,004	0,028	-0,051	-0,147	0,067	0,136
SCD	p	0,971	0,805	0,654	0,193	0,556	0,230

	R	-0,053	0,095	-0,034	-0,319	0,134	-0,213
SK	p	0,641	0,404	0,767	0,004	0,236	0,057
	R	0,009	0,045	-0,038	-0,118	0,026	0,144
KAD	p	0,94	0,695	0,735	0,299	0,817	0,202
	R	0,088	-0,200	0,090	-0,104	-0,015	0,021
DMFT	p	0,436	0,075	0,427	0,358	0,898	0,850

Pearson Korelasyon testi

Tablo 25. Grupların DOS TAS, TOS ve TAS/TOS değerlerinin klinik ölçümlerle korelasyonun değerlendirilmesi.

Grupların serum TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının teşhis gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 26'da özetlendi. Kontrol grubundaki olguların sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 Teşhis gruplarının serum TAS, TOS ortalamaları ile TAS/TOS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla p=0,781, p=0,931, p=0,294). GDM grubundaki olguların sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 teşhis gruplarının serum TAS, TOS ortalamaları ile TAS/TOS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla p=0,331, p=0,233, p=0,465).

	Teşhis	Serum	TAS	TOS	TAS/TOS
Kontrol Grubu	Sağlıklı	Ort±SS	11,36±7,94	36,94±24,54	0,303±0,045
	n:9	Median (IQR)	8,39 (5,79-18,14)	29,44 (18,45-56,58)	0,305 (0,26-0,33)
		Ort±SS	26,28±30,1	82,83±93,36	0,297±0,055
	LG n:20	Median (IQR)	9,46 (5,1-64,19)	29,72 (18,88-198,23)	0,297 (0,26-0,33)
		Ort±SS	21,14±24,41	66,98±79,82	0,327±0,13
	GG n:33	Median (IQR)	8,55 (6,04-26,96)	26,85 (22,04-75,9)	0,3 (0,28-0,34)
	Evre 1	Ort±SS	24,9±26,12	78,06±79,19	0,302±0,061
	n:13	Median (IQR)	11,69 (5,85-43,56)	33,09 (21,55-119,16)	0,304 (0,25-0,34)
	Evre 2	Ort±SS	39,27±36,5	114,97±108,6	0,355±0,043
	n:4	Median (IQR)	37,34 (7,33-73,14)	110,45 (21,03-213,45)	0,338 (0,33-0,4)
		p†	0,781	0,931	0,294
GDM Grubu	Sağlıklı	Ort±SS	13,25±14,72	45,49±62,22	1,085±1,16
	n:2	Median (IQR)	13,25 (2,13-17,91)	45,49 (1,12-67,28)	1,085 (0,2-1,6)

LG n:8	Ort±SS	11,42±18,05	38,7±47,97	0,203±0,125
	Median (IQR)	2,91 (1,79-20,67)	16,04 (13,34-54,35)	0,202 (0,11-0,31)
GG n:38	Ort±SS	11,45±15,18	42,25±47,97	0,231±0,084
	Median (IQR)	4,82 (2,37-17,33)	20,94 (15,86-65,98)	0,243 (0,15-0,29)
Evre 1 n:23	Ort±SS	14,13±23,9	50,67±75,29	0,206±0,105
	Median (IQR)	3,41 (1,71-14,79)	18,44 (14,31-46,78)	0,203 (0,13-0,31)
Evre 2 n:9	Ort±SS	3,6±2,46	15,79±6,1	0,252±0,166
	Median (IQR)	3,07 (1,95-4,49)	15,17 (10,02-21,16)	0,198 (0,14-0,41)
p†		0,331	0,233	0,465

†Kruskal Wallis Testi

Tablo 26. Grupların serum TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının teşhis gruplarına göre karşılaştırılması

Grupların tükürük TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının teşhis gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 27’ de özetlendi. Kontrol grubunda sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 Teşhis gruplarının ortalama tükürük TAS, TOS ve TAS/TOS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,091, p=0,218, p=0,478). GDM grubundaki olguların sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 teşhis gruplarının tükürük ortalama TAS, TOS, TAS/TOS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,277, p=0,405, p=0,871).

Teşhis	Tükürük	TAS	TOS	TAS/TOS
Sağlıklı n:9	Ort±SS	14,31±3,08	50,02±13,29	0,293±0,058
	Median (IQR)	14,47 (12,55-16,31)	46,01 (37,72-62,28)	0,29 (0,25-0,33)
LG n:20	Ort±SS	15,29±5,89	53,43±31,93	0,318±0,09
	Median (IQR)	16,27 (11,06-20,51)	39,83 (31,17-70,01)	0,301 (0,27-0,38)
GG n:33	Ort±SS	20,62±10,19	70,23±38,74	0,303±0,053
	Median (IQR)	18,41 (14,76-22,48)	60,3 (49,24-72,45)	0,297 (0,28-0,34)
Evre 1 n:13	Ort±SS	20,29±10,99	62,35±37,29	0,348±0,098
	Median (IQR)	17,92 (13,77-22,12)	60,89 (35,9-68,08)	0,312 (0,29-0,39)
Kontrol Grubu Evre 2 n:4	Ort±SS	17,12±6,25	51,92±17,83	0,342±0,11
	Median (IQR)	15,76 (12,12-23,47)	51,49 (35,01-69,26)	0,321 (0,25-0,46)

		p†	0,091	0,218	0,478
GDM Grubu	Sağlıklı n:2	Ort±SS	1,39±.	87,83±99,02	0,078±.
		Median (IQR)	1,39 (-.)	87,83 (13,36-118,56)	0,078 (-.)
	LG n:8	Ort±SS	9,95±12,62	57,21±11,97	0,195±0,199
		Median (IQR)	5,47 (3,02-12,85)	56,88 (53,6-64,57)	0,095 (0,08-0,44)
	GG n:38	Ort±SS	6,16±5,91	52,02±16,42	0,112±0,094
		Median (IQR)	4,25 (3,3-5,66)	52,87 (40,68-58,21)	0,083 (0,07-0,1)
	Evre 1 n:23	Ort±SS	6,32±7,63	50,25±31,69	0,115±0,1
		Median (IQR)	3,63 (2,28-5,19)	51,32 (35,1-56,4)	0,082 (0,07-0,1)
	Evre 2 n:9	Ort±SS	8,97±10,9	48,13±12,7	0,175±0,193
		Median (IQR)	3,96 (2,76-14,4)	48,85 (40,17-58,15)	0,084 (0,07-0,27)
		p†	0,277	0,405	0,871

†Kruskal Wallis Testi

Tablo 27. Grupların tükürük TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının teşhis gruplarına göre karşılaştırılması

Grupların DOS TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının teşhis gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 28’de özetlendi. Kontrol grubunda Sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 teşhis gruplarının DOS TAS, TOS ortalamaları ve TAS/TOS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,922, p=0,343, p=0,503). GDM grubunda sağlıklı, LG, GG, Evre 1 ve Evre 2 Teşhis gruplarının DOS TAS, TOS ortalamaları ve TAS/TOS oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,291, p=0,669, p=0,441).

	Teşhis	DOS	TAS	TOS	TAS/TOS
Kontrol Grubu	Sağlıklı n:9	Ort±SS	2,33±1,36	3,75±1,19	0,681±0,437
		Median (IQR)	2,5 (1,4-3,27)	3,42 (2,74-4,57)	0,539 (0,38-1,14)
	LG n:20	Ort±SS	2,38±1,84	4,93±1,68	0,494±0,396
		Median (IQR)	2,06 (0,63-4,4)	4,74 (3,52-5,9)	0,385 (0,16-0,83)
	GG n:33	Ort±SS	2,07±1,61	5,46±3,04	0,476±0,49
		Median (IQR)	1,79 (0,67-2,45)	4,6 (2,92-7,67)	0,304 (0,19-0,6)

GDM Grubu	Evre 1 n:13	Ort±SS	2,29±1,53	4,8±2,08	0,523±0,359
		Median (IQR)	2,25 (1-2,98)	4,43 (3,3-6,45)	0,49 (0,26-0,69)
	Evre 2 n:4	Ort±SS	1,95±1,19	3,59±1,04	0,508±0,257
		Median (IQR)	2,08 (0,78-2,98)	3,55 (2,6-4,6)	0,588 (0,24-0,7)
	p†		0,922	0,343	0,503
	Sağlıklı n:2	Ort±SS	2,4±0,55	10,55±0,8	0,226±0,035
		Median (IQR)	2,4 (1,51-2,26)	10,55 (7,48-8,51)	0,226 (0,15-0,36)
	LG n:8	Ort±SS	1,04±0,81	9,08±4,97	0,159±0,15
		Median (IQR)	0,99 (0,37-1,46)	8,93 (4,44-11,81)	0,11 (0,03-0,29)
	GG n:38	Ort±SS	0,97±0,8	12,75±18,15	0,097±0,081
		Median (IQR)	0,69 (0,35-1,53)	9,12 (7,54-12,25)	0,065 (0,04-0,14)
GDM Grubu	Evre 1 n:23	Ort±SS	1,16±1,24	10,47±4,87	0,121±0,154
		Median (IQR)	0,55 (0,3-1,9)	8,75 (6,89-13,2)	0,075 (0,04-0,17)
	Evre 2 n:9	Ort±SS	0,77±0,94	18,53±35,14	0,227±0,374
		Median (IQR)	0,39 (0,27-1,07)	7,5 (5,18-9,99)	0,061 (0,03-0,33)
	p†		0,291	0,669	0,441

†Kruskal Wallis Testi

Tablo 28. Grupların DOS TAS, TOS ve TAS/TOS oranlarının teşhis gruplarına göre karşılaştırılması

Kontrol Grubu	Serum	Serum	Serum				DOS	DOS	DOS
	TAS	TOS	TAS/	Tükürük	Tükürük	Tükürük	TAS	TOS	TAS/
	U/ml	U/ml	TOS	TAS U/ml	TOS U/ml	TAS/TOS	U/ml	U/ml	TOS
Serum	r	0,992	0,137	0,074	-0,001	0,055	-0,028	0,065	0,072
	p								
	TAS U/ml	0,0001	0,227	0,518	0,991	0,629	0,807	0,570	0,530
Serum	r	0,992	0,041	0,059	-0,017	0,072	-0,037	0,076	0,098
	p								
	TOS U/ml	0,0001	0,722	0,607	0,88	0,529	0,749	0,507	0,391
Serum	r	0,137	0,041	0,138	0,107	-0,077	0,068	-0,064	0,298
	p								
	TAS/TOS	0,227	0,722	0,224	0,346	0,499	0,552	0,577	0,008

	r	0,074	0,059	0,138	0,898	-0,04	0,025	-0,011	0,016
Tükürük	p								
TAS U/ml		0,518	0,607	0,224	0,0001	0,727	0,822	0,926	0,89
	r	-0,001	-0,017	0,107	0,898	-0,404	0,038	-0,013	0,034
Tükürük	p								
TOS U/ml		0,991	0,88	0,346	0,0001	0,0001	0,736	0,91	0,763
	r	0,055	0,072	-0,077	-0,04	-0,404	0,154	-0,011	0,080
Tükürük	p								
TAS/TOS		0,629	0,529	0,499	0,727	0,0001	0,174	0,922	0,483
	r	-0,028	-0,037	0,068	0,025	0,038	0,154	0,152	0,785
DOS TAS	p								0,000
U/ml		0,807	0,749	0,552	0,822	0,736	0,174	0,178	1
	r	0,065	0,076	-0,064	-0,011	-0,013	-0,011	0,152	0,320
DOS TOS	p								
U/ml		0,57	0,507	0,577	0,926	0,91	0,922	0,178	0,004
	r	-0,072	-0,098	0,298	0,016	0,034	0,080	0,785	-0,32
DOS	p								
TAS/TOS		0,530	0,391	0,008	0,890	0,763	0,483	0,0001	0,004

	Serum	Serum	Serum			Tükürü	DOS	DOS	DOS
GDM	TAS	TOS	TAS/	Tükürük	Tükürük	k TAS/	TAS	TOS	TAS/
Grubu	U/ml	U/ml	TOS	TAS U/ml	TOS U/ml	TOS	U/ml	U/ml	TOS
	r	0,986	0,183	0,050	-0,143	0,151	-0,04	-0,104	-0,02
Serum	p								
TAS U/ml		0,0001	0,104	0,664	0,211	0,192	0,727	0,357	0,860
	r	0,986	0,107	0,027	-0,137	0,119	-0,058	-0,094	-0,057
Serum	p								
TOS U/ml		0,0001	0,346	0,813	0,233	0,306	0,607	0,407	0,618
	r	0,183	0,107	0,183	0,356	0,298	0,151	-0,094	0,176
Serum	p								
TAS/TOS		0,104	0,346	0,109	0,001	0,009	0,181	0,406	0,118
	r	0,050	0,027	0,183	0,473	0,903	-0,009	-0,108	0,170
Tükürük	p								
TAS U/ml		0,664	0,813	0,109	0,0001	0,0001	0,940	0,344	0,137
	r	-0,143	-0,137	0,356	0,473	0,107	0,072	-0,067	0,299
Tükürük	p								
TOS U/ml		0,211	0,233	0,001	0,0001	0,356	0,529	0,562	0,008

	r	0,151	0,119	0,298	0,903	0,107	-0,011	-0,095	0,057
Tükürük	p								
TAS/TOS		0,192	0,306	0,009	0,0001	0,356	0,928	0,415	0,622
	r	-0,04	-0,058	0,151	-0,009	0,072	-0,011	0,112	0,451
DOS TAS	p								
U/ml		0,727	0,607	0,181	0,940	0,529	0,928	0,321	0,001
	r	-0,104	-0,094	-0,094	-0,108	-0,067	-0,095	0,112	-0,189
DOS TOS	p								
U/ml		0,357	0,407	0,406	0,344	0,562	0,415	0,321	0,093
	r	-0,02	-0,057	0,176	0,170	0,299	0,057	0,451	-0,189
DOS	p								
TAS/TOS		0,860	0,618	0,118	0,137	0,008	0,622	0,0001	0,093

Tablo 29. Tükürük, DOS ve serumun birbirileri ile korelasyonları

Kontrol grubunda Serum TAS değerleri ile Serum TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,992$ $p=0,0001$).

GDM grubunda Serum TAS değerleri ile Serum TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,986$ $p=0,0001$).

GDM grubunda Serum TAS/TOS değerleri ile Tükürük TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,356$ $p=0,0001$).

GDM grubunda Serum TAS/TOS değerleri ile Tükürük TAS/TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,298$ $p=0,009$).

Kontrol grubunda Tükürük TAS değerleri ile Tükürük TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,898$ $p=0,0001$).

Kontrol grubunda Tükürük TAS değerleri ile Tükürük TAS/TOS değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=-0,404$ $p=0,0001$).

GDM grubunda Tükürük TAS değerleri ile Tükürük TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,473$ $p=0,0001$).

GDM grubunda Tükürük TAS değerleri ile Tükürük TAS/TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,903$ $p=0,0001$).

GDM grubunda Tükürük TOS değerleri ile Serum TAS/TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,356$ $p=0,0001$).

GDM grubunda Tükürük TOS değerleri ile DOS TAS/TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,299$ $p=0,008$).

GDM grubunda Tükürük TAS/TOS değerleri ile Serum TAS/TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,298$ $p=0,009$).

GDM grubunda Tükürük TAS/TOS değerleri ile Tükürük TAS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,903$ $p=0,0001$).

Kontrol grubunda DOS TAS değerleri ile DOS TAS/TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=0,785$ $p=0,0001$).

5. TARTIŞMA

Diyabet, küresel boyutu olan bir salgın hastalıktır. Şu anda 14 yaşında ve Tip 1 diyabetle yaşayan yarım milyondan fazla çocuğun olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca dünya çapında 20-79 yaşları arasında diyabetli 415 milyon yetişkin olduğu tahmin edilmektedir, bunlardan 193 milyonu teşhis edilmemiş kişilerdir. 318 milyon yetişkinin de bozulmuş glukoz toleransına sahip olduğu tahmin edilmektedir, bu da onları hastalığa yakalanma konusunda yüksek risk altına sokmaktadır⁷⁸. 2015 yılı sonunda 5 milyon ölüme neden olan diyabet, 673 milyar ABD doları ile 1197 milyar ABD doları arasında bir sağlık harcamasına mal olmuştur¹²².

Ülkemizde TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Diyabet Programı'na göre 2008 de diyabet harcamaları toplam sağlık harcaması içinde %16,4 olarak görülürken; bu oran 2012 yılında %22,6'ya yükselmiştir. Buradaki sonuçlar tedavi başarısında etkili olan faktörleri ayrıntılı irdeleyerek, ortak hedefler doğrultusunda ve ekip halinde daha yakın ilişkiler içinde olmak ve farkındalığı artırarak tedavi başarısını da artırmak gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

2010-2020 Ulusal Diyabet Stratejisi Sonuç Dökümanı'nda, D 2020 yaklaşımı önce diyabetle ilişkili belirleyicileri ortaya koymaktadır. Bir kişide diyabetin ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında rol oynayan nedenler dört ana grupta toplanmıştır:

- Biyolojik belirleyiciler (genetik, aile geçmişi, yaş, gebelik, ko-morbidite vb.)
- Çevresel ve davranışsal belirleyiciler (beslenme, fiziksel aktivite, sigara, alkol, ilaçlar, hastalıkla baş etme vb.)
- Sosyo-ekonomik belirleyiciler (aile, toplum, eğitim, gelir seviyesi, bireysel haklar vb.)
- Sağlık hizmet sistemine bağlı nedenler (birinci basamak hizmetler, sevk sistemi, sağlık insan gücü, hasta eğitimi, erişilebilirlik, hakkaniyet, etkililik, kalite vb.)²¹¹.

Diyabetin önlenmesinde sorunların sadece tıbbi yönden ele alınmaması gerektiğini, konunun kültürel, sosyal, ekonomik boyutlarının da belirleyici olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle hasta eğitimleri, hastanın kendisini ve hastalığını yönetebilmesinin önemi, diyabetle mücadelede birinci basamak hizmetleri ve aile hekimlerinin rolü, doğru tedaviye, doğru zamanda, doğru dozla başlamanın önemi, hasta kayıtlarının tutulması, sonuç ölçümlerinin yapılması, diyabet tedavisinde komplikasyon gelişimini önleyecek en etkili tedavilerin

maliyet/etkililik ilkeleri içinde uygulanması, risk yönetimi, hastalık yönetimi ve vaka yönetimi anlayışlarının Türkiye’de de uygulanması, bu konuda sivil toplum kuruluşlarından ve özel sektörden yararlanılması gerektiği üzerinde durmaktadır²¹¹.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation – IDF), dünyada 285 milyon diyabet hastası olduğunu tahmin etmektedir. Her yıl ortalama 7 milyon kişinin diyabetli hasta nüfusuna eklendiği göz önüne alınırsa, bu rakamın önümüzdeki 10 yılda 350 milyonun üzerine çıkması beklenmektedir. 2010 yılı tahminlerine göre tüm dünyada 20-79 yaş arası erişkin nüfusta diyabet prevalansı %6,6 dır. Bu değerin 2030 yılında %7,8 olacağı hesaplanmaktadır. Şu anda dünyada yılda 166 milyar Euro’nun diyabete harcandığı, bunun 2020 yılında 200 milyar Euro’nun üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir²¹¹.

Gebelik diyabetin biyolojik belirleyicilerinden biridir. GDM gebeliğin 24-28. haftaları arasında ortaya çıkar ve bebeğin doğumundan sonra çoğunlukla kaybolur. Gebelik boyunca plasenta, bebeğin büyüme ve gelişimine yardımcı hormonları üretir. Bu hormonlar, aynı zamanda anneye ait insülin hareketini de bloke eder. Bu durum insülin direnci olarak adlandırılır. Bu dönemde hissedilen insülin ihtiyacı normal döneme göre 2-3 kat daha fazladır. Bu ihtiyacın vücut tarafından karşılanamaması durumunda gebelik dönemi diyabeti ortaya çıkar. Gebeliğin sona ermesiyle birlikte insülin ihtiyacı normale döner ve gebelik dönemi diyabeti de kaybolur²¹¹.

Otuz yaş ve üstü, aşırı kilolu, ailesinde özellikle DM tip 2 öyküsü olan kadınlar gebelik dönemi diyabet hastalığı geliştirme riski taşımaktadır. Gebelik dönemi diyabet hastalığı, annenin gebelik döneminde aşırı kilo almasına, erken doğuma ve bebeğin normalden daha kilolu olmasına yol açabilir. Gebelik dönemi diyabeti tanısı alan anne adaylarının beslenmelerine dikkat etmeleri, ortalama fiziksel aktivite düzeyini korumaları, kandaki glikoz düzeylerini gözlem altında tutmaları gerekmektedir. Her ne kadar gebelik dönemi diyabeti, gebelik sonrasında ortadan kaybolursa da bu tanıyı alan kadınların diğer kadınlara oranla ileriki yaşlarda DM tip 2 hastalığına yakalanma riskleri daha yüksektir²¹¹.

Son 20 yılda GDM'nin yaygınlığı artmıştır (WHO, 2016) ve ortaya çıkan bu halk sağlığı sorununa katkıda bulunan faktörlerden bazıları nüfusun yaşlanması, kentleşme, obezite, hareketsiz yaşam tarzı ve stresli modern yaşamdır²¹².

Şiddetli periodontitisin dünya çapındaki prevalansı yetişkin popülasyonunda %10-15'dir²¹³. İnsanların en sık karşılaştığı hastalıklar arasında ise şiddetli periodontitis altıncı sırada yer almaktadır²¹⁴. Ülkemizde yapılan çalışmalarda 35-44 yaş aralığındaki bireylerin %43'ünde, 65 yaş ve üstü bireylerin ise %91'inde 3 mm ve daha fazla ataşman kaybı olduğu gözlenmiştir²¹⁵.

Oksidatif stresin ortak etyopatolojik faktör olduğu düşünülüp, gestasyonel diyabet ile periodontal hastalık arasında bir ilişki olup olmadığı birçok çalışmanın konusu olmuştur. Bazı çalışmalar GDM olgularında periodontal hastalıkların daha sık görüldüğü ortaya konmuştur. Bağış ve Bostancı yaptıkları çalışmada, GDM olgularında periodontal hastalıkların daha sık görüldüğünü göstermiştir¹⁴. Ruiz ve ark. tarafından yapılan vaka-kontrol çalışmasında GDM olgularında periodontal hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir²¹⁶. GDM ile periodontal hastalık gelişimi arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Esteves Lima ve ark. yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında periodontitis ile GDM arasında herhangi bir ilişki olmadığı bildirilmiştir²². Güncel literatür bilgileri göz önüne alındığında, periodontal hastalık ile GDM arasında bir ilişki olduğu görülmekle birlikte, patogeneizde yer alan mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır. Kumar ve ark. yaptıkları çalışmada sonucunda, periodontal hastalık ile GDM arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, bu ilişki olumsuz gebelik sonuçlarına neden olur. Periodontal hastalık ve GDM'nin eş zamanlı ortaya çıkmasının, preeklampsi gelişme riskini birkaç kat arttırdığı görülmüştür²¹⁷. GDM ile birlikte periodontal hastalığı olan kadınlarda, sağlıklı gebe kadınlara kıyasla preeklampsi gelişme riski yaklaşık 18 kat daha yüksek olduğu görülmüştür²¹⁷. Abariga ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan meta-analizde dahil ettikleri 5724 katılımcıdan 624 GDM vakada, periodontitis'in GDM riskini %66 oranında arttırdığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada sonuçlar, periodontitisin potansiyel olarak GDM riskini yaklaşık iki kat artırdığını göstermektedir. Periodontitis tedavi edilebilir bir durumdur; çalışma periodontitisin GDM riskini nasıl etkilediğini belirlemeyi amaçlamıştır²¹⁸.

GDM'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, gebelik sırasında hormonal değişikliğin neden olduğu kronik subklinik inflamasyonun olası patofizyolojiyi açıkladığı ön görülmektedir^{219, 220}.

5.1 Yöntemin Tartışması

Periodontal hastalık ile GDM arasında gözlenen ilişki, DM tip 1 veya DM tip 2'ye benzer şekilde, GDM'nin periodontal hastalığa neden olduğu şeklinde açıklanabilir. Bununla birlikte, DM tip 1 veya DM tip 2 ile karşılaştırıldığında, GDM yalnızca glukoz düzensizliğinin erken bir aşamasını ve daha sonraki gebelikte meydana gelen geçici bozulmuş glukoz toleransını temsil eder. GDM teşhisi konan kadınların çoğunda yüksek olan glikoz seviyeleri genellikle doğumdan sonra normale döner. Bu nedenle, GDM'de meydana gelen hiperglisemi, dişeti dokuları üzerinde önemli bir etkiye sahip olmak ve periodontitise neden olmak için çok hafif ve çok kısa süreli olabilir. Başka bir deyişle, periodontal hastalığın GDM'nin sonucu yerine bir nedeni olabileceğidir. Lokal ve kronik bir subklinik inflamasyon olan periodontal enfeksiyon, maternal sistemik inflamatuvar yanıtı tetikler. Gebeliğin kendisi, artmış inflamatuvar aktivite ve belirgin insülin direnci ile stresli bir durum olduğundan, annede periodontal enfeksiyona yanıt olarak bu tür bir enfeksiyon kaynaklı insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransına ve GDM'nin ortaya çıkmasına neden olabilir¹⁶. Kumar ve ark.'ı tarafından yapılan bir çalışmada, periodontal hastalığın GDM'nin bir sonucu değil aksine nedeni olabileceği yönünde olmuştur. Çalışmada, gingivitisli gebelerde GDM meydana gelme riski sağlıklı gebelerde GDM meydana gelme riskinden 1,85 kat daha yüksek, periodontitisli gebelerde GDM meydana gelme riski sağlıklı gebelerde GDM meydana gelme riskinden 4,12 kat daha yüksek bulunmuştur ²¹⁷.

GDM taramasının zamanlaması açısından en uygun tarama zamanı gebeliğin 24-28. haftaları arası olduğu belirtilmektedir^{216, 221}. Bu nedenle 24-28 hafta arasında GDM tanısı konulan gebe kadınlar çalışmamıza dahil edildi.

Horton ve ark., periodontal hastalık ve oksidatif stres üzerine yaptıkları çalışmalarında proteinler, lipidler ve DNA'nın oksidatif strese duyarlı olduğunu ve bu yapıların oksidatif strese maruziyeti sonucu çeşitli kronik hastalıklar ve akut patolojik süreçler meydana geldiğini belirtmişlerdir²²². Oksidatif stres, periodontal hastalığın patogenezinde ve komplikasyonlarında önemli bir rol oynar. Gingivitis ve periodontitis, gebelik öncesinde tedavi edilmemişse lokal bir kronik enfeksiyon olarak süreci olumsuz etkileyebilir. Gingivitis, dişeti dokularının enfeksiyöz ve enflamatuvar bir durumudur ve gebelikte prevalans tahminleri %30 ile %100 arasında değişmektedir. Periodontal hastalık, gebelerin %5 ila %20'sini etkileyen daha şiddetli bir durumdur ve dişleri destekleyen dokuların kaybı ile karakterizedir. Periodontal hastalığı olan bireyler, oksidatif stresin lokal ve sistemik biyobelirteçlerini

sergiler²²². Bu nedenle çalışmamızda periodotal sağlık/hastalık ile gebelik ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin yapılan periodontal klinik ölçümler ve alınan tükürük, DOS ve serum örneklerinin biyokimyasal analizi ile değerlendirilmesi amaçlandı. Tükürük, serbest radikallere bağlanan antioksidanların toplam kapasitesinin %70'ini içerir; tükürük iyi bir antioksidan kaynağıdır, bu sonuç tükürük belirtecinin biyokimyasal analizde kullanılması konusunda oldukça güvenilirdir⁶⁷. Periodontal hastalık ve DOS arasındaki ilişki incelendiğinde, periodontal hastalıkla birlikte DOS'ta hacim artışı ve DOS'un içeriğinde de değişiklikler meydana geldiği kanıtlanmıştır. Buna göre dokuda başlayan enflamasyonla birlikte meydana gelen vasküler geçirgenlik ve sulkus epitelindeki ülserasyon sonucunda DOS hacminin periodontal hastalıktan etkilenmiş bölgelerde arttığı bildirilmiştir²²³. Bu değişen DOS bileşenleri, periodontal hastalık belirteci olarak önem taşır. Periodontal hastalıkta teşhis sırasında kullanılan DOS içeriğindeki biyobelirteçler Armitage tarafından konak kaynaklı enzimler ile bunların inhibitörleri, enflamatuar mediatörler ve konak yanıtını modifiye edici faktörler olarak incelenmiştir²²⁴. DOS periodontal hastalık biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi için iyi bir kaynak teşkil etmektedir.

Bu arada, DOS'un non-invaziv olmasının yanı sıra konak hücre ürünlerini (sitokinler, antikor, enzimler), doku yıkım ürünlerini, plazmadan türetilmiş molekülleri ve subgingival mikrobiyal ürünleri içeren önemli bir tanı materyali olduğu bilinmektedir²²⁵.

Çalışmamızda GDM olgularında periodontal dokulardaki oksidatif stres durumu değerlendirildi. Bunun için gebe kadınlardan tükürük, DOS ve serum örnekleri alındı. Tükürük biyobelirteçleri, erken tanı ve periodontal inflamasyonun izlenmesinde potansiyel bir kaynaktır. Tükürük; konak savunmasındaki görevlerinin yanı sıra, serbest radikal kaynaklı oksidatif strese karşı ilk savunma hattını oluşturur^{226, 227}. Tükürük, dişeti oluğu sıvısı, bağışıklık hücreleri ve doku metabolitlerini içerdiğinden antioksidan durumu analiz etmek için kullanılan güvenilir bir biyobelirteçtir²²⁸. Son yıllarda tükürükte bulunan antioksidan savunma mekanizmasının önemi daha da iyi anlaşılmaya başlamıştır²²⁹. Tükürük; başta ürik asit olmak üzere, albümin, askorbik asit ve GSH gibi antioksidanlardan zengin bir içeriğe sahiptir²²⁷. Ürik asit, tükürükteki TAS'ın yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır ve en önemli antioksidandır. Ürik asit, askorbik asit ve albumin tükürüğün major antioksidanlarıdır⁶⁷.

Uzun dönem OS'e maruz kalınması sonucunda çeşitli hastalıkların ortaya çıkması, bu hastalıkların esasında önlenabilir hastalıklar olabileceği fikrini oluşturmuştur. OS 'ye neden

olan durumun ortadan kaldırılması ve önlenmesi, birçok hastalığın oluşmasını engelleyebilir ve yaşam kalitesinin artmasını sağlayabilir. Bu çalışmada, oksidatif stresi değerlendirmek için TOS, TAS markerleri kullanılmıştır. Lokal ve sistemik oksidan-antioksidan sistemin durumunu göstermek için serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısından TAS ve TOS markerları çalışılmıştır.

5.2 Bulguların Tartışması

5.2.1 Demografik Bulguların Tartışması

GDM olan bir kadın gebeliğinden ortalama 22-28 yıl sonra %50 oranında DM tip 2 gelişme riski taşımaktadır²³⁰. Çalışmamızda gebe kadınlara daha önceki gebeliklerinde GDM tanısı alıp almadıkları soruldu ve periodontal sağlık/hastalık durumları araştırıldı. Mevcut gebeliklerinde GDM tanısı alan gebelerin varsa önceki gebeliklerinde de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GDM tanısı alma yüzdelerinin daha yüksek olduğu görüldü, bu durum bir kişinin mevcut gebeliğinde GDM tanısı almış olmasının sonraki gebeliğinde de GDM tanısı almasında bir risk teşkil ettiği sonucunu ortaya koymaktadır⁹⁷.

Kontrol ve çalışma grubundaki bireylerin ortalama yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte GDM grubunda yaş ortalaması 33,16 iken kontrol grubunda 29,33'tü. Bu GDM için bir risk faktörü olan 'ileri anne yaşı' çalışmamızın sonucu ile uyumlu görünmektedir^{97, 218}.

GDM grubunun boy ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,038$). GDM grubunun kilo ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). GDM grubunun VKI ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). VKI'nın 30 kg/m^2 üzerinde bulunması durumunda obeziteden bahsedilir. Kontrol grubunda VKI 29,09 iken GDM grubunda 32,43'tü. Bu sonuç bize GDM grubundaki gebelerin büyük çoğunluğunun obez olduğunu göstermektedir. Diyabet ile obezite arasındaki sinerjik ilişki olduğu bilinmektedir, bu durum GDM grubunda periodontal inflamasyonun daha şiddetli olmasına ve OS parametrelerinin de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olması sonucuna neden olabilir.

Çalışmamızda kontrol ve GDM gruplarının eğitim düzeyleri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,545$). Sorulan sorulara tek tek bakıldığında okur-yazar olan ve ilköğretim bitiren kişi sayısı GDM grubunda yüksek iken, lise ve üniversite mezunu kişi sayısının kontrol grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir.

GDM grubu ile kontrol grupları arasındaki gelir düzeyi dağılımlarına bakıldığında kontrol grubunda gelir düzeyi >6000 TL varlığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,006$). Gebelikte sosyoekonomik düzeyleri düşük olan kişilerin daha fazla GDM hastası olduğu görülmektedir. Gelir düzeyinin yetersizliğine bağlı olarak sağlıklı ve dengeli beslenmenin yetersizliği sonucu aşırı kilo alımı ile VKI'nın daha yüksek olmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

GDM grubunun sağlıklı gebelere göre daha düzensiz diş fırçaladığı, arayüz temizlik ajanlarının yetersiz kullanımı sonucu ağız ve diş sağlığı bakımının yeterince sağlayamadıkları, karyojenik nedenlerle diş kaybının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda diş kaybı nedenleri arasında karyojenik nedenle diş kaybının yüksek olduğunu gördük. Kühle ve ark.'nın 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada, fetüs büyüdükçe annenin mide kapasitesinin azalması sonucu gebe kadınlar daha küçük porsiyonları daha sık tükettikleri için çürük gelişiminin arttığını belirtmişlerdir. Aynı çalışma, özellikle ilk trimesterde olası kusma, aynı şekilde artan bir erozyon ve çürük riskini arttırdığı ve gebelikte kalorisi yüksek gıda tüketiminin bir yandan annenin kendisine zarar verirken, diğer yandan çocuğa “ömür boyu yük” yüklediği belirtilmiştir. Çalışmada, bu sorunların en aza indirilmesi ve kontrol edilmesi, gebe kadınlarda iyi ağız hijyeni ve ayrıca özel beslenme danışmanlığı ile sağlanabileceği belirtilmiştir. Çocuğun gelecekteki ağız sağlığı ile annenin ağız sağlığı arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmiş ve sonuç olarak gebe kadının ağız sağlığı sadece kendi sağlığını değil aynı zamanda çocuğunun sağlığını da etkilediği üzerinde durulmuştur²³¹.

Çalışmamıza dahil edilen bireylerden GDM grubunun eğitim ve gelir düzeyinin yetersiz olduğu ve sağlıklı gebelere göre sosyoekonomik düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durum da hem genel sağlık davranışlarına hem de ağız, diş sağlığı davranışlarına yansıdığını düşünmekteyiz. Hastaların ağız bakımı alışkanlıkları ve dişeti durumları değerlendirildiğinde; ‘diş fırçalama alışkanlığı, arayüz temizlik ajanı kullanımı, daha önceki gebeliklerinde dişetinde kızarıklık/şişlik-ödem varlığı, kaybedilen diş sayısı ve karyojenik nedenle diş kaybı’ sorgulandığında GDM grubundaki olguların kontrol grubundan

istatistiksel olarak daha anlamlıydı. Schwendicke ve ark, Costa ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda daha düşük sosyal sınıflarda çürük prevalansının arttığı belirtilmiştir^{232, 233}. Kumar ve ark. yaptıkları çalışmada sosyo-ekonomik durumda düşüşle birlikte periodontitis ve periodontal hastalık gelişme eğiliminde artış olduğu görülmüştür²¹⁷. Yang ve ark. tarafından Çin’li gebe kadınlarda böyle bir ilişki bulamazken, Keshavarz ve ark. gebe İran’lı kadınlarda düşük sosyo-ekonomik düzey ile GDM arasında bir ilişki bulmuşlardır^{234, 235}. GDM grubunun gelir düzeyinin daha düşük olması nedeniyle ağız ve diş sağlığı için gerekli ajanlara erişimin daha güç olması bu sonucun bir nedeni olabilir. Aynı şekilde tedavisi mümkün bir dişin tedavisinin yapılamaması veya ihmal edilmesi nedeniyle kaybı, dengeli ve sağlıklı beslenememe nedeniyle karyojenik nedenlerle diş kaybı da nedenler arasında sayılabilir. GDM grubunun gelir düzeyinin düşük olması birçok olumsuz sonucun nedeni olabilmekte; sağlıklı gıda alamayıp dengeli beslenememe sonucu fazla kalori alınmakta ve VKI artmakta, bunun sonucunda genel sağlığı etkileyen obezite riski ortaya çıkmakta. Aynı şekilde diş fırçası, diş macunu gibi temel ağız ve diş sağlığı için temel enstrümanlar alınamayınca hem ağız diş sağlığı bozulmakta, periodontal hastalıklar ve diş çürükleri ortaya çıkmaktadır.

GDM grubunun diyetle regülasyon varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Gebeliklerinde GDM tanısı alan kadınların diyetisyene yönlendirilip beslenme diyetleri düzenlenmiştir.

Diyabet kontrolünün sağlanmasının teşvik edilmesi periodontitis hastalarında periodontal stabilitenin sürdürülmesinde faydalı olabilir. Bu amaçla, biz diş hekimleri beslenme ile ilgili kısa bilgiler verebilir, hastayı glisemik kontrolünün iyileşmesi için uzmana yönlendirebiliriz.

GDM grubunun çocuk sayısı ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). GDM grubunun önceki gebelikte GDM öyküsü varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). GDM grubunun kaçınıcı hamilelik ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,044$). GDM grubunun bundan önceki gebeliklerde sezeryan varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Petit ve ark. GDM için risk faktörlerini arasında önceki gebeliklerde GDM öyküsü varlığı, çoklu gebelik/çocuk sayısını göstermişlerdir⁹⁷. Bu durum çalışmamızın sonuçları ile uyum göstermektedir.

Çalışmamız bulgularına göre GDM grubunda <2500 gr (düşük doğum ağırlığı erken doğumla ilişkili olabilir) veya >4000 gr (iri bebek) doğum ağırlığı oranı %13,75 iken kontrol grubunda %10'dur. Kontrol grubundaki gebe kadınların %52,5'inin ilk gebeliği iken, GDM grubunda ise bu oran %31,25'dir. Çalışmamızın sonucunda GDM grubunda periodontitis görülme oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu. Periodontitise sahip bireylerde erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur^{109, 110}. Kühle ve ark.'nın 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada, erken doğum nedeniye düşük kilolu bebek doğum riski, annede periodontal hastalık varlığında arttığı belirtilmiştir. Hem gestasyonel gingivitiste hem de gestasyonel diabetes mellitusta C-reaktif protein yüksek bulunduğu, C-reaktif protein akut gestasyonel dişeti iltihabında %325 arttığı belirtilmiştir. Bu nedenle, hem GDM hem de gingivitis, düşük doğum ağırlıklı bir bebekle erken doğumun nedeni olabilir denilmiştir²³¹. Corbella ve ark. ve Ha JE ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, GDM'nin periodontitisle, erken doğumlarla, artmış preeklamps riski ve çok düşük doğum ağırlığı ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir^{236, 237}. Önceki gebeliklerde 4000 g üzerinde bebek doğurmak da bir sonraki gebelikte GDM için risk faktörüdür⁹⁷. Yapılan çalışmalar GDM'li gebelerde iri bebek doğum riskinin yüksek olduğunu, gestasyonel gingivitis ve periodontitis varlığında erken doğuma bağlı düşük bebek ağırlıklı doğum riskinin olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamız sonuçları ile mevcut bilgiler uyumludur.

Emosyonel durumumuz davranışlarımızı etkiler. Stres düzeyimizin yüksek olması veya var olan stresin kontrol edilememesi anormal alışkanlıklar edinmemize neden olabilir. Bu nedenlerden yola çıkarak her iki çalışma grubumuzun parafonksiyonel alışkanlıklarının varlığı, var ise ne oldukları araştırıldı. Çalışmamızın sonucunda GDM grubunun parafonksiyonel alışkanlıklar, diş gıcırdatma ve tırnak yeme varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğu görülmüştür (p=0,0001).

GDM'ni hem bebeği hem anneyi ilgilendiren riskleri vardır. Anneyi ilgilendiren riskleri arasında daha önceki gebeliklerinde sezeryan ile doğum oranında artış çalışmamızın da sonucu ile uyumludur. GDM grubunun doğum şekli sezeryan ile doğum kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001).

GDM grubunun sigara kullanımı varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,016). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, periodontal

hastalık için sigaranın, en önemli yaşam stiline bağlı çevresel risk faktörlerinden biri olduğunu göstermektedir²³⁸. Abariga ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sigara kullanımı GDM için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Çalışmada GDM'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılamadığı ancak GDM için tanınan risk faktörleri arasında obezite, aile öyküsü ve önceki GDM öyküsü, ileri anne yaşı ve polikistik over sendromu ile sigara kullanımı ve beyaz olmayan ırk bulunduğu belirtilmiştir²¹⁸. Sigaranın hem periodontal hastalık hem de GDM için risk faktörü olması çalışmamızın sonucu ile uyumludur. Aynı zamanda sigara ve diyabetin periodontal hastalık için önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Bu iki risk faktörünün GDM grubunda bir arada bulunması periodontal hastalığın şiddetini arttırmaktadır.

5.2.2 Klinik Bulguların Tartışması

Çalışmamızda 80 GDM 'li 80 sağlıklı gebenin PI, SK, SCD ve KAD periodontal ölçüm yöntemleri kullanılarak periodontal ve diğer ağız içi klinik değerlendirmeleri yapılmıştır.

Çalışmamızda GDM grubundaki olguların ortalama PI, GI, SCD, SK, KAD dağılımları kontrol grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (tüm p değerleri <0,05). Periodontal sağlığın/hastalığın klinik göstergelerinin ifadesinde kullanılan periodontal indeksler GDM grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç gebelik için bir risk faktörü olan periodontal inflamasyonun GDM için daha büyük bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda hem GDM hem kontrol grubu periodontal olarak değerlendirildi; periodontal durumlarına göre üç gruba ayrıldı. Sağlıklı grup için SK skoru dikkate alındı (SK <%10), gingivitis teşhisi için SK skorlarına bakıldı, periodontitis teşhisi için SCD ve KAD skorlarına bakıldı.

Çalışmamızda dişeti iltihabının ölçülmesinde GI kullanılmıştır. GI, sadece kanama varlığı veya yokluğu yerine dişetin fiziki durumu hakkında da bilgi sağladığı için, iltihabın derecesinin belirlenmesinde daha doğru bir bilgi verebileceği düşünüldüğünden tercih edilmiştir³⁰. Objektif bir değerlendirme yöntemi olmasa da, klinik ölçümlerin aynı araştırmacı tarafından yapılmasının, bu hata payını en aza indirdiği düşünülmüştür.

SK, periodontal hastalıklarda, hastalık aktivitesini belirlemede, bilinen en objektif klinik değerlendirmelerden biridir. Cep tabanındaki bağlantı epitelinin, iltihabi dejenerasyonu

ile, sondalamada kanamanın meydana geldiği ve periodontal başlangıç tedavisi ile iltihabın çözülmesi veya ortadan kalkması ile azaldığı bilinir³⁰.

Klinik ataşman kaybı, dişeti çekilmesi ile sondalama derinliğinin toplamıdır ve periodontal hastalığın şiddeti hakkında bilgi verir. Periodontal hastalıkta, periodontal doku yıkımı sebebiyle, artmış KAD değerlerinde, periodontal tedavi ile birlikte azalma gözlenir. Yapılan çalışmalarda, araştırmamıza benzer şekilde, KAD değerleri, SCD değerlerine paralellik göstererek, periodontal hastalığa sahip bireylerde, sağlıklı bireylerden yüksek bulunmuşken, tedavi ile bu değerlerde azalma saptanmıştır²³⁹

Bağış ve Bostancı tarafından yapılan bir çalışmada, 167 gebe kadın arasından 85 GDM'a sahip gebelerde periodontal hastalığın klinik parametreleri (GI, PI, KAD, SCD) ve VKİ kontrol grubuna kıyasla artış olduğu bulunmuş ve periodontal inflamasyonun GDM varlığı açısından risk faktörlerinden olabileceği bildirilmiştir¹⁴. Benzer şekilde; Xiong ve ark.'nın 53 GDM'li ve 106 GDM li olmayan gebeler üzerinde yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında, periodontal hastalık ve GDM arasında kuvvetli ilişki bildirmiştir. GDM'li grupta SK, SCD ve KAD GDM'li olmayan gruptan daha yüksek bulunmuştur¹⁶. Chokwiriyaçit ve ark. periodontitisli kadınlarda GDM görülme ihtimalinin periodontitisli olmayanlara göre daha fazla olduğunu, GDM'li kadınların daha yüksek SCD, KAD değerlerine, daha çok alanda SK'ya ve artmış CRP seviyelerine sahip olduğunu belirtmişlerdir¹⁵. Yakın tarihli bir meta-analiz, periodontal hastalığın, periodontal hastalığı olmayanlara kıyasla hamile kadınlar arasında artan GDM riski ile ilişkili olduğunu gösterdi. Abariga ve Whitcomb, meta-analizlerinin periodontitisli kadınlar arasında iki kattan fazla artmış GDM riski olduğunu belirtmişlerdir²¹⁸. Lima ve ark. tarafından yapılan dört kesitsel çalışmanın ve iki vaka-kontrol çalışmasının meta-analizlerinde periodontitis ve GDM arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir²². Kumar ve ark. yaptıkları çalışmada sonucunda, periodontal hastalık ile GDM arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir²¹⁷. Chaparro ve ark. (2018) tarafından DOS ve tükürükte bulunan plasental proteinlerin kullanımı ile ilgili 212 gebede yapılan bir çalışmada, GDM'li kadınlarda daha yüksek SK, SCD, KAD saptandı²⁴⁰. Özçaka ve ark. tarafından GDM'de klinik periodontal durum ve inflamatuvar sitokinlerin araştırıldığı 96 GDM ve 65 diyabeti olmayan gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, PI, SK ortalamaları GDM grubunda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamız sonucunda da, GDM grubunun periodontal hastalık sınıflaması incelendiğinde Evre I ve Evre II varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur ($p=0,006$). Bu sonuç diğer çalışmalar ile uyum göstermektedir. Çalışmamızda gruplar aynı zamanda sağlıklı ve gingivitis olmak üzere de gruplandırıldı. 160 kişiden oluşan çalışma grubumuzda; 11 kişi sağlıklı (9 kişi kontrol ve 2 kişi GDM grubu), 28 kişi LG (20 kişi kontrol ve 8 kişi GDM) ve 72 kişi GG (34 kişi kontrol ve 38 kişi GDM). Çalışmamızda 160 gebenin 100'ü gingivitis teşhisi almıştır. Çalışmamızda tüm gebe kadınlarda yüzde olarak %62,5 oranında gingivitis görülmektedir. GDM için gingivitis görülme oranı %57,5 iken kontrol grubunda bu oran %67,5'tir. Pinard, gebe kadınların %30-100'ünde gingivitis görüldüğünü ve gebelik gingiviti olarak tanımlanan bu tablo dişetlerinde eritem, ödem, hiperplazi ve kanama ile tanımlanmıştır. Histolojik olarak ve klinik etyolojik açıdan gingivitis ile benzerlik gösteren tablonun gebeliğin etkisi ile şiddetlendiği belirtilmiştir¹⁰⁰. Çalışmamızın gingivitis görülme yüzdesi ile Pinard'ın çalışması ile uyum göstermektedir. (Tablo 30)

Periodontal ve Peri-İmplant Hastalık ve Durumların Sınıflaması 2017 Dünya Çalıştayı'nda gebelik sırasında, dişeti iltihabının prevalansının ve ciddiyetinin arttığı ve sıklıkla mevcut plak miktarıyla ilgili olmadığı bildirilmiştir. Hem uzunlamasına hem de kesitsel çalışmalar, gingival inflamasyonun prevalansını ve şiddetini gebelik sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur. İki grup arasında plak skorları aynı kalmasına rağmen, sondalanabilir cep derinlikleri daha derin, sondalamada kanama veya diş fırçalama ile kanamalar da artarken, dişeti oluşu sıvısı akışı arttı. Gebelik sırasında nispeten az miktarda plak varlığında belirgin bir dişeti iltihabı gelişme eğilimi dışında, gebelikle ilişkili dişeti iltihabının özellikleri, plağa bağlı gingivitisle benzerlik göstermektedir³⁹. Bu nedenle çalışmamızda hem GDM hem de sağlıklı gebe gruplarında PI, GI, SCD, SK, KAD ölçümleri yapıldı ve GDM grubundaki olguların ortalama PI, GI, SCD, SK, KAD dağılımları kontrol grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (tüm p değerleri $<0,05$).

Çalışmanın Adı	Örneklem grupları	Çalışmanın Amacı	Sonuçlar
Bağış ve Bostancı, 2013. The relationship between gestational diabetes mellitus and periodontal health: a case-control study ¹⁴	Çalışmaya 18-30 yaşları arasında, 80'i sağlıklı, 85'i gestasyonel diyabetli, yaş ortalaması 25,85 ± 2,96 olan 167 gebe dahil edildi. Tüm bireylerin ilk hamileliği idi ve hiçbiri çalışmadan 6 ay öncesine kadar periodontal tedavi görmedi.	Bu çalışmanın amacı, gebeliğin en önemli tıbbi komplikasyonlarından biri olan periodontal sağlık ile GDM arasındaki ilişkiyi incelemektir.	Çalışmanın sonuçları sağlıklı gebelere göre GDM'li kadınların; VKİ, Gl ve BOP değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.
Xiong ve Ark. (2009), Periodontal Disease Is Associated with Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study ¹⁶	53 GDM ve 106 sağlıklı gebe üzerinde çalışma yapıldı	Bu çalışmanın amacı, maternal periodontal hastalığın GDM ile ilişkili olup olmadığını incelemektir	GDM'li kadınlarda periodontitis yüzdesi %77,4 GDM'li olmayan kadınlarda %57,5 idi. Bu çalışma, periodontal hastalık ve GDM arasındaki ilişkinin varlığını desteklemektedir
Chokwiriyaçit ve Ark., (2013), Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus in Non-Smoking Females ¹⁵	Bu vaka-kontrol çalışması, GDM tanısı almış 50 kadını ve diyabeti olmayan yaş ve hastanede eşleştirilmiş 50 kadını içermektedir.	Kronik yetişkin periodontal hastalıkta DOS'taki antioksidan savunmasında olası değişiklikleri belirlemek ve özellikle glutatyonla lokal serbest radikal mekanizmalarının doğasını araştırmak.	Kontrollerin %26'sına kıyasla GDM vakaların %50'sinde periodontitis vardı. Kontrollere kıyasla GDM, anlamlı olarak daha yüksek ortalama SCD ve CAL, sondalama sırasında kanama olan daha fazla alan ve artan CRP seviyelerine sahipti.
Abariga ve Ark. (2016), Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies ²¹⁸	624 vaka dahil olmak üzere toplam 5724 katılımcı	Periodontitis ve GDM arasındaki ilişkiyi anlamak için Mart 2016'ya kadar olan gözlemsel çalışmalar on iki elektronik veritabanı tarandı. 115 potansiyel olarak ilgili rapordan 44 makale belirlendi ve bunlardan 10'u uygun bulundu.	Meta-analiz, periodontitisin periodontitis olmayan kadınlara kıyasla istatistiksel olarak artmış GDM riski (%66 oranında artmış) ile ilişkili olduğunu göstermektedir.
Lima ve Ark. (2015), Association Between Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis ²²	Seçilen 190 çalışmadan 15'ine tam metin analizi uygulandı. 8 çalışma uygun bulundu (5 kesitsel ve 3 vaka-kontrol çalışması) ve meta-analize 7 çalışma girildi. Duyarlılık ve istatistiksel heterojenlik testleri ile meta-analiz yapıldı.	Mevcut sistematik derlemenin ve meta-analizel amacı, periodontitis ve GDM arasındaki ilişkiye ilişkin bilimsel kanıtları araştırmaktır	4 kesitsel ve 2 vaka kontrol çalışmasının meta-analizlerinde periodontitis ile GDM arasında anlamlı bir ilişki vardı. Bununla birlikte, vaka kontrol çalışmaları için duyarlılık testleri, verilerde tutarlılık olmadığını göstermişti. Çalışmalar arasında önemli klinik, metodolojik ve istatistiksel heterojenlik vardı. Bilimsel kanıtlar, periodontitis ve GDM arasında pozitif bir ilişki olduğunu doğrulayamadı
Kumar ve Ark. (2018), Association between periodontal disease and gestational diabetes mellitus—A prospective cohort study ²¹⁷	Gebeliğin 12-14. haftasında olan toplam 584 ilk gebeliği olan kadın	Bu çalışma, periodontal hastalık ile gestasyonel diabetes mellitus (GDM) arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkinin Kuzey Hindistan popülasyonunda gebelik sonucu üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlamaktadır.	584 gebede; 184 (%31,5) gingivitis ve 148 (%25,3) periodontitis vardı. Genel olarak, 332 (%56,8) gebede periodontal hastalık vardı. Çalışma, periodontal hastalığın GDM ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu ve bu ilişki nedeniyle preeklampsii gelişme riskinin arttığını göstermektedir.
Chaparro ve Ark. (2018), Periodontitis and placental growth factor in oral fluids are early pregnancy predictors of gestational diabetes mellitus ²⁴⁰ .	Gebeliklerinin 11-14. haftalarında olan 18-40 yaş arası, sistemik olarak sağlıklı 212 gebe çalışmaya dahil edildi	Bu çalışmanın amacı, oral sıvılarda (DOS ve tükürük) bulunan plasental proteinlerin kullanımını ve GDM'nin erken gebelik prediktörleri olarak periodontal hastalık durumunu belirlemektir.	14 kadında (%6,6) GDM ortaya çıktı ve daha yüksek SK, SCD, CAL ve periodontal iltihaplı yüzey alanı (PISA) bulundu. Benzer şekilde, başlangıç glisemi ve DOS-PIGF konsantrasyonları GDM'li kadınlarda önemli ölçüde daha yüksekti.
Chaparro ve Ark. (2020), 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 ²¹²	Gebeliklerinin 11-14. haftalarında olan 314 kadını içeren prospektif bir kohort çalışması	Gebeliğin erken döneminde DOS'ta matriks metaloproteinaz (MMP) -8 ve -9 konsantrasyonları ile periodontal tanı ve GDM gelişme riski arasındaki ilişkiyi araştırmak.	Gebeliklerin %14'ü GDM tanısı aldı. Periodontitis evre 1 ile karşılaştırıldığında periodontitis evre III ve IV olan kadınlarda MMP-8 ve -9 konsantrasyonunda artış gözlemlendi.

Özçaka ve Ark. (2016), Clinical Periodontal Status and Inflammatory Cytokines in Gestational Diabetes Mellitus ²⁴¹	GDM'li 96 kadında (vakalar) ve 65 diyabetik olmayan gebe kadında (kontroller) serum ve DOS örnekleri toplandı, plak indeksi içeren tüm ağız kayıtları, sondalama sırasında kanama ve sondalama derinliği yapıldı. Yaş, sigara içme durumu, gebelik öncesi vücut kitle indeksi, gebelik sonuçları kaydedildi. Serum ve GCF IL-10, IL-33, TNF- α seviyeleri belirlendi.	Bu kesitsel çalışmanın amacı, Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olan ve olmayan kadınlar arasında klinik periodontal bulguların yanı sıra DOS'ta ve serumda TNF- α , IL-10 ve IL-33 serum seviyelerini karşılaştırmaktı.	Yaş, Pİ, SK ortalamaları GDM grubunda daha yüksek bulunmuştur. Serum TNF- α konsantrasyonları GDM olmayan grupta daha yüksek; DOS IL-10 konsantrasyonları ve total miktarı GDM grubunda daha yüksek. Yükselmiş DOS IL-10 seviyeleri, daha yüksek inflamasyon seviyelerinin bir sonucu olarak GDM grubunda daha yüksek Pİ ve SK ile gösterilir. Bununla birlikte, araştırılan klinik parametreler TNF- α ve IL-33 seviyeleri üzerinde belirgin etkileri olmayabilir.
Xie ve Ark. (2013), Change of Periodontal Disease Status During and After Pregnancy ²⁴²	Daha önce hamilelik sırasında bir vaka kontrol çalışmasına kayıtlı olan 39 kadın ortalama 22 Ay takip edildi	Bu çalışma, gebelik sırasında ve sonrasında periodontal hastalık durumunda herhangi bir değişiklik olup olmadığını araştırdı. Gebelikte diabetes mellitus (GDM) öyküsü olan kadınlar ile gebelik sırasında GDM'si olmayan kadınlar arasında değişikliğin farklı olup olmadığını da incelendi	Doğumdan sonra SK olan bölgelerin sayısı ve yüzdesi, ortalama SCD ve CAL azaldı. Periodontitis prevalansı %66'den 33,3'e düştü. Gebelik sırasında GDM'li kadınlar ile GDM'siz kadınlar arasında periodontal durum değişiminde fark yoktu.
Graziani ve Ark. (2017), A systematic review and meta-analysis of epidemiologic observational evidence on the effect of periodontitis on diabetes (EFP-AAP incelemesinin güncellenmesi) ²⁴³	İncelemeye potansiyel olarak dahil edilmek üzere toplam 839 çalışma belirlenmiştir. Elektronik aramada toplam 798 makale tespit edilmiş, manuel arama, tam metin analizi için 41 makale belirlenmiştir. Sistematis inceleme veya meta-analiz için metodolojik kalite ve verilerin kullanılabilirliği için 20 makale incelendi	Periodontitisin diyabet kontrolü, insidans ve komplikasyonlar üzerindeki etkisine ilişkin mevcut kanıtları güncellemek.	Periodontitisli sağlıklı bireyler, zayıf bir glisemik kontrol ve daha yüksek bir diyabet geliştirme riski sergiler. Diyabetten etkilenen bireyler, periodontitisden de etkilenirse glisemik kontrolde bir bozulma ve diyabetle ilişkili komplikasyonların önemli ölçüde daha yüksek prevalansı gösterir. GDM ve DM tip 1 konusunda sınırlı kanıt mevcuttur.
Fogacci ve Ark. (2017), No association between periodontitis and preterm low birth weight: a case-control study ²⁴⁴	Çalışmaya başlangıçta 21-34 yaşları arasında ve 28-32 haftalık 287 gebe dahil edildi	Bu çalışma, preterm düşük doğum ağırlıklı bebekler için karıştırıcı risk faktörlerini dikkate alarak gebe kadınlarda periodontitis ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.	Periodontal klinik parametreler her grup için ayrı ayrı analiz edildi ve rapor edildi ve önemli bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Lojistik regresyon analizi, periodontal klinik parametrelerin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olmadığını ortaya çıkarmıştır. Kafa karıştırıcı faktörleri kontrol ettikten sonra, sonuçlar maternal periodontal hastalığın preterm düşük doğum ağırlıklı bebeklerle ilişkili bir risk faktörü olmadığını göstermektedir.
Lima ve Ark. (2017), Periodontitis and type 2 diabetes among women with previous gestational diabetes: epidemiological and immunological aspects in a follow-up of three years ²⁴⁵	Başlangıçta periodontal muayenesi yapılan 90 GDM gebeden; üç yıl sonra çağırıldıklarında, 49 kadın yeniden periodontal muayeneye tabi tutuldu ve biyolojik, davranışsal ve sosyal verileri toplandı. Ek olarak, kan örneklerinde C-reaktif proteinin ölçümü yapıldı. Açlık glikozu ve glikozlu hemoglobin seviyeleri istendi. IL-6, IL-10, TNF- α , MMP-2 VE MMP-9 için tükürük örnekleri toplandı.	Bu çalışmanın amacı, üç yıllık bir zaman aralığından sonra periodontitis olan ve olmayan önceki gestasyonel diyabeti olan kadınlarda tip 2 diyabet gelişimi insidansını doğrulamaktır.	DM tip 2 insidansı %18,4 ve periodontitis insidansı %10,2 bulundu. Periodontitis olan ve olmayan kadınlar arasında DM tip 2 insidansında fark yoktu. C-reaktif proteinin DM tip 2 gelişiminde etkisi gözlemlendi. Bununla birlikte, periodontitisin GDM hikayesi olan kadınlarda DM tip 2 gelişimi üzerindeki etkisi gözlenmemiştir

Tablo 30. Klinik değerlendirme için benzer yayınlar

Periodontal hastalığın saptanması ve oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilebilmesi için tüm gebe kadınların DOS örnekleri 41 nolu dişin distallerinden (6 nolu bölge) alındı. Sağlıklı bir dişeti oluğunda az miktarda DOS bulunmaktadır⁷⁵. Periodontal hastalık durumunda DOS miktarı artar ve cep derinliği artar. Yapılan çalışmamız sonucunda GDM grubunun 41 Nolu diş 6 nolu bölge SCD değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

5.2.3 Laboratuvar Bulgularının Tartışması

Sczepanik ve ark. tarafından 2020 yılında yapılan bir derlemede, farklı çalışmalardan elde edilen raporlar, periodontitisli hastalardan tükürük, DOS ve serumda oksidatif stres belirteçlerinin artmış seviyelerini ortaya koymakta ve oksidatif stres ile periodontal inflamasyon arasındaki ilişkiyi daha da güçlendirmektedir²⁴⁶. (Tablo 31)

Oksidatif stress, diabetes mellitus ve periodontitis patolojilerinde ortak olan proinflamatuvar yolları aktive edebildiğinden, DM ve periodontitis arasındaki bir ana bağlantı gibi görünmektedir¹⁶⁰. Bu bağlamda, Allen ve ark.'ları periodontitisli hastalarda DM'nin sistemik proinflamatuvar yolları aktive edebilen oksidatif stresin plazma biyobelirteçlerinin daha yüksek seviyeleri ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir ²⁴⁷. Zambon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya, 62 ilk gebeliği olan kadın dahil edildi. Bu gebelerden 27'si normal kilolu ($VKI <25 \text{ kg / m}^2$) ve 35'i obez ($VKI 30 \text{ kg / m}^2$) idi. Obez gebelerin 17'sinde GDM saptandı. Üçüncü trimesterde periodontal durumları değerlendirildi, tükürük TAS ve C-reaktif protein (s-CRP) seviyelerini değerlendirmek için toplandı ve CRP seviyelerini ölçmek için venöz plazma kullanıldığı bir çalışmada, gebelik sırasında çeşitli oksidatif stres indekslerinde ve bazı gebelik komplikasyonlarında artış olduğunu bildirmiştir. Çalışmada, gebelikte obezite varlığı (GDM- $VKI 30 \text{ kg/m}^2$) ve periodontal hastalık, inflamatuvar ve oksidatif durumu sinerjik olarak güçlendirebilir, bu da özellikle GDM teşhisi konduğunda lokal ve sistemik biyobelirteçlerin artmasına neden olabileceği belirtilmiştir ²⁴⁸.

Pan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, diyabet ve gebelikte peroksidaz aktivitesinin, serbest radikal üretimini ve antioksidan savunmayı bozduğunu bildirilmişlerdir. DM tip 2 hastalarının şiddetli oksidatif stres sergilediğini belirtmişlerdir.²⁴⁹.

Toczewska ve ark. yaptıkları çalışmada, 58 periodontitis hastası dahil edildi ve hastalığın şiddetine göre iki alt gruba ayrıldı. Evre III ve Evre IV periodontitis gruplarında

dişeti oluşu sıvısındaki ve tükürükteki TAS, TOS ve OSİ düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmada; TOS ve OSİ değerleri periodontitis gruplarında kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek, TAS değeri önemli derecede düşük bulunmuştur. Çalışma grubunun uyarılmamış/uyarılmış tükürüğün yanı sıra DOS örnekleri alındı. DOS'ta ve tükürükte periodontitis olgularında yüksek oksidatif stres, yüksek TOS ve düşük oranda TAS saptanmıştır. Sonuç olarak; incelenen bu parametrelerin, periodontal dokuların inflamatuvar süreci hakkında bilgi verdiği bildirilmiştir⁶

Çalışmanın Adı	Örneklem grupları	Çalışmanın Amacı	Sonuçlar
Zambon ve ark., 2018, Inflammatory and Oxidative Responses in Pregnancies with Obesity and Periodontal Disease ²⁴⁸	Çalışmaya 62 ilk gebeliği olan kadın dahil edildi. Yirmi yedi kadın normal kilolu (NW; 18.5 <vücut kitle indeksi VKI <25 kg / m ²) ve 35 obez (VKI 30 kg / m ²) idi. Obezlerin 17'sinde GDM vardı. Üçüncü trimesterde periodontal durum değerlendirildi, tükürük toplam antioksidan kapasite (s-TAC) ve C-reaktif protein (s-CRP) seviyelerini değerlendirmek için toplandı ve CRP seviyelerini ölçmek için venöz plazma kullanıldı	Bu çalışmanın amacı, obezite ve periodontal hastalıklarla ilişkili olarak lokal tükürük ve sistemik oksidatif stres ve inflamasyon parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.	Çalışmada, gebelikte obezite varlığı (GDM- VKI 30 kg/m ²) ve periodontal hastalık, inflamatuvar ve oksidatif durumu sinerjik olarak güçlendirebilir, bu da özellikle GDM teşhisi konusunda lokal ve sistemik biyobelirteçlerin artmasına neden olabileceği belirtilmiştir
Chen ve ark. 2019, Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis ²²⁵	Bu inceleme, üç veri tabanından sistematik bir araştırma yoluyla gerçekleştirildi. SP katılımcıları ile ilgili çalışmalar deney grubu olarak, periodontal olarak sağlıklı (PH) katılımcılar ile ilgili çalışmalar ise kontrol olarak dahil edilmiştir. Ortalama etkiler, ilişkili %95 güven aralıkları ile standartlaştırılmış ortalama fark olarak ifade edildi.	Oksidatif stres (OS) biyobelirteçleri, kronik periodontitis (CP) gelişimi sırasında tükürükte ve DOS'ta tespit edilmiştir; bununla birlikte, OS biyobelirteçleri ve kronik periodontitis ilerlemesi arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bu meta analizin amacı, OS biyobelirteçleri ile kronik periodontitis arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.	Kontrol grubuna göre periodontitis olgularında tükürük total antioksidan kapasitesinde anlamlı düzeyde bir azalmanın olduğunu bildirmiştir
Chapple ve ark., 2002, Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease ²⁵⁰	Kronik periodontitis hastalarından ve yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol deneklerinden (n = 10) DOS ve serum örnekleri toplandı. Polimorfonükleer lökositler (PMNL'ler) hazırlandı ve dişeti epitel hücreleri (GEC'ler), periodontal olarak sağlıklı deneklerden geleneksel yöntemlerle toplandı.	Kronik yetişkin periodontal hastalıkta DOS'taki antioksidan savunmasında olası değişiklikleri belirlemek ve özellikle glutatyonla lokal serbest radikal mekanizmalarının doğasını araştırmak.	DOS'ta total antioksidan kapasitenin kronik periodontal hastalıklarda azalmış olduğunu bildirmiştir
Zhang ve ark., 2016, Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Status in Saliva of Periodontitis Patients in Relation to Bacterial Load ²⁵¹	45 generalize şiddetli periodontitis hastasından ve 37 sağlıklı kişiden uyarılmamış tükürük toplandı ve TAS / TOS ölçüldü. Ayrıca tükürükte Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola ve Fusobacterium nucleatum'un tükürük seviyeleri ölçüldü.	Tükürük biyobelirteçlerinin tespiti, periodontal inflamasyonun erken teşhisi ve izlenmesinde potansiyel bir uygulamaya sahiptir.	Tükürük TAS'ı periodontitis hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü. Dahası, periodontitis hastalarında tükürük TAS ile klinik ataşman kaybı arasında anlamlı bir negatif korelasyon gözlemlendi. Periodontitis hastaları ve sağlıklı kontroller arasında tükürük TOS'unda anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

Rueangdetnarong ve ark., 2018 , Comparisons of the oxidative stress biomarkers levels in gestational diabetes mellitus (GDM) and non-GDM among Thai population: cohort study ²⁵	GDM için ortalama risk altındaki hamile kadınlar üzerinde prospektif bir çalışma yapılmıştır. Katılımcılar, glukoz yükleme testi ile GDM açısından tarandı ve 100 g, 3 saatlik oral glukoz tolerans testi ile doğrulandı ve kontrol (GDM olmayan) ve GDM grupları olarak kategorize edildi. Tüm katılımcılardan gebelik yaşı (GA) 24-28. Haftalarda anne kanı alındı ve 8 İzoprostan (8Isop) (oksidatif stres belirteci), TNF- α (inflammatuar belirteç) ve IL- ölçümleri için erken doğum ve fetal kordon kanı 10 (anti-inflamatuar belirteç) ve maternal ve neonatal sonuçlar için takip edildi.	Bu çalışmanın birincil amacı, GDM'li gebelikler ve normoglisemik gebelikler arasındaki oksidatif stres biyobelirteçlerinin düzeylerini karşılaştırmak	GDM olgularında oksidatif stres markerlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir ²⁵
Toczewska ve ark., 2020 , Total Oxidant and Antioxidant Capacity of Gingival Crevicular Fluid and Saliva in Patients with Periodontitis: Review and Clinical Study ⁶	Çalışmaya 58 periodontitis hastası dahil edildi ve hastalığın şiddetine göre iki alt gruba ayrıldı. Çalışma grubunun uyarılmamış / uyarılmış tükürüğünün yanı sıra DOS örnekleri alındı.	Periodontitiste DOS ve tükürüğün toplam oksidatif ve antioksidatif aktivitesini değerlendirmeyi ve bu biyobelirteçleri periodontopatinin klinik indeksleri ile ilişkilendirmek	Büyük olasılıkla toplam antioksidan kapasitede önemli azalma, kronik inflammatuar sürece bağlı olarak periodontitisli hastaların hem GCF'de hem de tükürüğünde bulundu.

Tablo 31. Tükürük/DOS veya serumda oksidatif stres biyobelirteçleri ile ilgili yapılan çalışmalar

Çalışmamızda, GDM olgularında periodontal hastalıkların varlığına göre iki gruba ayrılarak sistemik ve lokal oksidatif durumları karşılaştırıldı. Periodontal hastalığı olan olguların serum, dişeti oluğu sıvısı ve tükürük sıvılarındaki TAS, TOS ve TAS/TOS oranları periodontal hastalığı olmayan olgulara göre düşük saptanmıştır. GDM olgularında oksidatif stres durumunda artma beklenen bir durum olup, periodontal hastalık durumunda da oksidatif stresi gösteren belirteçlerinde artma saptanmıştır. (Tablo 32)

Çalışmanın Adı	Çalışmanın Amacı	Örneklem grupları	Sonuçlar
Usluogulları ve Ark. (2017) , Role Of Serum Levels Of Irisin And Oxidative Stress Markers In Pregnant Women With And Without Gestational Diabetes ²⁵²	Gestasyonel diyabeti olan ve olmayan gebelerde serum irisin seviyelerinin ve oksidatif stres belirteçlerinin rolü	Çalışmaya 46 kontrol hastası ve 48 gestasyonel mellitus hastası olmak üzere toplam 94 hasta dahil edildi.	Bu çalışmada, GDM grubunda irisin düzeyleri ve TAS değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
Sudharshana Murthy ve Ark. (2018) , Evaluation Of Oxidative Stress And Proinflammatory Cytokines In Gestational Diabetes Mellitus And Their Correlation With Pregnancy Outcome ²⁵³	GDM'de Proinflammatuar Sitokinler; TNF- α , IL-6, IL-8 ve anti-oksidanlar; Glutasyon Peroksidaz (GTX), Süperoksit dismutaz (SOD), ürik asit ve Bilirubin seviyelerini tahmin etmek ve gebelik sonucu ile ilişkilendirmek için	Çalışmaya her grupta 30, yani GDM (vaka) grubunda 30 ve kontrol grubunda 30 olmak üzere toplam 60 katılımcı alınmıştır. GDM grubunda ortalama yaş 27.6, kontrol grubunda 23.3 yıldır.	GDM oksidatif stresi kötüleştirir ve antioksidan durumu zayıflatır
Rueangdetnarong ve Ark. (2018) , Comparisons of the oxidative stress biomarkers levels in gestational diabetes mellitus (GDM) and non-GDM among Thai population: cohort study ²⁵	Bu çalışmanın birincil amacı, gestasyonel diabetes mellituslu (GDM) gebelikler ile normoglisemik gebelikler arasındaki oksidatif stres biyobelirteçlerinin düzeylerini karşılaştırmaktır.	GDM'de 30 ve kontrol grubunda 32 olmak üzere toplam 62 kadın dahil edilme kriterlerini karşıladı.	GDM, oksidatif stres ve apoptoz belirteçleri daha yüksek ve normal gebeliklerle karşılaştırıldığında inflammatuar süreç ile önemli ölçüde ilişkilidir.

Ahari ve Ark. (2017), Comparison of Total Antioxidant Capacity of Saliva in Women with Gestational diabetes mellitus and Non-diabetic Pregnant Women ²⁵⁴	Bu çalışma, gebelik diyabeti olan gebelerde tükürüğün toplam antioksidan kapasitesini (TAS) diyabetik olmayan gebelere kıyasla araştırmak için yapılmıştır	Diyabetik ve kontrol grubuna sırasıyla GDM tanısı alan 31 kadın ve diyabetik olmayan 59 gebe dahil edildi. Her iki gruptan tükürük örnekleri alındı.	Ortalama tükürük TAS seviyesi GDM grubunda daha yüksekti
Zygula ve Ark. (2019), Oxidative stress markers in saliva and plasma differ between diet-controlled and insulin-controlled gestational diabetes mellitus ²⁵⁵	GDM'de plazma oksidatif durumu (OS) ile sağlıklı hamile kadınlar (ağız sağlığı, diyet) arasındaki olası farklılıkları araştırmak; GDMG1 (diyetle tedavi edilmiş GDM) arasında olası farklılıkların varlığını doğrulamak için; tükürükte oksidatif stres belirteçlerinin tespit edilip edilemeyeceğini belirlemek	Toplam 89 gebe kadın (n = 89; GDM'li 59 ve 30 kontrol) değerlendirildi	Oksidatif stres GDMG1 (diyetle tedavi edilmiş) de gözlenmedi, ancak GDMG2 (insülinle tedavi edilmiş GDM) 'de orta derecede olduğu doğrulandı. Tükürük, GDM popülasyonlarında oksidatif stres seviyelerinin tahmini için yararlı olarak düşünülebilir.
Shang ve Ark. (2018), Correlation of adipokines and markers of oxidative stress in women with gestational diabetes mellitus and their newborns ²⁵⁶	Gestasyonel diabetes mellituslu (GDM) kadınlarda bazı oksidatif stres belirteçlerinin daha yüksek olduğunu gösterdik. Bu çalışma, adipokinler ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi ve gebe kadınlarda potansiyel etkilerini incelemektedir.	208 gebe kadının maternal plazması, kord plazması ve plasentasında üç oksidatif stres belirteci (malondialdehit, 8-izoprostan ve ksantin oksidaz) ve üç adipokin (leptin, adiponektin ve resistin) ölçüldü.	Gebe kadınların 105'ine GDM tanısı kondu, geri kalan 103'ü ise kontrol grubuydu. GDM'li kadınlarda maternal plazma, kord plazması ve plasentadaki leptin, resistin, malondialdehit, ksantin oksidaz ve 8-izoprostan anlamlı olarak yüksek, maternal adiponektin anlamlı olarak düşüktü (P <0.05).
Motamayel ve Ark. (2020), Comparison of Salivary Antioxidants and Oxidative Stress Status in Gestational Diabetes Mellitus and Healthy Pregnant Women ²⁵⁷	Bu çalışmanın amacı GDM'de tükürük antioksidanlarını ve oksidatif stres belirteçlerini değerlendirmektir.	Bu çalışmaya GDM'li 20 gebe kadın ve normal kan şekeri testi olan 20 sağlıklı gebe kadın katıldı. 5 ml uyarılmamış tükürük örneği toplandı.	GDM grubu, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla tükürük toplam antioksidan kapasitesi ve malondialdehit açısından anlamlı bir farklılık göstermedi. Tüm antioksidan belirteçleri, ürik asit, total antioksidan, peroksidaz ve katalaz, GDM grubunda peroksidaz ve katalaz farkının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü. GDM grubunda oksidatif stres belirteçlerinin tamamı, tükürük malondialdehid, toplam oksidatif stres ve total tiyol artmıştır. GDM grubu, önemli ölçüde daha yüksek tükürük toplam oksidatif stres seviyeleri sergiledi.

Tablo 32. GDM ve OS arasındaki ilişki hakkında yapılan çalışmalar

Murthy ve ark. GDM olgularında oksidatif durumu değerlendirdikleri çalışmada, GDM olgularında oksidan durumun kötüleştiği ve antioksidan kapasitenin zayıfladığını bildirmiştir. OS'in GDM olgularında gebelik sonuçlarına olumsuz etkisi olduğunu göstermiştir²⁵³. Rueangdetnarong ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 30'u GDM grubunda ve 32'si kontrol grubunda olmak üzere 62 kadın takip edildi ve nihai sonuçlar elde edildi. GDM olgularında oksidatif stres markerlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir²⁵. Başka bir çalışmada, Usluogulları ve ark. GDM'li gebelerde kontrol grubuna göre serum total oksidan kapasitesinde ve oksidatif indeks skoru daha yüksek olduğunu bildirdi²⁵².

Periodontal hastalıkların gelişiminde oksidan-antioksidan sistemindeki dengesinin kaybının rol oynayabileceği düşünülmektedir. Oksidan-antioksidan dengesindeki kayıplar, serbest oksidan moleküllerinin artışıyla birlikte, periodontal ataşmanın tahribatına neden olmaktadır. Bununla birlikte, oksidatif stres ayrıca periodontittise inflamatuvar yanıtı başlattığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarla, periodontal hastalıklar ile oksidatif stres ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmaların bir kısmı, periodontal hastalıkların gelişiminde oksidatif stresin etkili olduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda periodontitis ile oksidatif stres arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Zhang ve ark.'nın 45 generalize şiddetli periodontitis hastasından ve 37 sağlıklı kişiden uyarılmamış tükürük toplandı ve TAS / TOS ölçümü yaptıkları çalışmada, periodontitisli olgular ile kontrol grubu arasında tükürük TAS değerini önemli derecede düşük bulurken, TOS konsantrasyonunda anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir, Tükürük TAS'ı periodontitis hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü. Dahası, periodontitis hastalarında tükürük TAS ile klinik ataşman kaybı arasında anlamlı bir negatif korelasyon gözlemlendi. Periodontitis hastaları ve sağlıklı kontroller arasında tükürük TOS'unda anlamlı bir fark gözlenmedi. Araştırmacılar, periodontitis hastalarının antioksidan kapasitesindeki değişikliklerin, bakteri yükünün artması ile ilişkili olmadığını, bu değişikliklerin düzensiz bir immun cevaba bağlı olabileceğini ileri sürmüştür²⁵¹.

Chen ve ark. nın kronik periodontitisli hastaların tükürük ve dişeti oluğu sıvısındaki oksidatif stres düzeyini incelemek için TOS ve TAS parametrelerini değerlendirdikleri çalışmada; oksidatif stres, tükürükte kronik periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunurken, dişeti oluğu sıvısında gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Araştırmacılar; kronik periodontitisin başlangıcında ve gelişiminde oksidatif stresin önemli rolü olduğu sonucuna varmıştır²²⁵.

Chapple ve ark. tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada, kronik periodontitis hastalarından ve kontrol deneklerinden (n = 10) DOS ve serum örnekleri toplandı, sonuçta periodontal hastalığı olan hastalarda, periodontal olarak sağlıklı kontrollere kıyasla lokal DOS toplam antioksidan kapasitesinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Ayrıca periodontitisli hastalardan alınan serumda da daha düşük ortalama antioksidan kapasite görülmüştür. DOS'ta total antioksidan kapasitenin kronik periodontal hastalıklarda azalmış olduğunu bildirmiştir²⁵⁰. Periodontitis gelişiminde oksidatif stresin rolü ile ilgili çalışmalara

halen ihtiyaç bulunmaktadır. Yapılacak bu çalışmalarla, bu konudaki bilgi eksikliği aydınlatılacaktır.

Akalın ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, periodontitisli bireylerde serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısındaki TOS ve lipid peroksidasyon düzeylerini incelemişlerdir. Çalışmada, dişeti oluğu sıvısı ve tükürük MDA değerleri ile serum, dişeti oluğu sıvısı ve tükürük TOS değerleri kronik periodontitis grubunda sağlık grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, serum MDA değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda; MDA ve TOS parametrelerinin, periodontitisin patolojisinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir²⁵⁸.

Baltacıoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kronik ve agresif periodontitis gözlenen hastalar ile sağlıklı bireylerde serum ve tükürükteki TAS, TOS ve OSİ düzeylerini incelemişlerdir. TAS parametresi, periodontitis gruplarında sağlık grubuna kıyasla önemli derecede düşük bulunurken, agresif ve kronik periodontitiste anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, agresif periodontitis ve kronik periodontitis gruplarında sağlık grubuna kıyasla TOS ve OSİ parametreleri önemli derecede yüksek iken, agresif periodontitis grubu da kronik periodontitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda; TAS ve TOS parametrelerinin, klinik periodontal durumla yakından ilişkili olduğu ve periodontitisin patolojisinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir²⁵⁹.

Bizim çalışmamızda, GDM'li gebeler, periodontal hastalık durumuna göre üç gruba ayrıldı. Periodontal hastalık olan ve olmayan gebelerin tükürük, serum ve dişeti oluğu sıvısından alınan örneklerden TOS, TAS ve TAS/TOS parametreleri çalışıldı. Periodontal hastalık olan grupta, oksidan-antioksidan balansın bozulduğu görülmektedir. Gestasyonel diyabet ile birlikte, periodontal hastalık bulunan grupta ayrıca obezite varlığı sinerjik etkili olduğunu düşündürmektedir. Nitekim daha önce yapılan çalışmalarda, obezite ve periodontal hastalığın inflamatuvar ve oksidatif stres markerlerinde sinerjik etkiyle artış yaptığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, oksidatif stresi göstermek için üç kaynak bölgeden örnek alınarak çalışılmıştır. Böylece sistemik ve lokal farklılık olup olmadığı gösterilmiş, sistemik ve lokal oksidan ve antioksidan kapasite değerlendirilmiştir. Nitekim iki grup kıyaslanmasında GDM grubunda serum TAS/TOS ve tükürük TAS/TOS kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$). Bu durum GDM grubunda TOS'un meydana getirdiği hasarın çok yüksek olması ya da TAS'ın bu hasarı dengelemek için tüm antioksidan enzim kaynaklarının büyük oranda tüketilmesinden

kaynaklanıyor olabilir. GDM grubunun DOS TAS U/ml, DOS TAS/TOS ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve DOS TOS U/ml ise kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). GDM grubunda DOS'ta hem oksidan aktivitenin yüksek hem de bu yüksek oksidan seviyeyi dengelemek için antioksidan kaynakların büyük oranda tüketildiğini söyleyebiliriz. Bu durum, sistemik olarak olduğu gibi lokal bir oksidatif stres varlığını da göstermektedir. Hastalığın şiddeti ile bu belirteçler arasında pozitif bir korelasyon görülmemiştir. Bu çalışmanın verileri daha önce yapılmış çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışma sonuçları periodontitisin GDM ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle biz klinisyenler gebe kadınların periodontal durumlarını gebelik süresince değerlendirmeliyiz.

Periodontitis, periodontal ataşmanın ilerleyici yıkımına yol açan oral multifaktöriyel bir bozukluktur. Periodontitis hastalıklarının etyopatogenezi hakkında yapılan çalışmalarla, bu konudaki artan bilgilerimize rağmen, periodontitis patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Periodontal ve Peri-İmplant Hastalık ve Durumların Sınıflaması 2017 Dünya Çalıştay'ında geliştirilen yeni bir periodontal hastalık sınıflandırması, periodontal hastalıklar ile immün yanıtını etkileyen sistemik hastalıklar arasındaki ilişkinin önemine atıfta bulunulmuştur⁴. Yapılan kesitsel ve vaka-kontrol çalışmalarıyla, periodontal hastalıkların metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, romatoid artrit ve nörodejeneratif hastalıklar için olası bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır^{3, 4}. Aynı zamanda vücutta artan oksidatif stres daha fazla radikal oluşmasını tetikler. Oluşan radikaller metabolizma için hayati öneme sahip protein, lipit, karbohidrat ve nükleik asitler gibi makromoleküllerin yapılarının bozulmasına neden olur. Gelişen bu durum endojen ve ekzojen antioksidanlar tarafından kontrol altına alınamadığı takdirde ise pek çok hastalığın oluşmasında ve/veya gelişmesinde önemli rol oynar. Periodontal sağlığın idamesi sağlanarak, hastalık safhasına geçişini önlenmiş olur, bu sayede hem oksidatif stresin hem gestasyonel diyabetin kontrolü koruyucu hekimlik ile önlenebilir.

Oksidatif stresin, vücutta enerji üretim mekanizmalarının olağan çalışma prensiplerini bozabildiği ve hücrenin genel çalışma prensiplerini etkileyebildiği çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu bağlamda, oksidan mekanizmaların diyabet ve komplikasyonlarının gelişimindeki metabolik ve biyokimyasal alt yapısını kavrayabilmek ve ölçülebilir sonuçlarını

yorumlayabilmek, geliştirilebilecek etkin tedavi yöntemlerinin ortaya çıkışına katkı sağlayacaktır. Rutinde oksidatif stresi azaltmaya yönelik özelleşmiş tedavi stratejileri bulunmasa da antioksidanların bu konuda etkinlik sağlayabildiği düşünülmektedir. Bu alanda daha derinlemesine yapılacak çalışmalar ve geliştirilecek tedavi yöntemleri, diyabetin olumsuz etkilerinin kontrol altına almasına destek sağlayacaktır. Gestasyonel diyabet de diyetle regülasyonla kontrolü mümkün bir hastalıktır. Bu noktada periodontal tedavi, oksidatif stres ve gestasyonel diyabet ilişkisi iyi bilinerek ve dikkate alınarak daha etkili tedaviler geliştirilebilir.

Bu çalışmanın prospektif, non-randomize ve çalışmaya alınma kriterlerinin katı şekilde uygulanması, gebe kadınlardan oluşan çalışma gruplarında çalışma zorluğu, çalışmanın başlıca güçlüklerindendir. Çalışmada oksidatif stresin gösterilmesinde serum, tükürük ve DOS'un kullanılması, oksidatif stresin daha objektif değerlendirilmesini sağlamıştır. Güncel literatür verileri göz önüne alındığında, gestasyonel diyabetli gebelerde oksidan-antioksidan sistemindeki dengenin bozulduğu görülmektedir. Bu bozulmanın çeşitli hastalıklara sebep olduğu göz önüne alındığında, gestasyonel diyabet saptanan gebelerde çeşitli hastalıkların görülebileceği düşünülebilir. Bu yüzden gestasyonel diyabet saptanan gebelerin yakın takibi, sonradan oluşabilecek birçok sistemik hastalığın erken saptanması ve tedavisine imkan sunacaktır.

Bu çalışmanın güçlü yanları olduğu kadar limitasyonları da bulunmaktadır. Hasta sayısının nispeten kabul edilebilir olması ile birlikte demografik verilerde homojenite sağlanamaması, periodontal hastalık grubunda VKI indeksinin yüksek olması nedeniyle VKI biasının ekarte edilememesi ve oksidatif stres göstergesinde sadece TAS ve TOS gibi iki parameter kullanılmış olması başlıca limitasyonlardandır. Oksidatif stresi değerlendirmede sadece bir kere örnek alınıp incelenmiş olması da limitasyonlar arasında gösterilebilir. Doğum sonrası oksidatif stres durumu ve periodontal hastalıklarla ilişkisi incelenmiş olsaydı, çalışma daha da değerli bir çalışma olabilirdi. Çalışmanın limitasyonlarına rağmen, çalışma sonuçlarının değerli olduğu ve bilimsel gelişmelere katkı sunduğumuzu düşünüyoruz. Bundan sonra daha çok hasta sayısı ve oksidatif stresin daha çok biyobelirteç ile değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu konudaki bilgi eksikliğimizin yeni çalışmalarla aydınlatılacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

Gestasyonel diyabeti olan gebeler ile sağlıklı gebelerin tükürük, DOS ve serumda oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

GDM grubundaki kadınlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yaşlı, daha kısa boylu, daha kilolu ve VKI ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. GDM grubunun gelir düzeyi kontrol grubun gelir düzeyinden daha düşük bulunmuştur. GDM grubunun sağlıklı gebelere göre daha düzensiz diş fırçaladığı, arayüz temizlik ajanlarının yetersiz kullanımı sonucu ağız ve diş sağlığı bakımının yeterince sağlayamadıkları, karyojenik nedenlerle diş kaybının daha yüksek olduğu gözlemlendi.

GDM grubunun sigara kullanımı varlığı kontrol grubundan daha yüksek bulundu.

GDM grubunun kontrol grubuna göre çocuk sayısı, önceki gebelikte GDM öyküsü varlığı, çoklu gebelik ve daha önceki gebeliklerde sezeryan varlığı daha yüksek bulundu.

Çalışmamız bulgularına göre GDM grubunda <2500 gr (düşük doğum ağırlığı erken doğumla ilişkili olabilir) veya >4000 gr (iri bebek) doğum ağırlığı oranı %13,75 iken kontrol grubunda %10'dur. Kontrol grubundaki gebe kadınların %52,5'inin ilk gebeliği iken, GDM grubunda ise bu oran %31,25'dir.

Çalışmamızın sonucunda GDM grubunun parafonksiyonel alışkanlıklar, diş gıcırdatma ve tırnak yeme varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunduğu görüldü.

GDM grubundaki olguların ortalama PI, GI, SCD, SK, KAD dağılımları kontrol grubundaki olgulardan anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışmamız sonucunda GDM grubunun periodontal hastalık sınıflaması incelendiğinde Evre I ve Evre II varlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışmamızda gruplar aynı zamanda sağlıklı ve gingivitis olmak üzere de gruplandırıldı. 160 kişiden oluşan çalışma grubumuzda; 11 kişi sağlıklı (9 kişi kontrol ve 2 kişi GDM grubu), 28 kişi LG (20 kişi kontrol ve 8 kişi GDM) ve 72 kişi GG (34 kişi kontrol ve 38 kişi GDM). Çalışmamızda 160 gebenin 100'ü gingivitis teşhisi almıştır. Çalışmamızda 160 gebenin 100'ü gingivitis teşhisi almıştır. Çalışmamızda tüm gebe kadınlarda yüzde olarak %62,5 oranında gingivitis görülmektedir. GDM için gingivitis görülme oranı %57,5 iken kontrol grubunda bu oran %67,5'ti.

Periodontal hastalığın saptanması ve oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilebilmesi için tüm gebe kadınların DOS örnekleri 41 nolu dişin distallerinden (6 nolu bölge) alındı. Yapılan çalışmamız sonucunda GDM grubunun 41 Nolu diş 6 nolu bölge SCD değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

GDM grubundaki olguların serum TAS, TOS ortalamaları ve TAS/TOS oranı kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

GDM grubundaki olguların tükürük TAS, TOS ortalamaları ve TAS/TOS oranları kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

GDM grubundaki olguların DOS TAS ortalamaları ve TAS/TOS oranı kontrol grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. GDM grubundaki olguların DOS TOS U/ml ortalamaları kontrol grubundaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Bu çalışmada, gestasyonel diyabet olgularında periodontal hastalık ve oksidatif stres durumu değerlendirildi. Periodontal inflamasyonun varlığında TOS ve TAS skorları istatistiksel olarak düşük saptandı. Çalışma sonuçları göz önüne alındığında, iki grup kıyaslanmasında serum ve tükürük TAS ve TOS skorları periodontal hastalık grubunda daha düşük bulunurken, dişeti oluşu sırasında TOS skoru periodontal hastalık grubunda daha yüksek bulundu. Hastalığın şiddeti ile bu belirteçler arasında pozitif bir korelasyon görülmedi. Bundan sonra daha çok hasta sayısı ve oksidatif stresin daha çok biyobelirteç ile değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Daha önceki gebelikleri sırasında GDM'si olan kadınlar, diyabetik olmayanlara göre artmış bir periodontitis prevalansı göstermektedir. GDM ve periodontitis DM tip 2 için risk faktörleri arasındadır. Çalışmamızda GDM grubunda periodontitis görülme oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti.

GDM ile periodontal sağlık ilişkisi yaklaşık son on yıldır çalışılmıştır ve aralarında kuvvetli ilişki olduğunu kanıtlayan bilgiler mevcuttur ancak bu kanıtlar sınırlı sayıda olup, bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır^{14,15}. Çalışmamızın bu ihtiyaca kaynak sağlayacağını düşünmekteyiz.

Son yapılan çalışmalar, gebe kadınların yaklaşık %13'ünün GDM'li olduğu bilinmesinin yanı sıra, mevcut gestasyonel diyabetin %60-80'i ise tanınmamaktadır. Gerçekte GDM kadınların oranı, GDM tanısı alan kadınlardan çok fazla gebe kadın olduğu düşünülmektedir.

Bazı çalışmaların GDM hastalarında oksidasyon ürünlerini artırdığını ve antioksidan kapasitesini düşürdüğünü göstererek, oksidatif stresin GDM'nin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermiştir OS'in kontrol altına alınması durumunda GDM'nin önlenabilir olabileceği fikri ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda koruyucu hekimlik uygulamaları ve periodontal sağlığın idamesi ile bu durum desteklenebilir.

Sonuç olarak, yeni yapılan çalışmalarla bu konunun daha fazla araştırılması gerekmektedir birlikte, çalışmamız periodontal hastalığın gestasyonel diyabetteki oksidatif stres üzerinde olumsuz bir etkisi olduğuna dair kanıtlar sunmakta ve GDM hastalarının ağız sağlığının genel metabolik durumlarını yönetmelerinde önemli olduğuna dair bilgilendirilmeleri gerektiğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2020;82(1):214-224.
2. Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *The Journal of Periodontology*. 1965;36(3):177-187.
3. Konkel JE, O'Boyle C, Krishnan S. Distal Consequences of Oral Inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:1403.
4. 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;89 Suppl 1:S162-s182.
5. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):57-80.
6. Toczewska J, Maciejczyk M, Konopka T, Zalewska A. Total Oxidant and Antioxidant Capacity of Gingival Crevicular Fluid and Saliva in Patients with Periodontitis: Review and Clinical Study. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(5).
7. Isola G, Alibrandi A, Currò M, Matarese M, Ricca S, Matarese G, Ientile R, Kocher T. Evaluation of salivary and serum ADMA levels in patients with periodontal and cardiovascular disease as subclinical marker of cardiovascular risk. *J Periodontol*. 2020.
8. Amar S, Han X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit*. 2003;9(12):Ra291-299.
9. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75(3):221-228.
10. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-2486.
11. Wielandt HB, Schønemann-Rigel H, Holst CB, Fenger-Grøn J. High risk of neonatal complications in children of mothers with gestational diabetes mellitus in their first pregnancy. *Dan Med J*. 2015;62(6).
12. Schneider S, Hoeft B, Freerksen N, Fischer B, Roehrig S, Yamamoto S, Maul H. Neonatal complications and risk factors among women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(3):231-237.
13. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(Supplement 1):S62-S69.
14. Bagis N, Bostanci HS. The relationship between gestational diabetes mellitus and periodontal health: a case-control study. *Int J Exp Dent Sci*. 2013;2(2):71.
15. 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;84(7):857-862.
16. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, Delarosa RL, Pridjian G, Buekens P. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol*. 2009;80(11):1742-1749.

17. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160(1):1-40.
18. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):547-558.
19. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):87-90.
20. Serefhanoglu K, Taskin A, Turan H, Timurkaynak FE, Arslan H, Erel O. Evaluation of oxidative status in patients with brucellosis. *Braz J Infect Dis.* 2009;13(4):249-251.
21. Shukla GK, Garg A, Bhatia N, Pandey S, Kaur G, Shukla RN, Shanker K. Significance of free radicals in chronic tonsillitis. *Boll Chim Farm.* 2000;139(2):103-105.
22. 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;87(1):48-57.
23. Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL, Buekens P. Prepregnancy obesity and periodontitis among pregnant females with and without gestational diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2014;85(7):890-898.
24. Biri A, Onan A, Devrim E, Babacan F, Kavutcu M, Durak I. Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta.* 2006;27(2-3):327-332.
25. Rueangdetnarong H, Sekararithi R, Jaiwongkam T, Kumfu S, Chattipakorn N, Tongsong T, Jatavan P. Comparisons of the oxidative stress biomarkers levels in gestational diabetes mellitus (GDM) and non-GDM among Thai population: cohort study. *Endocr Connect.* 2018;7(5):681-687.
26. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set.* 6 ed: Wiley; 2015.
27. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000.* 2000;24:28-55.
28. Gottlieb B. Active and passive continuous eruption of teeth. *Journal Dental Research.* 1933:213.
29. Ainamo J, Löe H. Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva. *J Periodontol.* 1966;37(1):5-13.
30. Fiorellini JP, G. Stathopoulou PG. Anatomy of the periodontium. In: In Newman MG, ed. *Carranza's Clinical Periodontology* Twelfth ed: Elsevier Health Sciences; 2014.
31. Gottlieb B. Biology of the Cementum. *The Journal of Periodontology.* 1942;13(1):13-17.
32. Rao LG, Wang HM, Kalliecharan R, Heersche JN, Sodek J. Specific immunohistochemical localization of type I collagen in porcine periodontal tissues using the peroxidase-labelled antibody technique. *Histochem J.* 1979;11(1):73-82.
33. Saffar JL, Lasfargues JJ, Cherruau M. Alveolar bone and the alveolar process: the socket that is never stable. *Periodontol 2000.* 1997;13:76-90.
34. Schroeder HE. Biological problems of regenerative cementogenesis: synthesis and attachment of collagenous matrices on growing and established root surfaces. *Int Rev Cytol.* 1992;142:1-59.
35. 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 Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S68-s77.
36. Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S1-4.
 37. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *Journal of Periodontology*. 2018;89(S1):S9-S16.
 38. Joss A, Adler R, Lang NP. Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *J Clin Periodontol*. 1994;21(6):402-408.
 39. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(S20):S17-S27.
 40. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*. 1990;17(10):714-721.
 41. MARONEZE MC, GOERGEN LM, SOUZA RCLd, ROCHA JMd, ARDENGHI TM. Edema and gingival bleeding in anterior region have a negative influence on quality of life of adolescents. *Brazilian Oral Research*. 2018;32.
 42. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S44-s67.
 43. Levin L, Samorodnitzky-Naveh GR, Machtei EE. The association of orthodontic treatment and fixed retainers with gingival health. *J Periodontol*. 2008;79(11):2087-2092.
 44. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol*. 2004;31(4):229-238.
 45. Schätzle M, Land NP, Anerud A, Boysen H, Bürgin W, Loe H. The influence of margins of restorations of the periodontal tissues over 26 years. *J Clin Periodontol*. 2001;28(1):57-64.
 46. Orban B. Clinical and histologic study of the surface characteristics of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1948;1(9):827-841.
 47. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(S20):S28-S43.
 48. Page RC, Simpson DM, Ammons WF. Host tissue response in chronic inflammatory periodontal disease IV. The periodontal and dental status of a group of aged great apes. *J Periodontol*. 1975;46(3):144-155.
 49. Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Amanuma R, Yamazaki K. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clinical & Experimental Immunology*. 2006;144.
 50. Sharma M. Chemokines and their receptors: orchestrating a fine balance between health and disease. *Crit Rev Biotechnol*. 2010;30(1):1-22.
 51. Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2004;35:21-41.
 52. Brex M. Histophysiology and histopathology of the gingiva. *J West Soc Periodontol Periodontal Abstr*. 1991;39(2):33-38.
 53. Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontol Scand*. 2001;59(3):154-160.

54. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol 2000*. 2018;76(1):51-67.
55. Gavin JB. Ultrastructural features of chronic marginal gingivitis. *J Periodontal Res*. 1970;5(1):19-29.
56. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):54-64.
57. Zmora N, Bashirades S, Levy M, Elinav E. The Role of the Immune System in Metabolic Health and Disease. *Cell Metab*. 2017;25(3):506-521.
58. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):7-17.
59. DARVEAU RP, TANNER A, PAGE RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000*. 1997;14(1):12-32.
60. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-144.
61. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.
62. Lang N, Bartold PM, Cullinan M, Jeffcoat M, Mombelli A, Murakami S, Page R, Papapanou P, Tonetti M, Van Dyke T. Consensus Report: Aggressive Periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1999;4(1):53-53.
63. Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, Dye BA, Eaton KA, Eke PI, Papapanou PN, Kocher T. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *J Clin Periodontol*. 2015;42(5):407-412.
64. Buduneli N. *Evre I-III Periodontitisin Tedavisi - EFP S Seviye Klinik Ugulama Kulavuzu*. İzmir: Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi; 2020.
65. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:44-48.
66. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, Floriano PN, Simmons G, Bhagwandin B, Jacobson JW, Redding SW, Ebersole JL, McDevitt JT. Current developments in salivary diagnostics. *Biomarkers in medicine*. 2010;4(1):171-189.
67. Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radic Res*. 1994;21(6):417-425.
68. Garrett JR. The proper role of nerves in salivary secretion: a review. *J Dent Res*. 1987;66(2):387-397.
69. Mandel ID. The diagnostic uses of saliva. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1990;19(3):119-125.
70. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):164-183.
71. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res*. 1992;71(7):1363-1369.
72. NAVAZESH M. Methods for Collecting Saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;694(1):72-77.
73. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):43-54.
74. Taylor JJ, Preshaw PM. Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):7-10.
75. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*. 2003;31(1):32-42.

76. Lamster IB, Hartley LJ, Oshrain RL, Gordon JM. Evaluation and modification of spectrophotometric procedures for analysis of lactate dehydrogenase, beta-glucuronidase and arylsulphatase in human gingival crevicular fluid collected with filter-paper strips. *Arch Oral Biol.* 1985;30(3):235-242.
77. Hatipoğlu H. Potential Factors Which Affect Gingival Crevicular Fluid Sampling Procedures. *EÜ Dişhek Fak Derg.* 2010;31(2):69-81.
78. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S11-s24.
79. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med.* 2004;164(17):1925-1931.
80. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, Imperatore G, D'Agostino RB, Jr., Mayer-Davis EJ, Pihoker C. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014;133(4):e938-945.
81. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes.* 2017;66(2):241-255.
82. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-1974.
83. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J.* 2016;24(5):547-553.
84. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
85. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-1350.
86. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20(7):1183-1197.
87. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):525-538.
88. Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *Am J Epidemiol.* 2001;154(6):514-520.
89. Ferrara A, Weiss NS, Hedderon MM, Quesenberry CP, Jr., Selby JV, Ergas IJ, Peng T, Escobar GJ, Pettitt DJ, Sacks DA. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia.* 2007;50(2):298-306.
90. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;3(2):104-113.
91. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(suppl 1):s103-s105.
92. Cheung NW. The management of gestational diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):153-164.

93. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*. 2008;31(5):899-904.
94. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
95. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144(7):768-773.
96. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-1057.
97. Petitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy. Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes*. 1985;34 Suppl 2:119-122.
98. Herman WH, Taylor GW, Jacobson JJ, Burke R, Brown MB. Screening for prediabetes and type 2 diabetes in dental offices. *J Public Health Dent*. 2015;75(3):175-182.
99. Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2013;61(1):160-176.
100. Pinard A. Gingivitis in pregnancy. *Dent Regist*. 1877;31:258-259.
101. Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontal Res*. 1980;15(2):111-122.
102. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Chapter 41. *Newman And Carranza's Clinical Periodontology*. 13 ed: Elsevier; 2019:2446-2478.
103. Poole JA, Claman HN. Immunology of pregnancy. Implications for the mother. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004;26(3):161-170.
104. Ojanotko-Harri AO, Harri MP, Hurttia HM, Sewón LA. Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma. *J Clin Periodontol*. 1991;18(4):262-266.
105. El-Ashiry GM, El-Kafrawy AH, Nasr MF, Younis N. Comparative study of the influence of pregnancy and oral contraceptives on the gingivae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1970;30(4):472-475.
106. Steel JH, Malatos S, Kennea N, Edwards AD, Miles L, Duggan P, Reynolds PR, Feldman RG, Sullivan MH. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res*. 2005;57(3):404-411.
107. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes--systematic review. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S181-194.
108. Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun*. 1994;62(10):4652-4655.
109. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1103-1113.
110. Pitiphat W, Joshipura KJ, Gillman MW, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2008;36(1):3-11.

111. Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, Pozo E, León R, Mesa F. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(5):597-602.
112. Blanc V, O'Valle F, Pozo E, Puertas A, León R, Mesa F. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Dis.* 2015;21(7):905-912.
113. Machado FC, Cesar DE, Assis AV, Diniz CG, Ribeiro RA. Detection and enumeration of periodontopathogenic bacteria in subgingival biofilm of pregnant women. *Braz Oral Res.* 2012;26(5):443-449.
114. Mitchell MD, Simpson KL, Keelan JA. Paradoxical proinflammatory actions of interleukin-10 in human amnion: potential roles in term and preterm labour. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4149-4152.
115. Sağlam E, Saruhan N, CF Cai. Hamilelik ve Periodontal Hastalık. *MÜSBED* 2014;4:261-267.
116. Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):393-401.
117. Pozo E, Mesa F, Ikram MH, Puertas A, Torrecillas-Martínez L, Ortega-Oller I, Magán-Fernández A, Rodríguez-Martínez MD, Padial-Molina M, Sánchez-Fernández E, Galindo-Moreno P, O'Valle F. Preterm birth and/or low birth weight are associated with periodontal disease and the increased placental immunohistochemical expression of inflammatory markers. *Histol Histopathol.* 2016;31(2):231-237.
118. Radochova V, Stepan M, Kacerovska Musilova I, Slezak R, Vescicik P, Menon R, Jacobsson B, Kacerovsky M. Association between periodontal disease and preterm prelabour rupture of membranes. *J Clin Periodontol.* 2019;46(2):189-196.
119. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care.* 1998;21 Suppl 2:B161-167.
120. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;46(5):1077-1085.
121. Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol.* 2007;34(8):639-645.
122. *IDF Diabetes Atlas.* 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
123. Boldison J, Wong FS. Immune and Pancreatic β Cell Interactions in Type 1 Diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(12):856-867.
124. Zheng P, Li Z, Zhou Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(7):e3043.
125. Sami W, Ansari T, Butt NS, Hamid MRA. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(2):65-71.
126. Biadgo B, Abebe M. Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with the Risk of Pancreatic Carcinogenesis: A Review. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67(4):168-177.
127. Novotna M, Podzimek S, Broukal Z, Lencova E, Duskova J. Periodontal Diseases and Dental Caries in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:379626.
128. Popławska-Kita A, Siewko K, Szpak P, Król B, Telejko B, Klimiuk PA, Stokowska W, Górská M, Szelachowska M. Association between type 1 diabetes and periodontal health. *Adv Med Sci.* 2014;59(1):126-131.
129. Xiao E, Wu Y, Graves DT. Impact of Diabetes on Periodontal Disease. In: Lecka-Czernik B, Fowlkes JL, eds. *Diabetic Bone Disease: Basic and Translational*

- Research and Clinical Applications*. Cham: Springer International Publishing; 2016:95-112.
130. Jindal A, Parihar AS, Sood M, Singh P, Singh N. Relationship between Severity of Periodontal Disease and Control of Diabetes (Glycated Hemoglobin) in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Int Oral Health*. 2015;7(Suppl 2):17-20.
 131. Meenawat A, Pun K, Srivastava V, Meenawat AS, Dolas RS, Govila V. Periodontal disease and type I diabetes mellitus: Associations with glycemic control and complications. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(5):597-600.
 132. Kim JH, Lee DE, Gunawardhana KS, Choi SH, Woo GH, Cha JH, Bak EJ, Yoo YJ. Effect of the interaction between periodontitis and type 1 diabetes mellitus on alveolar bone, mandibular condyle and tibia. *Acta Odontol Scand*. 2014;72(4):265-273.
 133. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990;13(8):836-840.
 134. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc*. 1990;121(4):532-536.
 135. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*. 1994;65(3):260-267.
 136. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1085-1093.
 137. Trentin MS, De Carli JP, Ferreira MD, Gambin DJ, da Silva SO, H L. Prevalence and severity of periodontal disease in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *Biosci J*. 2018;34(4):1114-1123.
 138. Artese HP, Foz AM, Rabelo Mde S, Gomes GH, Orlandi M, Suvan J, D'Aiuto F, Romito GA. Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128344.
 139. Mesia R, Gholami F, Huang H, Clare-Salzler M, Aukhil I, Wallet SM, Shaddox LM. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2016;4(1):e000260.
 140. 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;2018:8481735.
 141. Zhang Q, Fang W, Ma L, Wang ZD, Yang YM, Lu YQ. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes: A cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(15):e0415.
 142. Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, Fiorentino TV, Pengou Z, Cornell J, Andreozzi F, Jenkinson C, Cersosimo E, Federici M, Tripathy D, Folli F. The inflammatory status score including IL-6, TNF- α , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014;51(1):123-131.
 143. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol*. 1997;68(2):127-135.
 144. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE2, IL-1 beta, and TNF-alpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):40-50.

145. Bastos AS, Graves DT, Loureiro AP, Rossa Júnior C, Abdalla DS, Faulin Tdo E, Olsen Câmara N, Andriankaja OM, Orrico SR. Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1353-1362.
146. Pacios S, Andriankaja O, Kang J, Alnammary M, Bae J, de Brito Bezerra B, Schreiner H, Fine DH, Graves DT. Bacterial infection increases periodontal bone loss in diabetic rats through enhanced apoptosis. *Am J Pathol*. 2013;183(6):1928-1935.
147. Pacios S, Kang J, Galicia J, Gluck K, Patel H, Ovaydi-Mandel A, Petrov S, Alawi F, Graves DT. Diabetes aggravates periodontitis by limiting repair through enhanced inflammation. *Faseb j*. 2012;26(4):1423-1430.
148. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD. Cytokine ratios in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(4):277-278.
149. Van Dyke TE. Pro-resolving mediators in the regulation of periodontal disease. *Mol Aspects Med*. 2017;58:21-36.
150. Wang M, Chen F, Wang J, Zeng Z, Yang Q, Shao S. Th17 and Treg lymphocytes in obesity and Type 2 diabetic patients. *Clin Immunol*. 2018;197:77-85.
151. Andriankaja OM, Galicia J, Dong G, Xiao W, Alawi F, Graves DT. Gene expression dynamics during diabetic periodontitis. *J Dent Res*. 2012;91(12):1160-1165.
152. Groeger SE, Meyle J. Epithelial barrier and oral bacterial infection. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):46-67.
153. Açikgoz G, Devrim I, Ozdamar S. Comparison of keratinocyte proliferation in diabetic and non-diabetic inflamed gingiva. *J Periodontol*. 2004;75(7):989-994.
154. Zheng J, Chen S, Albiero ML, Vieira GHA, Wang J, Feng JQ, Graves DT. Diabetes Activates Periodontal Ligament Fibroblasts via NF-κB In Vivo. *J Dent Res*. 2018;97(5):580-588.
155. Fakhruddin S, Alanazi W, Jackson KE. Diabetes-Induced Reactive Oxygen Species: Mechanism of Their Generation and Role in Renal Injury. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8379327.
156. Coughlan MT, Sharma K. Challenging the dogma of mitochondrial reactive oxygen species overproduction in diabetic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90(2):272-279.
157. Yang X, Gandhi C, Rahman MM, Appleford M, Sun LW, Wang X. Age-Related Effects of Advanced Glycation End Products (Ages) in Bone Matrix on Osteoclastic Resorption. *Calcif Tissue Int*. 2015;97(6):592-601.
158. Sun X, Mao Y, Dai P, Li X, Gu W, Wang H, Wu G, Ma J, Huang S. Mitochondrial dysfunction is involved in the aggravation of periodontitis by diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017;44(5):463-471.
159. Shaker O, Ghallab NA, Hamdy E, Sayed S. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in gingival tissues of chronic periodontitis with and without diabetes: immunohistochemistry and RT-PCR study. *Arch Oral Biol*. 2013;58(10):1397-1406.
160. Patil VS, Patil VP, Gokhale N, Acharya A, Kangokar P. Chronic Periodontitis in Type 2 Diabetes Mellitus: Oxidative Stress as a Common Factor in Periodontal Tissue Injury. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):Bc12-16.
161. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):208-219.
162. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18(1):1-14.
163. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Schmidt AM. A murine model of accelerated periodontal disease in diabetes. *J Periodontal Res*. 1998;33(7):387-399.

164. Nonaka K, Kajiura Y, Bando M, Sakamoto E, Inagaki Y, Lew JH, Naruishi K, Ikuta T, Yoshida K, Kobayashi T, Yoshie H, Nagata T, Kido J. Advanced glycation end-products increase IL-6 and ICAM-1 expression via RAGE, MAPK and NF- κ B pathways in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2018;53(3):334-344.
165. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, MacLellan CM, Raptis M, Liu R, Pischon N, Trackman PC, Gerstenfeld L, Graves DT. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone.* 2007;40(2):345-353.
166. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papapanou PN, Schmidt AM. Oral Infection With a Periodontal Pathogen Accelerates Early Atherosclerosis in Apolipoprotein E $\times$ Null Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2003;23(8):1405-1411.
167. Chang PC, Tsai SC, Chong LY, Kao MJ. N-Phenacylthiazolium bromide inhibits the advanced glycation end product (AGE)-AGE receptor axis to modulate experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2014;85(7):e268-276.
168. Hajishengallis G. Aging and its Impact on Innate Immunity and Inflammation: Implications for Periodontitis. *J Oral Biosci.* 2014;56(1):30-37.
169. Moutsopoulos NM, Konkel J, Sarmadi M, Eskan MA, Wild T, Dutzan N, Abusleme L, Zenobia C, Hosur KB, Abe T, Uzel G, Chen W, Chavakis T, Holland SM, Hajishengallis G. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Sci Transl Med.* 2014;6(229):229ra240.
170. Shetty N, Thomas B, Ramesh A. Comparison of neutrophil functions in diabetic and healthy subjects with chronic generalized periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2008;12(2):41-44.
171. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B, Jacobs DR, Jr., Wallaschofski H, Nauck M, Völzke H, Kocher T. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care.* 2010;33(5):1037-1043.
172. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(4):277-290.
173. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012;55(1):21-31.
174. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem.* 2004;266(1-2):37-56.
175. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41(12 Pt 2):1819-1828.
176. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*: Oxford University Press; 1999.
177. Kılınç K, A K. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002;33(2):110-118.
178. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin Chim Acta.* 2001;306(1-2):1-17.
179. İ A. *Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri*. Konya: Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım; 1995.
180. Burcham PC. Genotoxic lipid peroxidation products: their DNA damaging properties and role in formation of endogenous DNA adducts. *Mutagenesis.* 1998;13(3):287-305.
181. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001;357(Pt 3):593-615.
182. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med.* 2001;31(11):1287-1312.

183. Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park AM, Kira Y, Imada I, Utsumi K. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr Med Chem*. 2003;10(23):2495-2505.
184. Conner EM, Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition*. 1996;12(4):274-277.
185. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg*. 2004;15(1-2):91-96.
186. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(7):841-852.
187. Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*. 1999;32(8):595-603.
188. McCall MR, Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radic Biol Med*. 1999;26(7-8):1034-1053.
189. Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *Comptes Rendus Biologies*. 2004;327(7):649-662.
190. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001;54(3):176-186.
191. Knäpen MFCM, Zusterzeel PLM, Peters WHM, Steegers EAP. Glutathione and glutathione-related enzymes in reproduction: A review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1999;82(2):171-184.
192. Van Haaften RI, Evelo CT, Penders J, Eijnwachter MP, Haenen GR, Bast A. Inhibition of human glutathione S-transferase P1-1 by tocopherols and alpha-tocopherol derivatives. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1548(1):23-28.
193. Word RJ, TJ P. Free radicals. In: Kaplan LA, AJ P, eds. *Clinical chemistry*. 3 ed: Mosby Year Book; 1996:765-777.
194. Meram İ, Ş A. Serbest Radikallerin Biyomoleküller Üzerine Etkileri. *Arşiv*. 2002(11):299-304.
195. Belge EK, İnanc Güler F, M K. Serbest Radikaller. *Arşiv*. 2004(13):120.
196. Stocks J, Offerman EL, Modell CB, Dormandy TL. The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease. *Br J Haematol*. 1972;23(6):713-724.
197. Dizdaroglu M, Karakaya AE. *Advances in DNA damage and repair*. Newyork: Kluwer Academic/Plenium Publishers; 1999.
198. Özkan A, K Fk. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidan Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*. 2004;14:52-60.
199. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*. 1994;344(8924):721-724.
200. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004;37(4):277-285.
201. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-1111.
202. Yalçın AS, Kılınç A, Cöbek B. Evaluation of a simple colorimetric analysis for urinary malondialdehyde determination. *Pathology and Laboratory Medicine International*. 2010;1:23-26.
203. NW T. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1995.
204. Baltacıoğlu E, Akalin FA, Alver A, Balaban F, Unsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2006;33(6):385-392.

205. Kusano C, Ferrari B. Total Antioxidant Capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies, 2008.
206. Akbayram S, Doğan M, Akgün C, Mukul Y, Peker E, Bay A, Caksen H, Oner AF. The association of oxidant status and antioxidant capacity in children with acute and chronic ITP. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(4):277-281.
207. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(3):R431-444.
208. Silness J, Loe H. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II. CORRELATION BETWEEN ORAL HYGIENE AND PERIODONTAL CONDITON. *Acta Odontol Scand*. 1964;22:121-135.
209. Loe H, Silness J. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY. *Acta Odontol Scand*. 1963;21:533-551.
210. Shulman JD, Maupome G, Clark DC, Levy SM. Perceptions of desirable tooth color among parents, dentists and children. *J Am Dent Assoc*. 2004;135(5):595-604; quiz 654-595.
211. Türkiye Diyabet Vakfı, Sağlık Bakanlığı'nın himayelerinde, WHO ve IDF'in desteği ile, Türkiye'deki ilgili sivil toplum kuruluşlarının işbirliğini sağlayarak Diyabet 2020 Vizyon ve Hedefler projesi, 2010-2020 Ulusal Diyabet Stratejisi Sonuç Dökümanı 2009-2010:1-110.
212. 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;92(2):205-215.
213. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J Periodontol*. 2005;76(12):2187-2193.
214. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-1053.
215. İlhan D, Oktay I, Nur B, Fisekcioğlu E, Lim S, Lepkowski JM, Ismail AI. Percentage and severity of periodontal diseases in Turkish adults aged 35+ years, 2009-10. *J Public Health Dent*. 2017;77(4):325-333.
216. Ruiz DR, Romito GA, Dib SA. Periodontal disease in gestational and type 1 diabetes mellitus pregnant women. *Oral Dis*. 2011;17(5):515-521.
217. 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;45(8):920-931.
218. Abariga SA, Whitcomb BW. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):344.
219. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes*. 2015;6(8):1065-1072.
220. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context*. 2015;4:212282.
221. Jovanovic L, Peterson CM. Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting. *Diabetes*. 1985;34 Suppl 2:21-23.
222. Horton AL, Boggess KA, Moss KL, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease, oxidative stress, and risk for preeclampsia. *J Periodontol*. 2010;81(2):199-204.

223. Ozkavaf A, Aras H, Huri CB, Mottaghian-Dini F, Tözüm TF, Etikan I, Yamalik N, Caglayan F. Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status. *J Oral Sci.* 2000;42(4):231-238.
224. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. *Periodontol 2000.* 2004;34:109-119.
225. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, Sun X, Mao Y, He B, Hou Y, Zhou Y, Zhou Q, Ma J, Huang S. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(6):608-622.
226. Khalili J, Biloklytska HF. Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Dis.* 2008;14(8):754-760.
227. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol.* 2002;29(3):189-194.
228. Buduneli N, Kardeşler L, Işık H, Willis CS, 3rd, Hawkins SI, Kinane DF, Scott DA. Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity. *J Clin Periodontol.* 2006;33(3):159-164.
229. Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick AZ. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radic Biol Med.* 2002;32(3):268-277.
230. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):406-416.
231. Kühle AM, Wacker J. Sociodemographic Differences in Health Awareness and Oral Health in Pregnant Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(8):834-843.
232. Schwendicke F, Dörfer CE, Schlattmann P, Foster Page L, Thomson WM, Paris S. Socioeconomic inequality and caries: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* 2015;94(1):10-18.
233. Costa SM, Martins CC, Pinto MQC, Vasconcelos M, Abreu M. Socioeconomic Factors and Caries in People between 19 and 60 Years of Age: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(8).
234. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Yu L, Dong L, Li J, Shao P, Zhang C. Gestational diabetes mellitus in women of single gravidity in Tianjin City, China. *Diabetes Care.* 2002;25(5):847-851.
235. Keshavarz M, Cheung NW, Babaee GR, Moghadam HK, Ajami ME, Shariati M. Gestational diabetes in Iran: incidence, risk factors and pregnancy outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69(3):279-286.
236. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int.* 2016;47(3):193-204.
237. Ha JE, Jun JK, Ko HJ, Paik DI, Bae KH. Association between periodontitis and preeclampsia in never-smokers: a prospective study. *J Clin Periodontol.* 2014;41(9):869-874.
238. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontol 2000.* 2007;43:267-277.
239. Canakci V, Yildirim A, Canakci CF, Eltas A, Cicek Y, Canakci H. Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. *J Periodontol.* 2007;78(8):1602-1611.
240. 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;89(9):1052-1060.
241. 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;72:87-91.
 242. 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;84(6):725-731.
 243. 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;45(2):167-187.
 244. 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;297(1):71-76.
 245. 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;25(2):130-139.
 246. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, Tenenbaum HC. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontology 2000*. 2020;84(1):45-68.
 247. Allen EM, Matthews JB, DJ OH, Griffiths HR, Chapple IL. Oxidative and inflammatory status in Type 2 diabetes patients with periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2011;38(10):894-901.
 248. Zambon M, Mandò C, Lissoni A, Anelli GM, Novielli C, Cardellicchio M, Leone R, Monari MN, Massari M, Cetin I, Abati S. Inflammatory and Oxidative Responses in Pregnancies With Obesity and Periodontal Disease. *Reprod Sci*. 2018;25(10):1474-1484.
 249. Pan HZ, Zhang L, Guo MY, Sui H, Li H, Wu WH, Qu NQ, Liang MH, Chang D. The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*. 2010;47 Suppl 1:71-76.
 250. Chapple ILC, Brock G, Eftimiadi C, Matthews JB. Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. *Molecular pathology : MP*. 2002;55(6):367-373.
 251. Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Müller-Kern M, Liu S, Liu Z, Rausch-Fan X. Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Status in Saliva of Periodontitis Patients in Relation to Bacterial Load. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5:97.
 252. Usluoğullari B, Usluoğullari CA, Balkan F, Orkmez M. Role of serum levels of irisin and oxidative stress markers in pregnant women with and without gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(5):405-407.
 253. Sudharshana Murthy KA, Bhandiwada A, Chandan SL, Gowda SL, Sindhusree G. Evaluation of Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Gestational Diabetes Mellitus and Their Correlation with Pregnancy Outcome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(1):79-84.
 254. Zamani-Ahari U, Zamani-Ahari S, Fardi-Azar Z, Falsafi P, Ghanizadeh M. Comparison of Total Antioxidant Capacity of Saliva in Women with Gestational diabetes mellitus and Non-diabetic Pregnant Women. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(11):e1282-e1286.
 255. Zyguła A, Kosinski P, Zwierzchowska A, Sochacka M, Wroczynski P, Makarewicz-Wujec M, Pietrzak B, Wielgos M, Rzentala M, Giebultowicz J. Oxidative stress

- markers in saliva and plasma differ between diet-controlled and insulin-controlled gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;148:72-80.
256. Shang M, Dong X, Hou L. Correlation of adipokines and markers of oxidative stress in women with gestational diabetes mellitus and their newborns. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(4):637-646.
257. Ahmadi-Motamayel F, Fathi S, Goodarzi MT, Borzouei S, Poorolajal J, Barakian Y. Comparison of Salivary Antioxidants and Oxidative Stress Status in Gestational Diabetes Mellitus and Healthy Pregnant Women. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020.
258. Akalin FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007;34(7):558-565.
259. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, Akalın FA. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease? *J Periodontol.* 2014;85(10):1432-1441.

HAM VERİLER

		Kontrol		GDM Grubu		p
		Grubu				
Yaş		29,33±6,17		33,16±5,16		0,066*
Boy		162,29±6,22		159,74±8,94		0,038*
Kilo		76,71±14,76		84,19±17,32		0,004*
VKI		29,09±5,44		32,43±5,62		0,0001*
Eğitim Düzeyi	Okur-Yazar	3	3,75%	3	3,75%	0,545+
	İlköğretim	32	40,00%	41	51,25%	
	Lise	18	22,50%	15	18,75%	
	Üniversite	27	33,75%	21	26,25%	
Gelir Düzeyi	<1500TL	1	1,25%	11	13,75%	0,006+
	1500-3000TL	49	61,25%	50	62,50%	
	3000-6000TL	18	22,50%	15	18,75%	
	>6000TL	12	15,00%	4	5,00%	
Meslek	Ev Hanımı	63	78,75%	62	77,50%	0,096+
	Beyaz Yaka	14	17,50%	8	10,00%	
	Mavi Yaka	2	2,50%	3	3,75%	
	Serbest Meslek	1	1,25%	7	8,75%	
Sağlık Güvencesi	Yok	4	5,00%	4	5,00%	1+
	Var	76	95,00%	76	95,00%	
Çocuk Sayısı	Ort±SS	0,8±0,93		1,29±1,08		0,004‡
	Median (IQR)	0,5 (0-1,75)		1 (0-2)		
Önceki Gebelikte	Gebelik Yok	42	52,50%	24	30,00%	0,0001+
	Yok	37	46,25%	37	46,25%	
GDM Öyküsü	Var	1	1,25%	19	23,75%	0,044‡
	Ort±SS	2,40±1,46		2,88±1,72		
Hamilelik	Median (IQR)	2 (1-3)		3 (1,25-4)		0,091+
	Gebelik Yok	31	38,75%	19	23,75%	
Bundan Önceki	Düşük Yok	22	27,50%	32	40,00%	0,019+
	Düşük Var	27	33,75%	29	36,25%	
Bundan Önceki	Gebelik Yok	39	48,75%	22	27,50%	0,024+
	Sezeryan Yok	17	21,25%	21	26,25%	
Sezeryan Var mı?	Sezeryan Var	24	30,00%	37	46,25%	
Varsa-Önceki	Doğum Yok	42	52,50%	25	31,25%	
Bebek/Bebeklerin	2500-4000 gr Normal	30	37,50%	44	55,00%	
Doğum Ağırlığı	<2500 gr >4000 gr Anormal	8	10,00%	11	13,75%	

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki Kare Testi

		Kontrol Grubu		GDM Grubu		p
Kaç Haftalık Hamile Olduğu	Ort±SS	28,17±4,77		28,96±2,5		0,193*
Gebelik Sırasında Aldığı	Ort±SS	7,97±4,9		8,6±5,89		
Toplam Kilo	Median (IQR)	7 (5-10)		7,5 (5-10)		0,685‡
	Yok	58	72,50%	30	37,50%	
Diyetle Regülasyon	Var	22	27,50%	50	62,50%	0,0001+
	Yok	80	100,00%	76	95,00%	
İnsülinle Regülasyon	Var	0	0,00%	4	5,00%	0,043+
	Yok	76	95,00%	62	77,50%	
Polihidroamniyoz	Var	4	5,00%	18	22,50%	0,001+
Doğum Haftası	Ort±SS	37,16±3,26		37,53±2,06		0,405*
	Normal	32	43,84%	14	19,18%	
Doğum Şekli	Sezeryan	41	56,16%	59	80,82%	0,001+
Doğumda Bebek Kilosu	Ort±SS	3071,15±790,003		3214,66±755,11		0,264*
Yenidoğan Yoğunbakım	Yok	48	65,75%	47	65,28%	
İhtiyacı	Var	25	34,25%	25	34,72%	0,952+
	Yok	78	97,50%	75	93,75%	
Sistemik Hastalıklar	Var	2	2,50%	5	6,25%	0,246+
	Yok	79	98,75%	78	97,50%	
Sistemik İlaç Kullanımı	Var	1	1,25%	2	2,50%	0,561+
	Sigara Yok	70	87,50%	55	68,75%	
	Bırakmış	6	7,50%	15	18,75%	
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	4	5,00%	10	12,50%	0,016+
Toplam Sigara	Ort±SS	0,79±1,71		1,23±2,25		
Tüketimi(Günde/Adet)	Median (IQR)	0 (0-2)		0 (0-1,94)		0,608‡

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki Kare Testi

		Kontrol Grubu		GDM Grubu		p
	Yok	31	38,75%	6	7,50%	
	Günde 2 Kez	26	32,50%	24	30,00%	
Diş Fırçalama	Düzensiz	23	28,75%	50	62,50%	0,0001+
	Yok	65	81,25%	65	81,25%	
	Kürdan	2	2,50%	7	8,75%	
	Diş İpi	13	16,25%	7	8,75%	
Arayüz Temizlik Ajanı	Arayüz Fırçası	0	0,00%	1	1,25%	0,134+
	Yok	51	63,75%	65	81,25%	
Arayüz Temizlik Ajanı	Düzensiz	23	28,75%	12	15,00%	
Kullanım Sıklığı	Günde 1 Kez	6	7,50%	3	3,75%	0,046+
DÖH Dişetinde	Yok	31	38,75%	25	31,25%	
Kızarıklık/Kanama/Bü	Kızarıklık/ŞÖ Yok	39	48,75%	27	33,75%	
yüme	Kızarıklık/ŞÖ Var	10	12,50%	28	35,00%	0,033+
	Yok	23	28,75%	22	27,50%	
DÖH Müdahale	Müdahale Yok	48	60,00%	40	50,00%	
Gerekliliği	Müdahale Var	9	11,25%	18	22,50%	0,153+

	Hiç	17	21,25%	4	5,00%	
Diş Hekimine Gitme Sıklığı	Ağrılı Durumlarda	49	61,25%	60	75,00%	
	Belirli Aralıklarla	14	17,50%	16	20,00%	0,01+
En Son Ne Zaman Diştaşı Temizliği Yaptırdınız	Hiç Yapılmadı	38	47,50%	37	46,25%	
	<2 Yıl	21	26,25%	22	27,50%	
	>2 Yıl	21	26,25%	21	26,25%	0,982+
Kaybedilen Diş Sayısı	Ort±SS	1,33±1,66		2,36±2,56		
	Median (IQR)	1 (0-2)		2 (0-3)		0,007‡
Kayıp Sebebi	Yok	44	55,00%	22	27,50%	
	Periodontal	4	5,00%	1	1,25%	
	Karyojenik	31	38,75%	57	71,25%	
	Travma	1	1,25%	0	0,00%	
	Diğer	73	91,25%	52	65,00%	0,0001+
Parafonksiyonel Alışkanlıklar	Yok	3	3,75%	16	20,00%	
	Diş Gıcırdatma	4	5,00%	8	10,00%	
	Tırnak Yeme	0	0,00%	4	5,00%	
	Diğer	44	55,00%	22	27,50%	0,0001+
	Sağlıklı	9	11,25%	2	2,50%	
	LG	20	25,00%	8	10,00%	
	GG	34	42,50%	38	47,50%	
	Stage 1	13	16,25%	23	28,75%	
Tehşis	Stage 2	4	5,00%	9	11,25%	0,006+

‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

		Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
PI	Ort±SS	0,63±0,32	0,82±0,23	
	Median (IQR)	0,66 (0,37-0,96)	0,92 (0,7-1)	0,001
GI	Ort±SS	0,78±0,49	1,1±0,51	
	Median (IQR)	0,77 (0,29-1,2)	1,15 (0,72-1,43)	0,0001
SCD	Ort±SS	2,07±0,32	2,42±0,38	
	Median (IQR)	2,03 (1,77-2,26)	2,47 (2,15-2,67)	0,0001
SK	Ort±SS	0,42±0,26	0,62±0,27	
	Median (IQR)	0,42 (0,21-0,59)	0,65 (0,42-0,89)	0,0001
KAD	Ort±SS	-0,96±0,31	-0,64±0,37	
	Median (IQR)	-0,99 (-1,24--0,77)	-0,61 (-0,92--0,38)	0,0001
DMFT	Ort±SS	6,46±3,97	6,83±3,34	
	Median (IQR)	7 (3-9)	6 (4-9)	0,985

‡Mann Whitney U testi

Serum		Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
TAS U/ml	Ort±SS	22,86±25,73	11,38±17,56	
	Median (IQR)	8,67 (5,96-32,42)	4,16 (2,13-9,81)	0,0001
TOS U/ml	Ort±SS	71,82±80,62	41,42±54,9	
	Median (IQR)	29,05 (21,38-102,23)	18,84 (14,64-32,62)	0,0001

	Ort±SS	0,314±0,094	0,245±0,215	
TAS/TOS	Median (IQR)	0,30 (0,27-0,34)	0,21 (0,14-0,3)	0,0001

‡Mann Whitney U testi

Tükürük		Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
	Ort±SS	18,35±8,92	6,86±7,88	
TAS U/ml	Median (IQR)	17 (13,09-20,74)	4,06 (2,99-5,53)	0,0001
	Ort±SS	61,56±34,39	52,43±24,63	
TOS U/ml	Median (IQR)	56,52 (40,4-69,15)	52,56 (39,5-57,84)	0,041
	Ort±SS	0,315±0,076	0,128±0,123	
TAS/TOS	Median (IQR)	0,300 (0,28-0,35)	0,08 (0,07-0,1)	0,0001

‡Mann Whitney U testi

DOS		Kontrol Grubu	GDM Grubu	p‡
	Ort±SS	2,21±1,59	1,04±0,97	
TAS U/ml	Median (IQR)	2 (0,73-2,95)	0,55 (0,35-1,69)	0,0001
	Ort±SS	4,94±2,4	12,32±17,17	
TOS U/ml	Median (IQR)	4,48 (3,1-6,02)	9,11 (6,96-11,7)	0,0001
	Ort±SS	0,513±0,428	0,128±0,167	
TAS/TOS	Median (IQR)	0,41 (0,21-0,68)	0,08 (0,04-0,17)	0,0001

‡Mann Whitney U testi

		GDM Grubu
GDM Tanısı Aldığı Gebelik Haftası	Ort±SS	25,99±2,99
	Median (IQR)	26 (24-28)

Serum		Kontrol Grubu			GDM Grubu		
		TAS	TOS	TAS/TOS	TAS	TOS	TAS/TOS
Yaş	r	-0,058	-0,064	0,014	-0,310	-0,267	0,011
	p	0,610	0,575	0,899	0,005	0,017	0,920
VKI	r	-0,216	-0,209	0,021	-0,144	-0,134	-0,160
	p	0,056	0,065	0,857	0,203	0,236	0,157
Gebelik Sırasında Aldığı Toplam Kilo	r	0,065	0,068	0,029	0,162	0,140	0,009
	p	0,569	0,549	0,800	0,152	0,215	0,936
PI	r	0,142	0,146	0,04	-0,075	-0,068	-0,197
	p	0,211	0,198	0,725	0,508	0,55	0,081
GI	r	0,108	0,105	-0,017	-0,082	-0,089	-0,064
	p	0,344	0,357	0,879	0,467	0,432	0,573
SCD	r	0,223	0,232	0,068	-0,101	-0,125	0,032
	p	0,048	0,039	0,554	0,373	0,267	0,781
SK	r	0,08	0,082	0,014	-0,13	-0,130	-0,138
	p	0,485	0,474	0,904	0,251	0,251	0,224
KAD	r	0,211	0,22	0,059	-0,116	-0,141	0,049

	p	0,062	0,051	0,603	0,307	0,214	0,665
	r	0,235	0,211	0,144	-0,084	-0,100	0,171
DMFT	p	0,037	0,063	0,207	0,457	0,379	0,129

Pearson Korelasyon testi

Tükürük		Kontrol Grubu			GDM Grubu		
		TAS	TOS	TAS/TOS	TAS	TOS	TAS/TOS
	r	-0,063	-0,047	-0,042	-0,153	0,133	-0,223
Yaş	p	0,578	0,677	0,712	0,181	0,246	0,053
	r	0,046	0,062	-0,092	0,047	0,027	-0,012
VKI	p	0,685	0,583	0,415	0,682	0,817	0,916
Gebelik Sırasında	r	0,361	0,336	-0,023	0,174	-0,114	0,240
Aldığı Toplam Kilo	p	0,001	0,002	0,840	0,128	0,319	0,037
	r	0,205	0,066	0,159	-0,045	-0,334	-0,011
PI	p	0,068	0,562	0,158	0,697	0,003	0,923
	r	0,206	0,094	0,110	-0,08	-0,193	-0,033
GI	p	0,066	0,409	0,331	0,488	0,091	0,777
	r	0,044	0,045	-0,012	-0,123	-0,120	-0,136
SCD	p	0,696	0,690	0,918	0,284	0,295	0,242
	r	0,292	0,221	0,030	-0,143	-0,215	-0,132
SK	p	0,009	0,049	0,794	0,212	0,059	0,255
	r	0,059	0,075	-0,054	-0,104	-0,120	-0,103
KAD	p	0,601	0,511	0,635	0,363	0,296	0,378
	r	0,165	0,123	-0,028	-0,016	0,018	-0,016
DMFT	p	0,143	0,275	0,806	0,887	0,878	0,888

Pearson Korelasyon testi

DOS		Kontrol Grubu			GDM Grubu		
		TAS	TOS	TAS/TOS	TAS	TOS	TAS/TOS
	r	-0,181	0,072	-0,197	0,120	-0,003	-0,044
Yaş	p	0,108	0,528	0,079	0,288	0,980	0,700
	r	-0,065	-0,054	-0,070	-0,213	-0,161	-0,140
VKI	p	0,569	0,631	0,538	0,058	0,154	0,215
Gebelik Sırasında	r	0,001	-0,077	-0,019	-0,014	-0,003	-0,143
Aldığı Toplam Kilo	p	0,991	0,498	0,869	0,905	0,976	0,205
	r	-0,101	-0,025	-0,056	-0,224	-0,142	-0,099
PI	p	0,375	0,825	0,620	0,046	0,209	0,381
	r	-0,159	0,019	-0,145	-0,172	-0,02	-0,074
GI	p	0,159	0,865	0,199	0,127	0,857	0,515
	r	-0,004	0,028	-0,051	-0,147	0,067	0,136
SCD	p	0,971	0,805	0,654	0,193	0,556	0,230
SK	r	-0,053	0,095	-0,034	-0,319	0,134	-0,213

	p	0,641	0,404	0,767	0,004	0,236	0,057
	r	0,009	0,045	-0,038	-0,118	0,026	0,144
KAD	p	0,94	0,695	0,735	0,299	0,817	0,202
	r	0,088	-0,200	0,090	-0,104	-0,015	0,021
DMFT	p	0,436	0,075	0,427	0,358	0,898	0,850

Pearson Korelasyon testi

	Teşhis	Serum	TAS	TOS	TAS/TOS
Kontrol Grubu	Sağlıklı n:9	Ort±SS	11,36±7,94	36,94±24,54	0,303±0,045
		Median (IQR)	8,39 (5,79-18,14)	29,44 (18,45-56,58)	0,305 (0,26-0,33)
		Ort±SS	26,28±30,1	82,83±93,36	0,297±0,055
	LG n:20	Median (IQR)	9,46 (5,1-64,19)	29,72 (18,88-198,23)	0,297 (0,26-0,33)
		Ort±SS	21,14±24,41	66,98±79,82	0,327±0,13
	GG n:33	Median (IQR)	8,55 (6,04-26,96)	26,85 (22,04-75,9)	0,3 (0,28-0,34)
	Stage 1 n:13	Ort±SS	24,9±26,12	78,06±79,19	0,302±0,061
		Median (IQR)	11,69 (5,85-43,56)	33,09 (21,55-119,16)	0,304 (0,25-0,34)
	Stage 2 n:4	Ort±SS	39,27±36,5	114,97±108,6	0,355±0,043
		Median (IQR)	37,34 (7,33-73,14)	110,45 (21,03-213,45)	0,338 (0,33-0,4)
		p†	0,781	0,931	0,294
	Sağlıklı n:2	Ort±SS	13,25±14,72	45,49±62,22	1,085±1,16
		Median (IQR)	13,25 (2,13-17,91)	45,49 (1,12-67,28)	1,085 (0,2-1,6)
		Ort±SS	11,42±18,05	38,7±47,97	0,203±0,125
	LG n:8	Median (IQR)	2,91 (1,79-20,67)	16,04 (13,34-54,35)	0,202 (0,11-0,31)
		Ort±SS	11,45±15,18	42,25±47,97	0,231±0,084
	GG n:38	Median (IQR)	4,82 (2,37-17,33)	20,94 (15,86-65,98)	0,243 (0,15-0,29)
	Stage 1 n:23	Ort±SS	14,13±23,9	50,67±75,29	0,206±0,105
		Median (IQR)	3,41 (1,71-14,79)	18,44 (14,31-46,78)	0,203 (0,13-0,31)
	Stage 2 n:9	Ort±SS	3,6±2,46	15,79±6,1	0,252±0,166
		Median (IQR)	3,07 (1,95-4,49)	15,17 (10,02-21,16)	0,198 (0,14-0,41)
GDM Grubu		p†	0,331	0,233	0,465

†Kruskal Wallis Testi

	Teşhis	Tükürük	TAS	TOS	TAS/TOS
Kontrol Grubu	Sağlıklı n:9	Ort±SS	14,31±3,08	50,02±13,29	0,293±0,058
		Median (IQR)	14,47 (12,55-16,31)	46,01 (37,72-62,28)	0,29 (0,25-0,33)
		Ort±SS	15,29±5,89	53,43±31,93	0,318±0,09
	LG n:20	Median (IQR)	16,27 (11,06-20,51)	39,83 (31,17-70,01)	0,301 (0,27-0,38)
		Ort±SS	20,62±10,19	70,23±38,74	0,303±0,053
	GG n:33	Median (IQR)	18,41 (14,76-22,48)	60,3 (49,24-72,45)	0,297 (0,28-0,34)
	Stage 1 n:13	Ort±SS	20,29±10,99	62,35±37,29	0,348±0,098
		Median (IQR)	17,92 (13,77-22,12)	60,89 (35,9-68,08)	0,312 (0,29-0,39)
	Stage 2	Ort±SS	17,12±6,25	51,92±17,83	0,342±0,11

	n:4	Median (IQR)	15,76 (12,12-23,47)	51,49 (35,01-69,26)	0,321 (0,25-0,46)
		p†	0,091	0,218	0,478
	Sağlıklı	Ort±SS	1,39±.	87,83±99,02	0,078±.
	n:2	Median (IQR)	1,39 (-.)	87,83 (13,36-118,56)	0,078 (-.)
		Ort±SS	9,95±12,62	57,21±11,97	0,195±0,199
	LG n:8	Median (IQR)	5,47 (3,02-12,85)	56,88 (53,6-64,57)	0,095 (0,08-0,44)
		Ort±SS	6,16±5,91	52,02±16,42	0,112±0,094
	GG n:38	Median (IQR)	4,25 (3,3-5,66)	52,87 (40,68-58,21)	0,083 (0,07-0,1)
	Stage 1	Ort±SS	6,32±7,63	50,25±31,69	0,115±0,1
	n:23	Median (IQR)	3,63 (2,28-5,19)	51,32 (35,1-56,4)	0,082 (0,07-0,1)
	Stage 2	Ort±SS	8,97±10,9	48,13±12,7	0,175±0,193
GDM	n:9	Median (IQR)	3,96 (2,76-14,4)	48,85 (40,17-58,15)	0,084 (0,07-0,27)
Grubu		p†	0,277	0,405	0,871

†Kruskal Wallis Testi

	Teşhis	DOS	TAS	TOS	TAS/TOS
	Sağlıklı	Ort±SS	2,33±1,36	3,75±1,19	0,681±0,437
	n:9	Median (IQR)	2,5 (1,4-3,27)	3,42 (2,74-4,57)	0,539 (0,38-1,14)
		Ort±SS	2,38±1,84	4,93±1,68	0,494±0,396
	LG n:20	Median (IQR)	2,06 (0,63-4,4)	4,74 (3,52-5,9)	0,385 (0,16-0,83)
		Ort±SS	2,07±1,61	5,46±3,04	0,476±0,49
	GG n:33	Median (IQR)	1,79 (0,67-2,45)	4,6 (2,92-7,67)	0,304 (0,19-0,6)
	Stage 1	Ort±SS	2,29±1,53	4,8±2,08	0,523±0,359
	n:13	Median (IQR)	2,25 (1-2,98)	4,43 (3,3-6,45)	0,49 (0,26-0,69)
	Stage 2	Ort±SS	1,95±1,19	3,59±1,04	0,508±0,257
Kontrol	n:4	Median (IQR)	2,08 (0,78-2,98)	3,55 (2,6-4,6)	0,588 (0,24-0,7)
Grubu		p†	0,922	0,343	0,503
	Sağlıklı	Ort±SS	2,4±0,55	10,55±0,8	0,226±0,035
	n:2	Median (IQR)	2,4 (1,51-2,26)	10,55 (7,48-8,51)	0,226 (0,15-0,36)
		Ort±SS	1,04±0,81	9,08±4,97	0,159±0,15
	LG n:8	Median (IQR)	0,99 (0,37-1,46)	8,93 (4,44-11,81)	0,11 (0,03-0,29)
		Ort±SS	0,97±0,8	12,75±18,15	0,097±0,081
	GG n:38	Median (IQR)	0,69 (0,35-1,53)	9,12 (7,54-12,25)	0,065 (0,04-0,14)
	Stage 1	Ort±SS	1,16±1,24	10,47±4,87	0,121±0,154
	n:23	Median (IQR)	0,55 (0,3-1,9)	8,75 (6,89-13,2)	0,075 (0,04-0,17)
	Stage 2	Ort±SS	0,77±0,94	18,53±35,14	0,227±0,374
GDM	n:9	Median (IQR)	0,39 (0,27-1,07)	7,5 (5,18-9,99)	0,061 (0,03-0,33)
Grubu		p†	0,291	0,669	0,441

†Kruskal Wallis Testi

	Serum	Serum	Serum				DOS	DOS	DOS
Kontrol	TAS	TOS	TAS/	Tükürük	Tükürük	Tükürük	TAS	TOS	TAS/
Grubu	U/ml	U/ml	TOS	TAS U/ml	TOS U/ml	TAS/TOS	U/ml	U/ml	TOS
	r	0,992	0,137	0,074	-0,001	0,055	-0,028	0,065	-0,072
Serum	p								
TAS U/ml		0,0001	0,227	0,518	0,991	0,629	0,807	0,570	0,530
	r	0,992	0,041	0,059	-0,017	0,072	-0,037	0,076	-0,098
Serum	p								
TOS U/ml	0,0001		0,722	0,607	0,88	0,529	0,749	0,507	0,391
	r	0,137	0,041	0,138	0,107	-0,077	0,068	-0,064	0,298
Serum	p								
TAS/TOS	0,227	0,722		0,224	0,346	0,499	0,552	0,577	0,008
	r	0,074	0,059	0,138	0,898	-0,04	0,025	-0,011	0,016
Tükürük	p								
TAS U/ml	0,518	0,607	0,224		0,0001	0,727	0,822	0,926	0,89
	r	-0,001	-0,017	0,107	0,898	-0,404	0,038	-0,013	0,034
Tükürük	p								
TOS U/ml	0,991	0,88	0,346	0,0001		0,0001	0,736	0,91	0,763
	r	0,055	0,072	-0,077	-0,04	-0,404	0,154	-0,011	0,080
Tükürük	p								
TAS/TOS	0,629	0,529	0,499	0,727	0,0001		0,174	0,922	0,483
	r	-0,028	-0,037	0,068	0,025	0,038	0,154	0,152	0,785
DOS TAS	p								0,000
U/ml	0,807	0,749	0,552	0,822	0,736	0,174		0,178	1
	r	0,065	0,076	-0,064	-0,011	-0,013	-0,011	0,152	-0,320
DOS TOS	p								
U/ml	0,57	0,507	0,577	0,926	0,91	0,922	0,178		0,004
	r	-0,072	-0,098	0,298	0,016	0,034	0,080	0,785	-0,32
DOS	p								
TAS/TOS	0,530	0,391	0,008	0,890	0,763	0,483	0,0001	0,004	

			Serum		Tükürük		DOS	DOS	DOS
GDM grubu	Serum	Serum	TAS/	Tükürük	Tükürük	TAS/	TAS	TOS	TAS/
	TAS U/ml	TOS U/ml	TOS	TAS U/ml	TOS U/ml	TOS	U/ml	U/ml	TOS
Serum TAS	r	0,986	0,183	0,050	-0,143	0,151	-0,04	-0,104	-0,02
	p								
U/ml		0,0001	0,104	0,664	0,211	0,192	0,727	0,357	0,860
Serum TOS	r	0,986	0,107	0,027	-0,137	0,119	-0,058	-0,094	-0,057
	p								
U/ml		0,0001	0,346	0,813	0,233	0,306	0,607	0,407	0,618
Serum	r	0,183	0,107	0,183	0,356	0,298	0,151	-0,094	0,176
	p								
TAS/TOS		0,104	0,346	0,109	0,001	0,009	0,181	0,406	0,118
Tükürük	r	0,050	0,027	0,183	0,473	0,903	-0,009	-0,108	0,170
	p								
TAS U/ml		0,664	0,813	0,109	0,0001	0,0001	0,940	0,344	0,137
Tükürük	r	-0,143	-0,137	0,356	0,473	0,107	0,072	-0,067	0,299
	p								
TOS U/ml		0,211	0,233	0,001	0,0001	0,356	0,529	0,562	0,008
Tükürük	r	0,151	0,119	0,298	0,903	0,107	-0,011	-0,095	0,057
	p								
TAS/TOS		0,192	0,306	0,009	0,0001	0,356	0,928	0,415	0,622
DOS TAS	r	-0,04	-0,058	0,151	-0,009	0,072	-0,011	0,112	0,451
	p								
U/ml		0,727	0,607	0,181	0,940	0,529	0,928	0,321	0,001
DOS TOS	r	-0,104	-0,094	-0,094	-0,108	-0,067	-0,095	0,112	-0,189
	p								
U/ml		0,357	0,407	0,406	0,344	0,562	0,415	0,321	0,093
DOS	r	-0,02	-0,057	0,176	0,170	0,299	0,057	0,451	-0,189
	p								
TAS/TOS		0,860	0,618	0,118	0,137	0,008	0,622	0,0001	0,093

Ek-1 Gestasyonel Diyabet Hastaları Tez Araştırması Anket Formu

Dahil Edilme Soruları

Ciddi bir hastalığınız var mı?

Önemli bir ameliyat geçirdiniz mi?

Sürekli kullandığımız 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 gebeliğinde gestasyonel diyabet öyküsü:

O Var

O Yok

Kaçıncı 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 adet

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:

Diş etinde kanama: O Vardı O Yoktu

Diş etinde kızarıklık:	O Vardı	O Yoktu
Diş etinde büyüme (ödem):	O Vardı	O Yoktu
Ağız kokusu:	O Vardı	O Yoktu
Müdahale gerektirecek diş veya diş eti ağrısı:	O Vardı	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	

Ek-2 Gestasyonel Diyabet Hastaları Tez Araştırması Ölçüm Formu

<i>I.Ü DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI</i>	
DOKTORA ARAŞTIRMA FORMU	
Doktora Öğrencisi:	Tez danışmanı:
Hasta Adı-Soyadı:	Grup No:
Ölçüm Tarihi:	Ölçüm No:

Plak İndeksi (Ainamo J& Bay I, 1975)

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

Gingival indeks (Loe ve Silness 1963)

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

Dişeti Kenar Konumu

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

Sondalanabilir Cep Derinliği

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

Sondalamada kanama (Ainamo J& Bay I, 1975)

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

Klinik Ataşman Düzeyi

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

Dişeti boyutu (Seymour 1985)

3	2	2	1	1	1	2	2	3
3	2	2	1	1	1	2	2	3

Dişeti Oluğu Sıvısı Alınan Bölgeler

3	2	1	1	2	3
3	2	1	1	2	3

Plak Örneği Alınan Bölgeler

V	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6
V	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6

DMFT:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Oya	Soyadı	Kaya Şimşek
Doğ.Yeri		Doğ.Tar.	
Email		Uyruğu	T.C

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2010
Lise	Bingöl Anadolu Öğretmen Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2017-halen
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		Yök Dil: 76,25

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	83		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	İyi
Excel	İyi
Power Point	İyi