

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

MENOPOZDA METABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNİN
PERİODONTAL SAĞLIK VE SALYA MİYELOPEROKSİDAZ
DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Esra Sinem KEMER
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU

ISPARTA-2015

KABUL ve ONAY SAYFASI

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına;
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji
Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri
tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.


Adı soyadı : Esra Sinem KEMER
Uzmanlık tez savunma tarihi : 15.05.2015
Tezin adı : Menopozda Metabolik Risk Faktörlerinin Periodontal
Sağlık ve Salya Miyeloperoksidaz Düzeylerine Etkisi

Tez danışmanı: Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÖZGÖZ Akdeniz Üniversitesi

Bu uzmanlık tezi, fakülte yönetim kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri
üyeleri tarafından uygun görülmüş ve fakülte yönetim kurulu kararıyla kabul
edilmiştir.


Prof. Dr. Hakan TÜRKKAHRAMAN
Dekan V.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki açıdan gelişmeye bilgi ve tecrübesiyle büyük katkı sağlayan, tezimin hazırlanması aşamasında her türlü bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, çok değerli hocam Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU'na;

Periodontoloji eğitimim boyunca güler yüzlülüğü ile her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, tez çalışmamda da desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle eğitimime katkı sağlayan bölümümüzün değerli hocaları, Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ ve Prof. Dr. Zuhâl YETKİN AY'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım; Dt. Elif TEKE, Dt. Başak TEMELLİ, Dt. Gözde UYANIK, Dt. Ceren Gökçe, Dt. Bilge KARCI ve Dt. Yağmur YILMAZ'a;

Tezimin farklı aşamalarında bana destek veren değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Süleyman Akif ÇARSANCAKLI, Doç. Dr. Banu KALE KÖROĞLU ve Doç. Dr. Hikmet ORHAN'a;

Tezime başladığım ilk günden itibaren sabır ve anlayış içinde bana her zaman destek veren, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren nişanlım Dr. Dt. Burak DOĞAN'a;

Tüm yaşamım boyunca sevgi, destek ve ilgilerini üzerimde hissettiğim, her zaman maddî ve manevî olarak yanımda olan sevgili annem, kardeşim ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Esra Sinem KEMER

ISPARTA 2015

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY SAYFASI	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodontal Hastalık	3
2.1.1. Periodontal Hastalık Patogenezi	4
2.1.1.1. Periodontal Hastalık Patogenezinde Nötrofillerin Rolü.....	6
2.1.1.1.1. Bakterilerin Öldürülmesinde Oksijen Bağımlı Mekanizmalar.....	8
2.1.2. Periodontal Hastalık, Sistemik Hastalık İlişkisi	14
2.2. Menopoz	18
2.2.1. Menopoz Sistemik Hastalık İlişkisi	20
2.2.2. Menopoz Periodontal Hastalık İlişkisi.....	23
2.3. Salya	25
2.3.1. Salyanın Fonksiyonları	26
2.3.2. Salyanın Koruyucu Rolü.....	28
2.4. Miyeloperoksidaz	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	41
3.2. Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi	42
3.2.1. Plak İndeksi (Pİ)	42
3.2.2. Gingival İndeks (Gİ).....	43
3.2.3. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (DOKİ).....	43
3.2.4. Periodontal Cep Derinliği (CD).....	44
3.2.5. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	44
3.3. Çürük, Kayıp, Dolgulu Dişler İndeksi (DMFT).....	44
3.4. Salya Örneklerinin Alınması	45
3.5. Metabolik Verilerin Değerlendirilmesi	45
3.6. Salya MPO Seviyelerinin Değerlendirilmesi	45

3.7. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	74
ÖZET.....	75
ABSTRACT	76
KAYNAKLAR	77
ÖZGEÇMİŞ.....	105
EKLER.....	106
EK 1. Anket ve Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	106
EK 2. Etik Kurul İzni	113

SİMGELER ve KISALTMALAR

AgP	: Agresif periodontitis
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre nitrojeni
Ca⁺²	: Kalsiyum iyonu
Cu⁺²	: Bakır iyonu
CD	: Periodontal cep derinliği
Cl⁻	: Klor iyonu
CRP	: C reaktif protein
DMFT	: Çürük, kayıp, dolgulu dişler indeksi
DOKİ	: Dişeti oluğu kanama indeksi
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
Fe⁺²	: Demir iyonu
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
Gİ	: Gingival indeks
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipoklorik asit
HRT	: Hormon replasman tedavisi
I	: İyodür
Ig	: İmmüoglobulin
IL	: İnterlökin
İGSÜ	: İleri glikasyon son ürünleri
KAS	: Klinik ataçman seviyesi
KP	: Kronik periodontitis
KVH	: Kardiyovasküler hastalık

LAgP	: Lokalize agresif periodontitis
LF	: Laktoferrin
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LH	: Luteinize edici hormon
LPO	: Lipid peroksidasyonu
LPS	: Lipopolisakkarit
LpPLA₂	: Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A ₂
MetS	: Metabolik sendrom
Mg⁺²	: Magnezyum iyonu
MPO	: Miyeloperoksidaz
MMP	: Matriks metalloproteinaz
Na⁺²	: Sodyum iyonu
NCEP ATP III	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
Ne/Le	: Nötrofil sayısı/Lenfosit sayısı
NF-κB	: Nükleer faktör kappa-B
NO	: Nitrik oksit
O₂	: Oksijen
O₂⁻	: Süperoksit radikali
¹O₂	: Tekli oksijen
OH⁻	: Hidroksil radikali
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
Pİ	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PRP	: Prolinden zengin protein
RANKL	: Nükleer faktör kappa-B reseptör aktivatörü
ROT	: Reaktif oksijen türleri
sIgA	: Salgısal immunoglobulin A
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPO	: Salya peroksidaz

TG	: Trigliserit
TK	: Total kolesterol
TNFα	: Tümör nekroz faktör α
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Menopoz durumuna göre metabolik risk faktörlerinin dağılımı	47
Tablo 2. Menopoz durumuna göre sosyodemografik özellikler.....	48
Tablo 3. Menopoz durumuna göre periodontal ve metabolik verilerin karşılaştırması	49
Tablo 4. Tüm bireylerde metabolik risk faktörü sayısına göre periodontal parametrelerin ve salya MPO seviyelerinin karşılaştırması.....	50
Tablo 5. Menopoz öncesi duruma göre çoklu metabolik risk faktörlerinin varlığı açısından periodontal parametrelerin ve salya MPO seviyelerinin karşılaştırması ...	50
Tablo 6. Menopoz sonrası duruma göre çoklu metabolik risk faktörlerinin varlığı açısından periodontal verilerin ve salya MPO seviyelerinin karşılaştırması	51
Tablo 7. Metabolik risk faktörü sayısına göre, menopoz durumu açısından, periodontal parametrelerin ve salya MPO seviyelerinin karşılaştırması.....	53
Tablo 8. Tüm bireylerde periodontal parametreler, biyokimyasal ve sosyodemografik veriler arasındaki anlamlı korelasyonlar.....	54
Tablo 9. Postmenopozal grupta periodontal parametreler, biyokimyasal veriler ve sosyodemografik veriler arasındaki anlamlı korelasyonlar.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Periodontal hastalıkta rol alan risk faktörleri ve ilişkileri	6
Şekil 2. NADPH-oksidaz (Heksoz monofosfat) şantının şematik diyagramı.....	9
Şekil 3. Bakteri ve ürünlerinin, nötrofil ROT üretimindeki rolleri.....	12

1. GİRİŞ

Periodontitis, mikrobiyal dental plak içerisindeki patojenlere karşı gelişen konak immun yanıtının neticesinde periodontal dokularda yıkımla sonuçlanan kronik enflamatuvar bir hastalıktır (1). Periodontal hastalıkta bakteriler tarafından; endotoksinler, proteazlar ve kemotaktik peptitler gibi ürünler salınır. Bakteriyel ürünler enflamasyon ile birlikte, epitelyal cep tabanında oluşan ülser alanlardan derin dokulara geçiş gösterir (2). Periodontal dokularda kolonize olan bakteri ve virüslere karşı, sistemik dolaşımda ve periferal sistemlerde enflamatuvar ve immün yanıt oluşmaktadır (3). Bu, hücresel ve humoral faktörleri içeren, çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin rol aldığı karmaşık, çift yönlü bir konak-mikrobiyal etkileşiminin ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Konak yanıtını değiştiren çeşitli lokal ve sistemik risk faktörlerinin, periodontal yıkıma katkı sağlayacağı ifade edilmektedir (4). Yapılan çalışmalarda periodontal hastalık şiddeti ile menopoza (5), diyabet (6), hiperlipidemi (7), obezite (8) gibi sistemik risk faktörleri arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir.

Östrojen birçok organının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir hormon olup menopoza bağlı eksikliğin birçok patofizyolojik reaksiyonu tetiklediği ve bir takım semptomlara ve dejeneratif değişikliklere yol açtığı belirtilmektedir. Dolayısıyla östrojen eksikliğinde metabolik problemlerin gelişim riski de artmaktadır (9). Bütün dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında gösterilen kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için risk oluşturabilecek temel komponentlerden birisinin, östrojen eksikliğiyle birlikte değişen lipid metabolizması olduğu düşünülmekle birlikte, direkt olarak obezite, insülin direnci ve fibrinolizisin KVH gelişimini etkileyebileceği ifade edilmektedir (10). Menopozun ayrıca KVH risk faktörlerinden obezite gelişimi (11) ve açlık kan glikozunun artışıyla da (12) ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Menopoz döneminde ağız içinde de bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler, ağızda yanma hissi, ağrı, tat almada bozukluk, ağız kuruluğu ve osteoporoz nedeni ile oluşan alveol kemiği kaybıdır (13,14). Menopozun kemik yıkımının artmasına olan etkilerinden dolayı, periodontal hastalık ve diş kaybının bu süreçten etkilenebileceği söylenebilir (15,16). Postmenopozal kadınlarda hormon

replasman tedavisinin (HRT) diş retansiyonunu arttırdığı (17,18) ve periodontal yıkımı azalttığı (19) gösterilmiştir. Bu etkinin dişeti ve periodontal ligamette lokalize olan östrojen reseptörlerinin varlığından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (20).

Metabolik probleme sahip bireylerde periodontal hastalık şiddetinin arttığıyla ilişkili kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca, periodontal enfeksiyonun belli sistemik hastalıklar için riski arttırdığı veya doğal seyrini değiştirebildiği ifade edilmiştir (4). Yapılan çalışmalarda periodontal enfeksiyon ile KVH (21), diyabet (6), düşük doğum ağırlığı (22), obezite (8) ve hiperlipidemi (7) gibi kronik hastalıklar arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar periodontal hastalık patogeneğinde bu hastalıkların etiyolojik rolü olduğunu hipotez etmektedirler.

Miyeloperoksidaz (MPO), enflamasyonun ilk aşamalarında, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde oynadığı rolle, konak savunmasında oldukça önemli bir etkiye sahip, nötrofil kaynaklı bir enzimdir (23). MPO enzim düzeyinin artması, bölgede primer konak savunmasında önemli rol oynayan nötrofillerin artışı gösterir (24). Diyabet (25) ve hiperlipidemi (26) gibi metabolik hastalıkların nötrofil aktivitesini arttırabileceği ve menopozal durumun MPO düzeylerini etkileyebileceği belirtilmiştir (27). Periodontal yıkım varlığında ise cep içerisindeki polimorfonükleer lökosit (PMNL)'lerde, dişeti dokusunda, salya ve dişeti oluşu sıvısı (DOS)'da, MPO aktivitesinin arttığı saptanmış ve MPO'nun periodontal hastalıkların değerlendirilmesinde bir belirteç olabileceği ileri sürülmektedir (28-30).

Periodontal hastalık, farklı sistemik durumlardan etkilenebilen multifaktöriyel etiopatogeneze sahiptir. Menopozun periodontal hastalık ve diğer sistemik hastalıklar üzerine olan etkisi aşikardır. Menopozla birlikte sistemik sorunların ortaya çıkma olasılığı da artmaktadır. Çalışmamızda, menopoz ve periodontal hastalık ilişkisinde, çoklu metabolik risk faktörü varlığının periodontal duruma ve salyanın koruyucu elemanlarından biri olan MPO düzeylerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıklar, dental plaktaki bakteriler ve bakteriyel ürünlerin neden olduğu, kemik ve bağ dokusu yıkımı ile karakterize kronik, enflamatuvar, enfeksiyöz hastalıklar olarak tanımlanmaktadır (31). Periodontal dokuları etkileyen hastalık ve durumları sınıflandırmaya yönelik, uluslararası düzeyde kabul gören sınıflama, Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999'da yapılan bir çalıştayda kabul edilmiştir (32). Bu sınıflamada periodontal hastalıklar ana 8 gruba ayrılmıştır:

- Gingival hastalıklar
- Kronik periodontitis (KP)
- Agresif periodontitis (AgP)
- Sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis
- Nekrozitan periodontal hastalıklar
- Periodontal apseler
- Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis
- Gelişimsel ve kazanılmış deformiteler ve durumlar

Toplumda yüksek prevalansa sahip olan periodontal hastalıkların en yaygın karşılaşılan şekilleri olarak gingivitis ve periodontitis karşımıza çıkmaktadır (33). Gingivitis terimi dental mikrobiyal plağa bağlı olarak gelişen, diş çevresindeki yumuşak dokuların enflamasyonunu ifade etmektedir. Klinik olarak dişetinde renk, kontur ve yapı bakımından değişiklik meydana gelmekte, DOS artışı ve sondalamada kanama gözlenmektedir (34). Histopatolojik olarak; bazal birleşim epitelinin proliferasyonu apikal ve lateral hücre migrasyonuna neden olmakta, birleşim epiteline komşu kan damarlarında vaskulit, kolajen tipinde değişiklik ile beraber kolajen fibrillerde ileri yıkımlar, fibroblastlarda sitopatolojik değişiklikler, enflamatuvar ve immün hücre infiltrasyonunda artış meydana gelmektedir. Enflamasyonun klinik bir bulgusu olarak dişetinde, pembeden kırmızıya doğru bir

renk değişikliği meydana gelmektedir. Renkteki bu değişiklik vaskularizasyona bağlı olarak gerçekleşmektedir. Sağlıklı formdan enflame dişetine doğru histopatolojik değişikliklere bağlı olarak dişeti daha parlak, gevşek ve yüzey pürüzlülüğü azalmış bir form alır (34).

Periodontitis ise gingivitisin ilerlemesi ile gelişen ve dişi destekleyen periodontal ligament, alveoler kemik ve yumuşak dokulardaki yıkım ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır (35). Klinik olarak periodontitiste, dişetinde enflamasyona ilave olarak ataçman kaybı, alveoler kemik kaybı ve periodontal cep oluşumu görülmektedir. Ayrıca dişeti çekilmesi, dişeti kanaması, artan mobilite ve ileri destek doku kaybına bağlı olarak diş kaybı görülebilmektedir. Periodontitisin histopatolojik karakteristiğinde ise periodontal cep oluşumu, birleşim epitelinin mine-sement sınırından apikale yer değiştirilmesi, cep epiteline komşu alanlarda kolajen fibril kaybı, kemik kaybı, birleşim ve cep epitelinde çok sayıda PMNL varlığı, plazma, lenfosit ve makrofajların varlığı görülmektedir (35).

2.1.1. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalık patogenezi, Page ve Schroeder tarafından histopatolojik olarak 4 aşamada incelenmiştir (36):

1. Başlangıç Lezyonu: Akut enflamatuvar bir cevap olarak nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Plak birikimini takiben 2- 4. gün içinde oluşur. Gingival enflamasyonla ilişkili ilk değişiklikler; vasküler dilatasyon ve kan akışında artıştır. Birleşim epiteli ve gingival oluğa PMNL göçü gözlenir. Perivasküler bağ dokusunda kolajenin bir kısmı kaybolur. Bu alanlarda serum proteinleri ve iltihabi hücreler artmıştır. İzlenen değişiklikler temelde bakteriyel içeriğe bağlı olarak nötrofillerin kemotaktik çekimi ve bakteriyel ürünlerin doğrudan vazodilatör etki göstermesinin yanı sıra, kompleman ve kinin sistemleriyle araşidonik asit metabolizması gibi konak sistemlerinin de aktivasyonuna bağlıdır.

2. Erken Lezyon: Plak birikiminin 4- 7. günü civarında gelişir. Bu aşamada kapiller proliferasyon, retepegler arası kapiller artış ve buna bağlı eritem, sondalamada kanama gözlenebilir. Birleşim epiteli altındaki bağ dokusunda yoğun lenfosit infiltrasyonu dikkati çeker. Bu lenfositlerin yaklaşık %75'ini T hücreleri

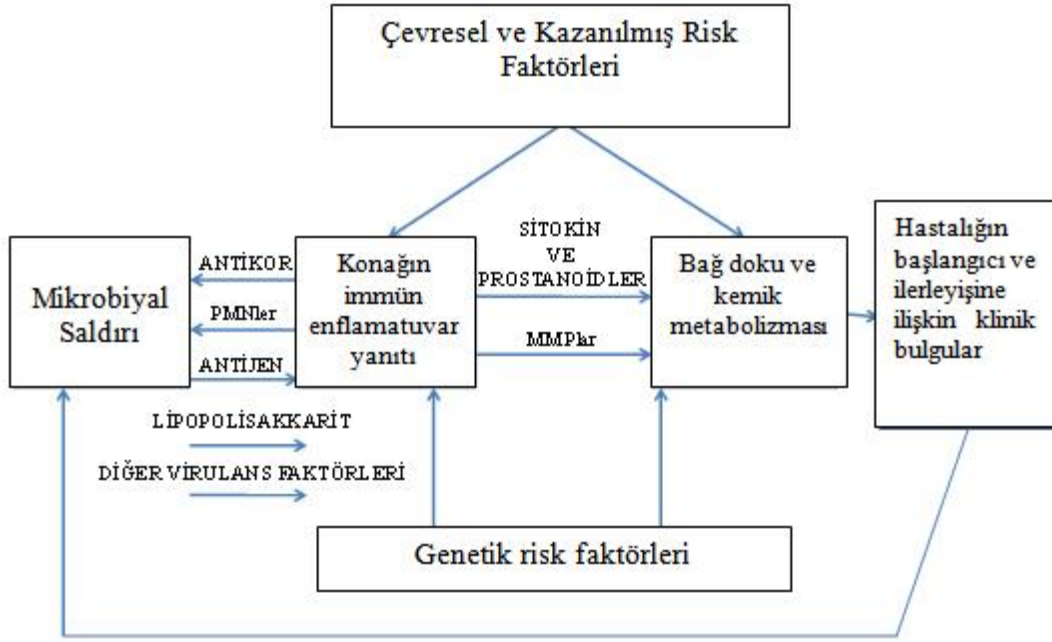
oluşturur. Lenfositlerin dışında nötrofil, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri de görülebilir. Kolajen yıkım miktarı artarak, hücresel infiltrasyon alanında %70'e ulaşır. Fibroblastlarda sitotoksik değişiklikler ve kolajen üretim kapasitesinde düşüş gözlenir. Birleşim epitelinde retepeg formasyonu izlenmeye başlar.

3. Yerleşmiş Lezyon: Plak birikiminin 14. gününden sonra gözlenir. Yoğun plazma hücre infiltrasyonu, yerleşik lezyonun primer karakteristik özelliğidir. Erken lezyonda görülen bağ dokusu kaybı devam etmektedir. Birleşim epiteli proliferer olur, apikale ve laterale doğru hareket eder. Kemik kaybı gözlenmez ancak kolajenaz aktivitesindeki artışa bağlı olarak kolajen yıkımı devam etmektedir. Klinik görüntü orta veya şiddetli düzeyde enflame dişeti şeklindedir. Bu aşamaya kadar oluşan değişiklikler, gingivitis ve periodontitisin patogenezindeki ortak süreci oluşturur.

4. İlerlemiş Lezyon: Yerleşmiş lezyonun alveoler kemiğe ilerlemesiyle karakterize, 'periodontal yıkım fazı' olarak da adlandırılan safhadır. Plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu yoğun olarak devam eder. Periodontal cep oluşumu, cep epitelinde ülserasyonlar, periodontal ligament ve alveoler kemik kaybının gözlemlendiği bu aşama, periodontitis olarak adlandırılır (37,38).

Periodontal hastalıkta bakteriler; bakteriyel endotoksinler, kemotaktik peptitler ve organik asitler gibi ürünler salgılar. Enflamasyon, epitelyal cep tabanında ülserasyonlara ve bu bileşiklerin gingival dokulara geçişine neden olur (2). Böylece konak cevabı daha fazla stimüle olur; matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi konak enzimlerinin aktivasyonu ve interlökin (IL) 1, tümör nekroz faktör α (TNF α), IL6, IL17, prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi proenflamatuvar sitokinlerin salımı artar. Bu olaylar zinciri, sonuçta periodontal dokuların yıkımına neden olur (39).

Periodontal hastalığın ilerleyişinde; konak doku cevabı, çevresel faktörler ve genetik duyarlılık önemli rol oynar (Şekil 1). Bununla ilişkili olarak çeşitli sistemik durum ve hastalıkların konak doku cevabına etki ederek periodontal hastalığa yatkınlığı arttırabileceği, diğer taraftan periodontal enfeksiyonun da bazı sistemik hastalıklar için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (31).



Şekil 1. Periodontal hastalıkta rol alan risk faktörleri ve ilişkileri. The pathogenesis of periodontal diseases (38), Loesche and Grossman (31) ve Borges, Moreira, Filho, de Oliveira, da Silva and Frode (40)'den uyarlanmıştır.

2.1.1.1. Periodontal Hastalık Patogenezinde Nötrofillerin Rolü

Periodontal hastalık gelişiminin ilk aşamasını oluşturan başlangıç lezyonunda, konak cevabının primer mediyatörünün PMNL olduğu gösterilmektedir. Enflamasyon başladıktan hemen sonra, enflamasyon alanı nötrofil ve makrofajlarla istila edilir ve bu hücreler dokuları, enfeksiyon ve toksik ajanlardan temizlerler. Enfeksiyonun ilk birkaç saati içinde savunmanın ilk hattını dokuda hazır bulunan makrofajlar oluştururlar. Bununla beraber sayıları çok fazla değildir. Enflamasyon başladıktan birkaç saat sonra, kandaki nötrofiller bazen dört-beş kat olacak şekilde artarak mm^3 'te 15000-25000'e yükselir. Nötrofiller olgun hücrelerdir, bakteri ve virüslere, dolaşımda bile hücum ederek tahrip edebilirler. Kemik iliğinden serbest kaldıktan sonraki yaşamları normal olarak dolaşımda 4-8 saat, dokularda ise 4-5 gün kadardır. Ağır enfeksiyonlarda, toplam yaşam süresi genellikle birkaç saat kadar kısa olur. Çünkü bu koşullarda granülositler hızla enfekte bölgeye geçerler, istilacı organizmaları sindirirler ve bu işlemler sırasında kendileri de tahrip olurlar (41).

Nötrofiller vücudun en önemli savunma hücreleridir. Bu hücreler diapedez, kemotaksis ve fagositoz gibi özellikleriyle organlara girebilir, mikrobik yapıları yok edebilirler. Nötrofillerin mikroorganizmaların fagositozu sırasında açığa çıkan

ürünleri ve salgılanan enzimleri, kemotaktik ajanlardır. Bu sayede nötrofil ve diğer fagositik hücrelerin göçü hızlanır. Oponinlenmiş bir yapının nötrofiller tarafından tanınması, adezyonu ve fagositozu, membranlarında bulunan çeşitli reseptörlerle sağlanabilir. Nötrofil membran reseptörleri arasında immünoglobulin (Ig) G1 ve IgG3 gibi antikorlara özgü yapılar; C3b, C5 komplemanları gibi kemotaksis ajanları, lökotrienler gibi polipeptid yapılara özgü reseptör çeşitleri sayılabilir. Bunların dışında β -adrenerjik reseptörler, trombositleri aktive edici yapılar, IL1 ve TNF'lere özgü farklı reseptörler de bulunur (42).

Reseptörün uyarılması, hücre içinde belirli enzim sistemlerinin aktive olmasını sağlar ve böylece hücre sel cevap uyarılır. Mikroorganizmaların sindirilmesinde etkili oksidan ve peroksidazlar gibi antioksidan enzimler, nötrofillerin hücre membranlarında ve spesifik granül membranlarında yer alırlar. Nötrofil hücrenin sitoplazmasında çeşitli enzimleri içeren granüller bulunur. Bu yapılar, primer (azurofilik), sekonder (spesifik) granüller ve tersiyer granüller olarak sınıflandırılırlar.

Azurofilik granüllerde bulunan enzimler; asit hidrolaz, lizozim, MPO ve bakteri öldürücü enzimler olarak gruplandırılırlar. Spesifik granüllerde lizozim, apolaktoferrin, kolajenaz, kobalamin bağlayıcı proteinler, C5a komplemanını yıkan enzimler ve plazminojen aktivatörleri bulunur. Tersiyer granüllerde ise; jelatinaz (MMP 9), sitokrom b ve alkalin fosfataz bulunmaktadır (42).

Nötrofiller, içeriğindeki granülleri ile oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız yollar üzerinden antimikrobiyal etkilerini gösterirler. Oksijenden bağımsız mekanizmada etkili birçok antimikrobiyal protein azurofilik granüllerde yer alır. Bunlar; defensinler, katepsin G, elastaz, lizozim ve bakterisidal veya geçirgenliği artırıcı proteinlerdir. Oksijenden bağımsız sistemde, patojenlerin öldürülmesinde fagolizozomda pH ve geçirgenlik değişiklikleri ve lizozomal enzimler kullanılır. Fagozom ve lizozomun birleşimiyle fagolizozom oluşumu ile lizozomal bileşenler salınır. Ayrıca nötrofiller fosfolipazları aktive ederek fosfolipid parçalanmasına neden olup, bakteriyel membran geçirgenliğini bozarak da bakteriyi öldürebilir. Nötrofillerin içerdiği nötral proteaz, kolajenaz ve jelatinaz gibi enzimler elastin ve kolajeni, fagositik vakuol içindeki debrisleri ve bakteriyi parçalar. Bütün bu

bakterisidal mekanizmaların tamamı göz önüne alındığında ise en etkili sistemin oksijen bağımlı mekanizmaları da kullanabilen MPO sistemi olduğu ifade edilmektedir (43).

2.1.1.1.1. Bakterilerin Öldürülmesinde Oksijen Bağımlı Mekanizmalar

Serbest radikaller, bir ya da daha çok eşsiz elektron içeren, serbest bulunabilme kapasitesine sahip bir tür olarak tanımlanmaktadır (44). Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektron taşıyan, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte üretilen oldukça aktif atom veya moleküllerdir. Kararsız olan bu moleküller, çevrelerindeki moleküllerle hemen reaksiyona girme ve bu son yörünge elektronlarını paylaşma eğilimindedirler.

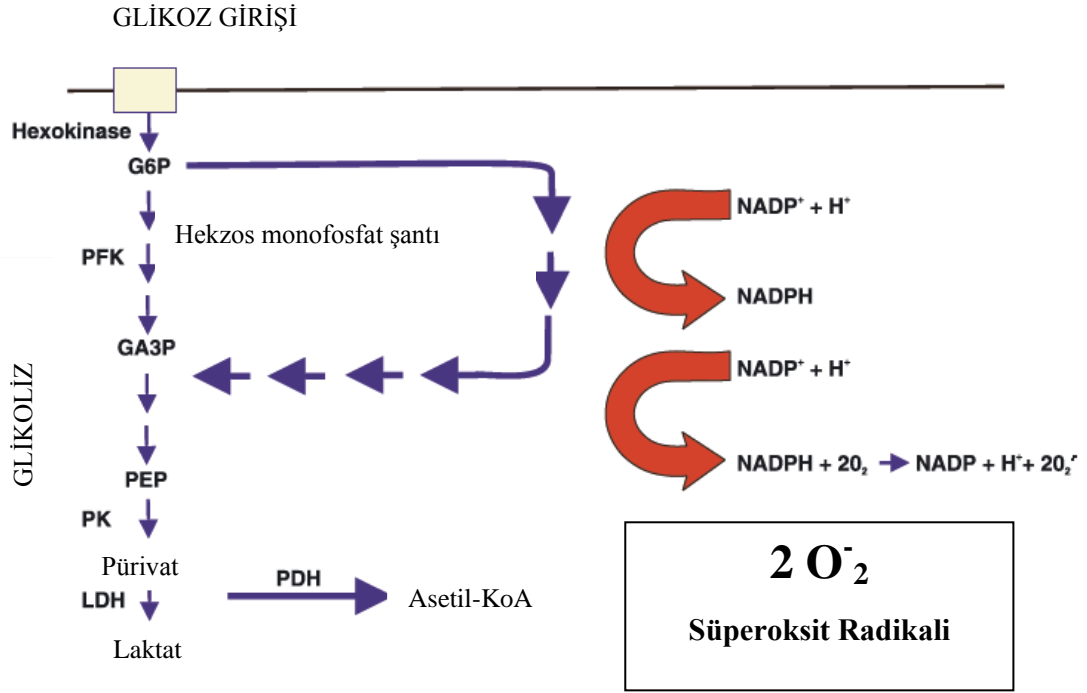
Bütün kimyasal ve biyokimyasal reaksiyonlar, her zaman atomların dış orbitallerindeki elektronlar sayesinde gerçekleşir. Dış orbitallerde paylaşılmamış elektron bulunması, serbest radikallerin reaktivitesini aşırı derecede artırır, dolayısıyla serbest radikaller kimyasal aktifliği yüksek moleküllerdir. İnsan vücudundaki bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip olan O_2 , yapısı gereği radikal olmaya çok uygun olduğu için, serbest radikal denilince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir anlatımla "reaktif oksijen türleri" (ROT) ifade edilmektedir. ROT ve serbest radikaller organizmada normal şartlar altında sürekli oluşmaktadır. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler ve biyolojik sistemlerde en sık elektron transferi ile oluşurlar.

Oksijen (O_2) ve nitrojen molekülleri serbest radikal kaynaklarıdır. O_2 'in kısmi indirgenmesinden, ROT olan hidroksil ($\cdot OH$) radikali ve süperoksit anyonu (O_2^-) oluşmaktadır. Ayrıca tekli oksijen (1O_2) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) molekülleri de radikal olmayan ROT olarak ifade edilirler (45). Oksijen kaynaklı olmayan diğer serbest radikaller ise nitrik oksit ($NO\cdot$), peroksinitrit, lipid peroksidasyonu sırasında oluşan peroksil ve karaciğerdeki karbon tetraklorür metabolizması sırasında oluşan triklormetil radikali (46).

O_2^- , O_2 'in indirgenmesi ile oluşan ilk üründür ve dokularda O_2^- 'in en önemli kaynağı, PMNL fonksiyonları sonucu üretilenidir. Yarılanma süresi uzun, ancak

tepkisi düşük bir radikaldir. O_2^- in yarılanma ömrü hücrelerin farklı yerlerinde bulunan süperoksit dismutaz (SOD) enziminin varlığına bağlıdır (47).

Daha az miktarda olmakla birlikte eozinofil ve lenfositler de antibakteriyel bir ajan olarak O_2^- üretirler. PMNL'lerde O_2^- üretimi membran bağlı azalmış NAD(P)H-oksidadz şantı (veya heksoz monofosfat şantı) yolu ile gerçekleşir (48) (Şekil 2)



Şekil 2. NADPH-oksidadz (Heksoz monofosfat) şantının şematik diyagramı. Chapple and Matthews (24)'den uyarlanmıştır.

O_2^- , OH radikaline göre zayıf reaktif özelliği olan bir moleküldür, yine de biyolojik dokulara zarar verebilir. Hücre hasarına neden olarak, sıvı ortamda spontan bir biçimde H_2O_2 ve 1O_2 radikaline dönüşebilir. O_2^- 'in, osteoklastların kemiğe yakın yüzeylerinde bulunduğu ve kemik matriks yıkımında da görev aldığı gösterilmiştir (49).

O_2^- , H_2O_2 radikali ile reaksiyona girerek daha etkili $\cdot OH$ radikaline de dönüşebilir. $\cdot OH$, bilinen en reaktif radikaldir ve radikallerin radikali olarak da adlandırılır. Bu radikal, deoksiribonükleik asit (DNA) sarmallarında kırılmaya sebep olur, hidroksilasyon için temel oluşturur ve gen mutasyonlarına neden olarak malign transformasyonlara veya hücre ölümlerine yol açar. $\cdot OH$ aynı zamanda klasik serbest radikal reaksiyonunu da stimüle etmek yoluyla doku yıkımında rol oynamaktadır. $\cdot OH$, membran fosfolipidlerine yakın bölgede oluşursa, lipid zincirlerini etkiler ve

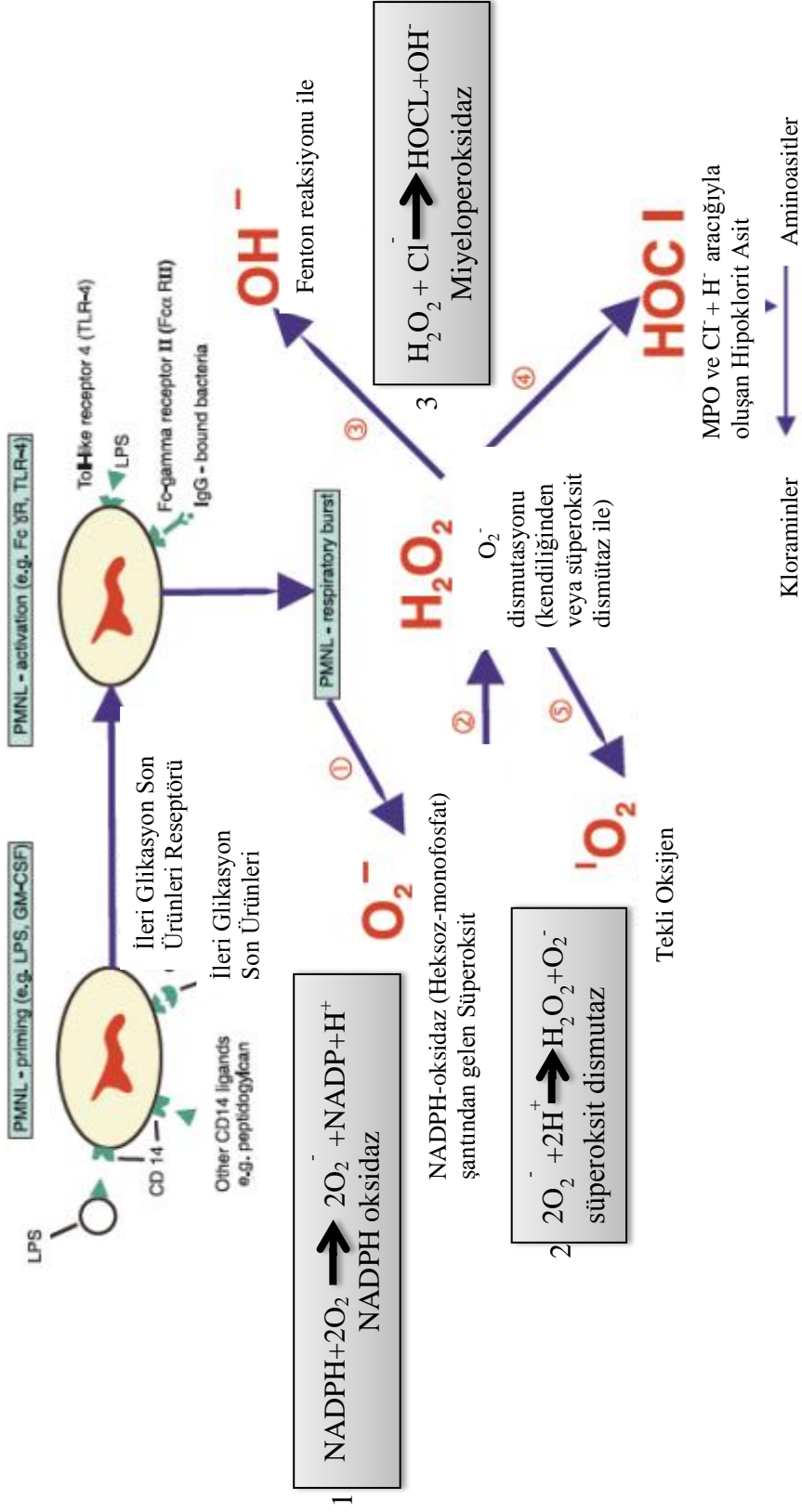
peroksil radikalleri, H_2O_2 ve lipid hidroperoksitleri gibi ara radikaller oluşur. $\cdot OH$, en aktif ve en toksik oksijen radikali olarak üretildiği her yerde birçok molekül ile reaksiyon verir. $\cdot OH$, iyonlaştırıcı radyasyonun (x-ışınları) etkisiyle su moleküllerinin homolitik kırılması sonucunda oluşabildiği gibi H_2O_2 molekülünün metallere ile reaksiyonu sonucunda, eksik indirgenmesi ile de oluşabilmektedir. Biyolojik sistemlerin tanıdığı en reaktif tür olan $\cdot OH$, su dahil ortamda rastladığı her molekül ile tepkimeye girer. Bütün bu tepkimeler, $\cdot OH$ 'in paylaşılmamış elektron içeren dış orbitaline elektron alma ilgisinden kaynaklanır (50).

$\cdot OH$ radikalinin sebep olduğu en önemli hasar, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonudur. $\cdot OH$ radikalinin başlıca hedefi, hücre zarı su içermediğinden dolayı yağ asididir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu zarın yapısını bozabilmekte ve geçirgenliğini artırıp hücre ölümüne sebep olabilmektedir (48).

1O_2 , eşleşmemiş elektron taşımadığı için gerçek bir radikal değildir. O_2 'in yüksek enerji ile uyarılmış formu olup biyolojik sistemlerde fotosentez reaksiyonları sırasında, dış yörüngesindeki bir elektronun enerjisinin değişmesi ve stabilitenin bozulmasıyla oluşur. O_2 'in kinetik olarak uyarılan bu formu, membran lipidleri ile oldukça yüksek reaktivite gösterir ve hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girmesiyle, lipid peroksitlerin oluşumuna yol açabilmektedir (48).

H_2O_2 , O_2 'in enzimatik olarak iki elektron ile indirgenmesiyle ya da $2O_2^-$ radikalinin enzimatik veya nonenzimatik dismutasyonu tepkimeleri sonucu oluşur. Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özellik taşımaz, reaktif bir tür değildir. Güçsüz bir oksidan olmasına rağmen hücre membranlarından kolayca difüze olabildiği için ve ayrıca geçiş metalleriyle fenton reaksiyonuna girdiği için hasar oluşturmada yüksek potansiyele sahiptir. Esasen H_2O_2 'in oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin sebebi demir (Fe^{+2}) ve bakır (Cu^{+2}) gibi metal iyonlarının varlığında $\cdot OH$ radikalinin öncülü olarak davranmasıdır. H_2O_2 , özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan Fe^{+2} ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif formlarını oluşturur. Bu formdaki demir molekülleri çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu (LPO) gibi radikal tepkimeleri başlatabilir. Ayrıca bu radikal birtakım hücre içi olayları da

tetikler, örneğin birçok proenflamatuar sitokinin transkripsiyonundan sorumlu nükleer faktör kappa-B (NF-κB)'nin oksidasyonunda rol oynar. Oksitleyici özelliği nedeniyle biyolojik sistemlerde oluşan H₂O₂'nin derhal ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu görevi hücrelerdeki önemli antioksidan enzimler olan katalaz, glutatyon peroksidaz ve MPO yerine getirir (51) (Şekil 3).



Şekil 3. Bakteri ve ürünlerinin, nötrofil ROT üretimindeki rolleri. Chapple and Matthews (24)'den uyarlanmıştır.

Vücutta üretilen radikaller doğrudan tehlikeli ve zararlı maddeler olarak değerlendirilmemelidir. Bu moleküller vücut için gerekli birçok fonksiyonun gerçekleşmesinde önemli rol oynarlar. O₂'in biyokimyasal tepkimelerde kullanılabilmesi için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur. Mitokondride aerobik solunumda kullanılan O₂'in % 2-5'i bu tür tepkimelerde kullanılmak üzere serbest oksijen radikallerine dönüştürülür. Steroid yapıdaki çok sayıdaki bileşiğin üretimi, eikozanoidler gibi biyolojik aktif moleküllerin sentezi, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, çok sayıda oksidaz ve hidroksilaz enzimlerinin etkileri ve sitotoksik etkilere sahip hücrelerin fonksiyonları için serbest radikal yapımı olmazsa olmaz bir koşuldur (48).

Patolojik olarak birçok malignite, diyabet, ateroskleroz ve nörodejeneratif hastalıkla ilişkili olan serbest radikallerin en zararlı biyolojik etkisi; hücre membranı yağ asitlerine ve lipoproteinlere saldırması ile LPO olarak bilinen bir reaksiyon zincirini başlatarak, membran proteinlerine hasar verip yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olmasıdır (52).

Canlı hücre ve dokular, geçici olarak artmış serbest radikal konsantrasyonlarına maruz kaldıklarında, redoks dengesini yeniden oluşturmaya yönelik birçok mekanizmayı çalıştırır. ROT üretim düzeyleri ile antioksidan kapasite sabit ve dengedeysen, hücre ve dokular stabil durumdadır (52). ROT seviyelerinin stabilitelerindeki devamlılık, ROT üretim düzeyleri ile temizleyici/süpürücü mekanizmaların etkisi arasındaki dengeye dayalıdır.

Organizmaya zarar veren ROT'a karşı vücudun geliştirdiği antioksidan mekanizmalar mevcuttur. PMNL'lerden salınan son derece reaktif, oksijen kaynaklı serbest radikaller normal hücresel yaşamın sürdürülmesinde rol oynarken bir taraftan da önemli doku yıkımına yol açarlar. Normal fizyolojide ROT aktivitesi ve antioksidan savunma kapasitesi arasında bir denge mevcuttur. Ancak ROT üretiminin artması, antioksidan mekanizmanın azalması veya her ikisi birden oluşarak bu dengenin bozulmasıyla, dokularda oksidatif stres oluşturmaktadır. Oluşan oksidatif stres sonucunda, proteinlerde fragmantasyonlar, agregasyonlar, hücre reseptörlerinde ve oksidatif fosforilasyonlarda zararlar, lipidlerin oksidasyonu ile hücre membran fonksiyonlarında bozulmalar, lipid peroksidasyonu, proteinlerin

oksidasyonu, karbonhidrat oksidasyonu ve DNA hasarı gibi zararlar ortaya çıkar. Bütün bu etkilerin sonucunda hücre fonksiyonlarında değişiklikler ve hücre ölümü oluşmaktadır (48).

2.1.2. Periodontal Hastalık, Sistemik Hastalık İlişkisi

Periodontal patogenezi çözülemeye yönelik yakın dönemdeki gelişmeler, periodontitisin ağırlıklı olarak az sayıdaki Gram negatif (-) anaerob mikroorganizmalarla ilişkili olduğunu, hastalığın başlaması ve ilerlemesi için konak yatkınlığının bulunması gerektiğini ortaya koymuştur. Bu noktadan hareketle, konağın periodontitise olan duyarlılığını arttırabilecek birçok sistemik hastalığın periodonsiyuma etkisi gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda sistemik hastalıklı bireylerde periodontal hastalık şiddetinin arttığıyla ilişkili kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca, periodontal enfeksiyonun belli sistemik hastalıklar için riski arttırdığı veya sistemik durumların doğal seyrini değiştirebildiği ifade edilmiştir (4,38).

Yapılan çalışmalarda periodontal enfeksiyon ile KVH (21), diyabet (6), düşük doğum ağırlığı (22), obezite (8), hiperlipidemi (7) ve menopoz (5) gibi diğer kronik hastalıklar arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar periodontal hastalık patogenezinde bu hastalıkların etiyolojik rolü olduğunu hipotez etmektedirler (4).

KVH ve ateroskleroz patolojisinde, ateromatöz lezyon içerisinde enflamatuvar yanıtı yol açan doğal ve kazanılmış immün sistemle ilişkili birçok faktörün rol aldığı kabul edilmektedir. Periodontitis ve ateroskleroz arasındaki bağlantının temelinde, periodontal lezyonla ilişkili bakteriler tarafından başlatılan lokal ya da sistemik enflamatuvar yanıt rol almaktadır ve bu yanıt aterosklerotik lezyonların başlamasına ya da ilerlemesine etki etmektedir (53). Periodontal hastalık, aterosklerogenez ve diğer KVH için risk faktörüdür ve serum veya aterom plağında patojen varlığı, periodontal enfeksiyonla ilişkili olabilmektedir (54). Periodontal mikroorganizmalar aterogenezise 2 yolla neden olabilmektedir. Bunlardan birisi arter duvarına invazyon bir diğeri ise aterogenetik etkisi olan sistemik enflamatuvar belirteçlerin salımı ile gerçekleşmektedir (4). Teorik olarak periodontal hastalıkta rol alan mikroorganizmaların ve/veya ürünlerinin, konak immün yanıtını harekete

geçirmektedir. Böylece T hücre yanıtını başlatması ve/veya arttırmasıyla, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) modifikasyonu, monositlerin maturasyonu ve bölgeye göçünün artması ve Th1 hücre alt grubunun ve lipid alımının artmasıyla, erken aterosklerotik lezyonların başlamasına ve ilerlemesine katkı sağlanabileceği öne sürülmüştür (55).

Periodontal hastalık ve KVH arasındaki epidemiyolojik bağlantı, bu iki durum arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (56). Enflamatuvar yolların bireysel değişkenlik göstermesi nedeniyle periodontitis hastalarında bakteriyemiye karşı gelişen konak cevabının farklı olabileceği öne sürülmektedir. Genetik alt yapının bu ilişkide yer alan potansiyel mekanizmaları etkileyeceği gerçeği de göz ardı edilmemelidir. Bu bilgiler göz önüne alındığında KVH ve periodontal hastalık arası ilişki olasıdır.

Hipertansiyon, yetişkinlerin yaklaşık %30'unu etkileyen oldukça yaygın bir hastalık olup kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (57). Periodontal hastalık ve hipertansiyon arasındaki ilişkide enflamatuvar yollar ve belirteçler, periodontal patojenler ve vasküler duvarla etkileşimi, immün reaktif mekanizmalar, endotelyal disfonksiyon gelişimi, ROT, insülin direnci ve hiperlipidemi gibi farklı metabolik durumlar rol oynayabilmektedir. Diğer taraftan periodontal hastalığın ventriküler hipertrofi (58), santral aortik kan basıncı (59), renal disfonksiyon (57) gibi hipertansiyonla ilişkili organ hasarına katkı sağlayabileceği de ifade edilmektedir.

Hipertansiyon gelişiminin tahmininde kullanılabileceği gösterilen serum C reaktif protein (CRP) seviyelerinin periodontal hastalıklı bireylerde en azından hafif derecede yükselebileceği rapor edilmiştir (60). Periodontitisli bireylerde kontrol grubuna göre serum CRP konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu ve bu farkın ani hipertansiyon riskini arttırması bakımından yeterli olabileceği ortaya konmuştur (61). Periodontitisli bireylerde beyaz kan hücreleri ve fibrinojenle birlikte proenflamatuvar sitokinlerin artması (62), gingival dokudaki renin-anjiyotensin sistemi (63) ve ilişkili gen polimorfizmleri (64), hipertansiyon ve periodontal hastalık arasında rol alabilecek mekanizmalar arasındadır.

Diyabet, periodontal hastalığın prevalans, insidans, şiddet, dağılım ve ilerlemesini arttırdığından periodontitis için bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda artmış proenflamatuvar mediyatör seviyelerinin, periodontal yıkımı şiddetlendirebileceği ve periodontal hastalığa bağlı olarak artan proenflamatuvar mediyatör düzeylerinin diyabetin metabolik kontrolünü kötüye götürebileceği görüşü, bu iki hastalık arasındaki çift yönlü ilişkide, olası mekanizmalardan birini açıklamaktadır. Aynı şiddette periodontal hastalığa sahip bireylerden tip 1 diyabeti bulunanlarda, sağlıklı kontrol grubuna göre DOS IL1 β ve PGE₂ seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş, ayrıca tip 1 diyabetli bireylerin monositlerinin, diyabeti olmayanlara göre daha yüksek oranda TNF α , IL1 β ve PGE₂ sentezlediği rapor edilmiştir (65). Bu sonuçlar doğrultusunda hipergliseminin enflamasyon, oksidatif stres ve apoptozu arttırmak suretiyle periodontal yıkıma katkı sağlayabileceği öne sürülebilir (66).

Diyabetli hastalarda ileri glikasyon son ürünleri (İGSÜ) için reseptör sayısının arttığı gösterilmiştir. Bu, KVH ve böbrek hastalığı gibi diyabetik komplikasyonların gelişimi açısından oldukça önemli bir durumdur (67). Deneysel bir çalışmada *Porphyromonas gingivalis* enfeksiyonu oluşturulduktan sonra diyabetik hayvanlarda İGSÜ için reseptör sayısının arttığı ve çözülebilir reseptörlerle İGSÜ'nün tedavi edilmesinden sonra gingival dokularda IL6 ve TNF α gibi sitokin seviyelerinin azaldığı ve alveoler kemik kaybının dozla ilişkili olarak baskılanabileceği ortaya konmuştur (68). Dolayısıyla diyabeti bulunan periodontal hastalıklı bireylerde İGSÜ'ye bağlı olarak enflamasyonun daha da şiddetlenebileceği ve sonuçta periodontal yıkıma katkı sağlayabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Periodontitis, serumda proenflamatuvar ve protrombotik mediyatör seviyelerini arttırmaktadır. Böylece periodontal mikroflora tarafından tetiklenen lokal enflamatuvar yanıt, insülin direncine yol açabilecek sistemik enflamasyonu uyarmaktadır. Periodontitisli hastaların plazmalarında yüksek oranda bulunan TNF α , insülin sinyallini bozarak insülin direncini arttırmaktadır (69). Yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerde, periodontal tedavinin, CRP, TNF α , IL6 ve diğer sistemik enflamatuvar mediyatörleri azaltıp, adiponektin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (70).

Adipoz doku leptin, rezistin ve adiponektinler gibi immün enflamatuvar olayları düzenleyen hormonları sentezleyen endokrin bir organdır. Adipoz dokunun hücrel ve/veya hümorale immün yanıtta rol alan fagositik hücreler, lenfositler ve bu hücrelerden sentezlenen proenflamatuvar ve antienflamatuvar mediyatörlerle birlikte kemik doku metabolizmasında rol alan hücrelerin aktivasyon yollarını düzenlenmesiyle, periodontal hastalık patogenezine etki edebileceği düşünülmektedir (71).

Lipid metabolizmasındaki bozulmanın şiddetinin artmasıyla, lipoprotein ilişkili enflamatuvar mediyatörlerde (özellikle lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂ (LpPLA₂) olmak üzere) ve serum ve DOS proenflamatuvar sitokin düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (72). Hiperlipidemili ve periodontitisli bireylerde, periodontal tedaviyi takiben serum proenflamatuvar sitokin seviyelerinde azalma görüldüğü rapor edilmiştir (73). Kötü metabolik kontrollü hiperlipidemik bireylerde, periodontal tedaviye ilave olarak statin kullanımının, hiperlipideminin metabolik ve enflamatuvar kontrolü üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği gösterilmiştir (74).

Aşırı kilo ve obezite, insülin direncini arttırarak ve kronik sistemik enflamatuvar durum oluşturarak genel sağlığı etkilemektedir. Ölümün en belirgin nedenleri arasında yer alan diyabet, KVH ve kanser gibi belirli kronik hastalıkların aşırı kilo ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda karaciğer, safra kesesi ve periodontal hastalıkların da obeziteyle ilişki olabileceği literatürde ifade edilmektedir (75). Obez bireylerde plazminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1 seviyelerinin arttığı ve viseral adipoz dokudaki bu artışın, çökelmeyi arttırarak iskemik vasküler hastalığa neden olabileceği ifade edilmektedir (76). Periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre serum PAI-1 seviyelerinin yükseldiği (77,78) ve serum PAI-1 seviyelerinin, periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkide önemli rol alabileceği belirtilmiştir (77).

Yapılan çalışmalarda karaciğer ve böbrek fonksiyon enzimlerinin periodontal hastalıkla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz ve kan üre nitrojeni (BUN)'nin, hücre içi sitoplazmik enzimlerle ilişkili olarak fonksiyon gösterdiği ve birçok çalışmada hastalık aktivitesinde potansiyel bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (79,80). Bu

yüzden bu enzimlerin hücre dışındaki varlığı hücre nekrozu ve doku yıkımıyla ilişkili olabilir. Akut miyokart enfarktüsü, kronik karaciğer hastalığı ve serebrovasküler hastalık veya enfeksiyonlarda doku yıkımı belirteci olarak kullanılabilirler (12). Ayrıca şiddetli periodontitis varlığının, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve AST seviyesinin artmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (81). Yapılan bir başka çalışmada ise lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen periodontitisli ratlarda, serum AST, ALT ve BUN seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu ve LPS ile indüklenen periodontitisin karaciğer ve böbrek gibi farklı organlarda hasara yol açabileceği gösterilmiştir (82). DOS AST ve LDH seviyesinin de periodontal durumla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (79,80).

2.2. Menopoz

Menopoz kelime anlamıyla adetten kesilme demektir ve mensturasyonun kalıcı olarak kesilmesinin bir yıldan uzun sürmesi olarak tanımlanır. Menopozda overyan aktivite kaybına bağlı olarak mensturasyonda kalıcı bir sonlanış söz konusudur. Bu dönem, her kadın için doğal ve fizyolojik olmasına rağmen sonuçları düşünüldüğünde patolojik kabul edilmelidir (83). Menopozdan hemen önceki döneme premenopoz, sonrasına ise postmenopoz denilmektedir. Ancak hem premenopoz hem de postmenopoz dönemini içerisine alan klimakterik terimi de çok kullanılmaktadır. Premenopozal dönem kişiye ve topluma göre değişmekte olup 35-40 yaşlarında başlar ve 55-60 yaşına kadar uzanabilir. Amerika'da premenopozal yaş ortalama 47,5, menopoz yaşı ise 51,3'tür. Günümüzde batılı toplumlarda menopoz yaşı ortalama 50-52 iken, ülkemizde ise menopoz yaşı ortalaması 47-49 civarındadır (84). Gelişmiş ülkelerde ortalama kadın yaşam süresi yaklaşık 80 yıl olup bunun %40'ı (33 yıl) menopoz döneminde geçmektedir (85).

Menopozun etiyolojisinde overlerdeki primordial folikül sayısının azalması yatar. Her siklusta belirli sayıda folikül harcanır ve giderek östrojen biyosentezi düşmeye başlar. Overler küçülür, ağırlıkları 1/2-1/3'e kadar düşer. Foliküllerde atrofi, damar sklerozu ve stromada hiperplazi oluşur. Bu gerileme sonucunda östradiol seviyesi düşmeye başlayınca, hipotalamus-hipofiz eksenini ritmik çalıştıran, negatif feedback mekanizması ortadan kalkar ve menopoz yaklaşırken ön lobdan folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) düzensiz

salgılanmaya başlar. Hormon düzeylerindeki bu dalgalanmalar, over foliküllerindeki azalma ve gelişimlerdeki azalan potansiyeli yansıtır (86).

Overler, mensturasyonun kesilmesinden sonraki birkaç yılda az sayıda primordial folikül içerebilir ancak, kalan bu foliküller histolojik olarak anormaldirler ve düşük steroidojenik aktiviteye sahiptirler (87). Overlerin hormon üretimi ve sekresyonunda büyük düşüş meydana gelir. Menopoz öncesinde kadınlar 50-500 pg/ml östradiol ve 0,5-20 ng/ml progesteron plazma düzeylerine sahipken, menopozda östradiol 5-25 pg/ml ve progesteron 0,5 ng/ml düzeylerine geriler. Overlerin hormon üretimi azaldığı zaman, gonadotropin salgısı da artar (88).

Hormon düzeylerinin, menopozu tanımlamada en kesin yöntem olduğuna inanılmaktadır. Menopoz sonrası kadında östradiol, majör östrojen dolaşımını durdurur ve amenoreye kadar, plazma östradiol seviyeleri kademeli olarak düşer. Bütün foliküler hareketin tamamen bitmesiyle overler, östrojen salgılayan organ olma durumunu sona erdirir. Yerini, over stroma hücreleri ve adrenal bezlerden salgılanan bir androjenik steroid olan androstanediondan elde edilen östrona bırakır (86).

Menopoz sonrası erken dönemde vazomotor bozukluklar, psikolojik semptomlar oluşurken, geç dönemde ise KVH, osteoporoz ve ürogenital atrofi ile ilgili şikayetler meydana gelebilir (89). Menopoz, bir kısmı ağızda meydana gelen birçok karakteristik fiziksel değişimlerle kendini gösterir (14). Bunlar, overlerin hem üreme, hem de hormon fonksiyonlarındaki değişimlerin sonucudur. Menopozda ortaya çıkan semptomlar; vücutta ısı artışı, taşikardi, terleme, ürogenital atrofiye bağlı vajinal kuruluk, sık idrara çıkma, disüri, KVH insidansının yükselmesi, osteoporoz, davranış değişiklikleri, uyku düzeninde bozulma, gerginlik, sinirlilik, çabuk öfkelenme, ağlama isteği, isteksizlik, unutkanlık, dikkatsizlik, halsizlik ve iştah artışı gibi belirtiler ile karakterizedir. Bütün bu değişiklikler, overlerin östrojen sentezleme aktivitesini kaybetmesi sonucu oluşur. Menopozda meydana gelen fizyolojik değişimler, hem üreme hem de hormonal fonksiyonlarındaki geri dönüşümsüz değişimler sonucunda meydana gelir (86).

Menopoz döneminde ağız içinde de bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Zachariassen'e göre menopoz döneminde izlenen iki önemli oral bulgu vardır.

Bunlardan biri ağrı, yanma hissi, kötü tat ve ağız kuruluğunu kapsayan oral rahatsızlık, diğeri ise osteoporoz sonucu ortaya çıkan alveol kemiği kaybıdır (86). Menopozal gingivostomatitis, menopozda veya menopoz sonrası dönemde görülebilir. Klinik olarak dişeti ve oral mukoza koyu kırmızıya kadar değişen renkte kuru ve parlaktır. Hastalar ağızlarındaki kuruluk ve yanma hissinden şikayetçidir. Ayrıca ısı değişikliklerine karşı hassasiyet artar ve tat almada farklılıklar meydana gelir. Hastaların hareketli protez kullanmaları güçleşir. Menopozal gingivostomatitiste klinik semptomlar deskuamatif gingivitis ile benzerlik gösterir. Bu bulgular ayrıca overektomi sonrasında, malign tümörlerin radyasyon ile tedavisini takiben oluşan kısırlık sonucunda da meydana gelir (88).

2.2.1. Menopoz Sistemik Hastalık İlişkisi

Menopozdaki metabolik ve hormonal değişiklikler birkaç yıl boyunca görülür ve kadınlar arasında oldukça yaygındır. Bu yüzden KVH risk faktörleri erken menopozun göstergesi olabilir. KVH insidansı postmenopozal dönemde belirgin artış göstermektedir. İnsidans 50-59 yaşta, 30-34 yaşa göre 50 kat artmakta ve 65 yaşından sonra erkekleri geçmektedir. Tüm koruyucu önlemler sonrasında erkeklerde KVH görülme oranı azalırken, postmenopozal kadınlarda azalma sağlanmadığı belirtilmiştir (90). KVH riskinin premenopozal kadınlarda, benzer yaşlardaki erkeklere oranla daha düşük olduğu, yaşın ilerlemesiyle birlikte KVH insidansının kadınlarda ve erkeklerde eşitlendiği ve bunun nedeninin, östrojen eksikliğinden dolayı KVH riskinin kadınlarda hızlı bir şekilde artması olduğu düşünülmektedir (91).

Östrojen, KVH riskini çeşitli mekanizmalar ile azaltmaktadır. Östrojenin model membranlarda lipid peroksidasyonunu engelleyerek antioksidatif rolünün bulunduğu gösterilmiştir (92). Östrojen, KVH açısından koruyucu rolü olan yüksek yoğunluklu lipoproteinleri (HDL) artırıp, KVH riskini artıran LDL ve total kolesterolü (TK) düşürmektedir (90). Östrojen antioksidan özelliği ile arteriyel endotelial hücreleri oksidize ederek, trombosit agregasyonunu ve adezyon oluşmasını engellemektedir. Periferel dokuda LDL reseptörlerini ve LDL metabolizmasını arttırmaktadır (93). Premenopozal dönemde azalmaya başlayan

östrojen, postmenopozal dönemde daha da azalır ve böylece TK, trigliserid (TG) ve LDL artarken, HDL yavaş yavaş düşer (94).

Östrojen, NO sentaz upregülasyonunu (95), trombosit agregasyonunu engeller ve düz kas proliferasyonunu azaltır. Monosit kemotaktik protein-1 seviyelerinin azaltılması ile monositlerin kemotaksisini sınırlayabilmektedir (96). Ayrıca PMNL için kemotaktik özellikte olan, membran komponentlerini değişiklik oluşturabilen ve anaflaktik mediyatör salımı ve vasküler geçirgenliği arttırabilen lipoksijenaz ürünlerinin (97) sentezini arttırır (98).

HRT ile ilgili gözlemsel çalışmalarda KVH riskinde belirgin azalma (%40-50) gösterilirken, randomize çalışmalarda azalma gözlenmemesi, hasta özelliklerine bağlanmıştır. Yaşam tarzı, sigara kullanımı, beslenme bozukluğu ve inaktivite KVH için majör risk faktörleridir. Overyan hormon üretiminin durmasından sonra olumsuz metabolik değişiklikler meydana gelmekte ve KVH insidansında artış olmaktadır. Menopoz, KVH için majör bir risk faktörüdür ve bu risk HRT ile önlenmektedir (99).

Postmenopozal dönemde overyan hormon eksikliğine bağlı olarak çeşitli metabolik ve fizyolojik değişiklikler meydana gelmekte ve bu değişikliklere bağlı olarak hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve metabolik sendrom (MetS) gibi KVH risk faktörlerinin prevalansı, premenopozal döneme kıyasla artış göstermektedir (90). İnsülin direnci ve buna bağlı olarak glikoz, lipid ve lipoprotein metabolizması bozulmakta, oluşan bu değişiklikler sonucunda menopozal MetS gelişmektedir (100). Ayrıca vücut yağ dağılımı, insülin etkisi, arteriyel duvar ve fibrinolizis gibi KVH riskini etkileyebilen durumlar da östrojen eksikliğinden direkt olarak etkilenmektedir. Bu faktörler premenopozal kadınlara kıyasla postmenopozal kadınlarda MetS prevalansının, dolayısıyla gelecekteki KVH riskinin görülme olasılığının da artmasına katkıda bulunmaktadır (101). Postmenopozal durumda, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), aylık gelir ve fiziksel aktivite gibi değişkenlerin uyumlanmasından sonra MetS riskinin %60 arttığı gözlenmektedir. KVH için risk teşkil eden MetS, kadınlarda daha fazla görülür ve tüm kardiyovasküler olayların yarısının, kadınlarda MetS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (102).

Menopoz; vücut ağırlığı, vücut yağ dağılımı, insülin sensitivitesi, plazma lipid profili ve sempatik tonusda istenmeyen etkilere neden olmaktadır (103). Östrojen gluteo-femoral yağ birikimini indükler ve menopozla birlikte östrojen eksikliği, santral yağlanmanın artmasıyla ilişkidir (104). Postmenopozal kadınlar kilo almaya eğilimlidir. Santral yağ birikimi, KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (105). Premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında, erkeklerde KVH riskinin artması, adipoz doku dağılımının farklılığıyla açıklanabilmektedir. Kadınlarda menopoz sonrası takip eden 4 yıl boyunca, viseral ve total yağlanmanın arttığı gözlenmiştir. Viseral adipozite değişikliklerine, dolaşımdaki östradiolün azalması ve FSH'nin artması da eşlik etmektedir. Bu olay östrojenin lipoprotein lipaz aktivitesi ve lipoliz üzerindeki etkisinden dolayı meydana gelmektedir (106). Menopozun kilo alımıyla da ilişkili olduğuna inanılırken (104,107) diğer taraftan birçok çalışmada VKİ artışının yaşlanmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (104,108). HRT alan postmenopozdaki kadınlar almayanlara göre daha az kilo alırlar ve HRT alan kadınlarda VKİ daha kolay kontrol edilir (109). VKİ ve viseral yağlanma artışı, arteriyel hipertansiyon ve insülin direncine de neden olarak KVH riskini arttırmaktadır (100). Menopoz ayrıca yağsız vücut kitlesinde azalmayla ilişkilidir. Menopozla birlikte egzersiz kapasite ve aktivitesinin azalması, yağsız vücut kütlesinin azalmasına ve santral obezitenin artmasına neden olmaktadır (11,110).

Postmenopozal kadınlarda abdominal yağ birikimi, tip 2 diyabet ve insülin direnci gelişimi için kritik faktör olarak görülür (111). Postmenopozal dönemde, LDL kolesterolün artması ve TK/HDL kolesterol oranının azalması ile anormal lipid profili ortaya çıkmaktadır (112). Postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında, ortalama HDL kolesterolün daha düşük ve diastolik kan basıncının ise daha yüksek olduğu bulunmuştur (113). Bazı çalışmalarda TG seviyesinin menopoz durumdan etkilenmediği gösterilirken (114), diğer çalışmalarda ise menopozla birlikte TG seviyesinin arttığı rapor edilmiştir (115,116).

Arteriyel hipertansiyon, ileri yaş kadınlarda KVH için tek başına en önemli risk faktörüdür. Hipertansif kadınlarda normotansif kadınlara göre KVH riski 4 kat artmıştır (117). Menopoz öncesi kadınlarda hipertansiyon daha nadirdir ve bunun nedeni yüksek östrojen düzeyleri ve kan hacminin düşük olmasıdır. Postmenopozal kadınlar ise aynı yaştaki premenopozal kadınlara göre daha yüksek sistolik ve

diyastolik kan basıncına sahiptir. 45 yaş öncesi kadın ve erkekteki hemodinamik parametreler benzerdir ve bu dönemde yüksek plazma insülin düzeyi, hipertansiyonun oluşabileceğini öngörmektedir (118). Menopoz sonrası dönemde ise artmış kan hacminin en önemli belirteci yükselmiş atriyal natriüretik faktör seviyeleri ve azalmış plazma renin aktivitesidir (119).

Yaştan bağımsız olarak, menopozun tek başına insülin sekresyonu ve insülin hücre düzeylerini etkileyebileceği düşünülmektedir (12). Glikoz ve insülin metabolizmasındaki değişiklikler overyan fonksiyon kaybı ile birliktelik gösterir. Menopozla birlikte insülin sekresyonu ve duyarlılığı azalmaktadır (120). Yapılan çalışmalarda postmenopozal kadınların premenopozal kadınlardan daha yüksek insülin direncine sahip olduğu ve menopozla beraber insülin duyarlılığında sürekli bir düşüş yaşandığı öne sürülmektedir (121). Glikoz metabolizmasındaki bozukluk KVH için potansiyel bir risk faktörüdür. Bu sebeple postmenopozal dönem sadece glikoz metabolizması açısından değil, lipid profili ve kardiyovasküler sistem açısından da önem taşımaktadır. Bütün bu değişikliklerin ana sebebi olarak, östrojen hormonunun azalmasıyla beraber insülin direncindeki artışın olduğu öne sürülmektedir. Literatürde açlık kan şekeri (AKŞ) ile ilişkili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Postmenopozal kadınlarda AKŞ'nin arttığını gösteren çalışmalar (12) bulunmasına karşın değişiklik görülmediğini söyleyen araştırmalar da mevcuttur (122). Östrojen tarafından AKŞ'nin ve insülin konsantrasyonunun azaltıldığı (94), normal kan glikoz konsantrasyonu olan postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada ise östrojen terapisiyle insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (120).

2.2.2. Menopoz Periodontal Hastalık İlişkisi

Östrojenin, kemik iliği hücrelerince salgılanan proenflamatuvar sitokin salımını inhibe ederek, T hücrelerinin aracılık ettiği enflamasyonu azaltarak, kemik iliğinden lökosit yapımını ve PMNL kemotaksisini baskılayarak, PMNL fagositozunu uyararak, kan akımını ve damar geçirgenliğini arttırarak, salya peroksidazını etkileyerek, damarsal proliferasyonda artış meydana getirerek, epitelyal glikojeni ve damarsal proliferasyonu arttırırken keratinizasyonda azalmaya neden olarak, periodonsiyum üzerine etki edebileceği rapor edilmiştir (123).

Östrojen kemik yıkımında önemli olan enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu engeller ve östrojen eksikliği, periodontitis sırasında daha yoğun bir gingival enflamasyon oluşumuna ve kemik kaybına katkıda bulunmaktadır (124). Menopoz sonrası düşük östrojen üretiminin, IL1, IL6, IL8, IL10, TNF α , granülosit stimüle edici faktör üretimini arttırdığı bildirilmiştir (5).

Kadınlarda osteoporoz için en büyük risk faktörü menopozdur ve östrojen üretiminin azalmasına bağlı olarak, kemik rezorpsiyonunda artış meydana gelmektedir (125). Kalsiyum (Ca) absorpsiyonunda azalma ile birlikte atılımda da artış meydana gelmesi Ca ihtiyacını arttırmaktadır (126). Menopozun kemik yıkımının artmasına olan etkilerinden dolayı, periodontal hastalık ve diş kaybı gibi kemikle ilişkili diğer hastalıkların da bu süreçten etkilenebileceği söylenebilir (15).

Östrojen reseptörlerinin hem osteoblastlarda, hem de osteoklastlarda bulunması, östrojenin kemik hücrelerine doğrudan etkili olduğunu düşündürmektedir. Östrojen seviyesindeki azalma, kemik yıkımından sorumlu osteoklastların üzerinde bulunan östrojen reseptör aktivitesini artırırken, osteoblastlar üzerindeki ise azaltır (127). Aşırı osteoklastik aktivite sonucunda, bir trabekülanın her iki yüzeyinde aynı anda yıkım kavitesi oluşma olasılığını artırır ve iki kavitenin farklı yönlerden ilerleyerek birleşmesi ile trabekülalarda kopma ve sonuçta mikroyapısal bozukluk gelişir. Osteoblastik aktivitenin azalması ise sadece trabeküllerin incelmeye sebep olur (128).

Alveoler kret yüksekliği ya da kemik yüksekliği temel alınarak periodontitisin değerlendirildiği çalışmaların yaklaşık yarısında sistemik kemik kaybı ile periodontitis arasında pozitif korelasyon gösterilirken, diğer yarısında herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Benzer şekilde periodontitisin değerlendirilmesinde klinik ataçman kaybını temel alan diğer çalışmaların bir kısmında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Martinez–Maestre ve ark. yaptıkları derlemede, sistemik osteoporozun, mandibular osteoporozla ilişkili olduğu ve sistemik osteoporozun diş kaybını arttırabileceği rapor edilmiştir (129).

Östrojen eksikliği implant çevresindeki trabeküler kemik hacminde azalmayla sonuçlanır ve implant ve trabeküler kemik arasındaki temas azalır (130).

Hayvan modellerinde yapılan son çalışmalarda östrojen yetersizliğinin dental implantın başlangıç osteointegrasyonunu etkilediği gösterilmiştir (131).

Postmenopozal kadınlarda HRT'nin diş retansiyonunu arttırdığını (17,18) ve periodontal yıkımı azalttığı (19) gösterilmiştir. Yeterli dozda HRT'nin kemik kaybını durdurabildiği veya yavaşlatabildiği birçok çalışmada kanıtlanmıştır (132,133). Bu etkinin gingivada ve periodontal ligamentte lokalize olarak östrojen reseptörlerinin varlığından kaynaklanabileceği gösterilmiştir (20). Dişetin seks hormonları için hedef organ olduğu (134), plazma düzeyleri yüksek olduğunda, dişeti dokularında da hormon seviyelerinin arttığı belirtilmektedir (26,134) Bazı araştırmacılar, östrojenlerin çoğunlukla kolajen değişimine bağlı olarak dişeti fibroblastlarının proliferasyonunu ve bağ dokusu maturasyonunu stimüle edebileceklerini savunmaktadır (135).

Periodontal kemik kaybının inhibe edilmesinde osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfanatların etkileri de araştırılmıştır. Bifosfanat kullanımının alveoler kemik kaybının azaltılmasında etkili olabileceği ortaya konulmuştur (136,137). Bifosfanatların (özellikle intravenöz alınan) oral osteonekrozla olan ilişkilerinden dolayı periodontal hastalığın tedavisi ile ilgili kullanımı tartışmalıdır. Antirezortif ajanların çene kemiklerinde osteonekroz oluşturma sıklığı %0,1 olarak görülmesiyle birlikte morbidite ve mortaliteye sebep olması açısından kullanımları tartışma konusudur.

2.3. Salya

Salya, majör ve minör tükürük bezi sekresyonları, dökülmüş hücreler, plak, bakteri, yiyecek artıkları ve DOS'dan oluşan mukozal bir sıvıdır. İnsan salyasının %98'i su ve %2'si elektrolitler, mukus, antibakteriyel komponentler ve çeşitli enzimlerden oluşmaktadır. Salya insanda 3 ana bez olan parotis, submandibular ve sublingual bezlerden ve bunun yanında bol sayıda minör tükürük bezinden üretilmektedir. Salya bezleri, serum ve DOS'dan kaynak almaktadır. Total salyanın %90'ı parotis (daha sulu), submandibular ve sublingual bez (daha visköz) kaynaklıdır. Total salyadaki doğal, Ig yapısında olan ve olmayan, organik, inorganik bileşenlerin çoğu bez kökenlidir ancak DOS da bu sıvıya önemli ölçüde immünolojik bileşen katmaktadır. Biyolojik yönleriyle kan ile benzer olan salyanın, kolay ulaşılma, non-invaziv toplama, ucuz ve kolay saklama olanağı vardır. Bu yüzden

birçok çalışmada tercih edilmektedir (138). Salyadaki iyon konsantrasyonları (düşük sodyum (Na^{+2}), Ca, magnezyum (Mg^{+2}), klor (Cl^-), bikarbonat ve yüksek fosfat, potasyum) plazmanın basit bir ultrafiltratı olmadığını göstermektedir. Ana organik bileşikler olan proteinlerin çoğu glikoprotein şeklindedir. Salyada çeşitli enzimler, birçok amino asit, lipid, üre ve çeşitli vitaminler de bulunur. Günlük sekresyon, yiyecek artıklarının uzaklaştırılması ve aşırı bakteri birikimini önlemek için yeterlidir. Salya yetersizliğinde ağız kuruluğu, mukozal hassasiyet, çiğneme ve yutkunma güçlüğü, dil ve mukozada ağrı, tat alma ve konuşma zorluğu, diş çürüklerinde artış, mukozal erozyon ve enfeksiyonlar görülmektedir (139).

Salya değerlendirilirken total veya özel bir bez olarak değerlendirilebilir. Salya içeriğini etkileyen bezin kaynağı, diyet, kullanılan ilaçlar, hastanın sistemik veya oral sağlığı gibi birçok faktör vardır (138). Salya toplanırken uyarılma olmadan ve uyarılmayla toplanabilmektedir. Ayrıca bireysel salya akış hızında da büyük farklılıklar söz konusudur. Uyarılmamış salya için kabul edilen değer 0,1 ml/dk üzerinde olması iken, uyarılmış salya için 0,2 ml/dk üzeridir. Ortalama uyarılmamış salya akış hızı ise 0,3 ml/dk'dır. Eğer uyarılmamış salya 0,1 ml/dk altında ise hipofonksiyon olarak değerlendirilir (140).

Uyarılmamış salya ağız sağlığı için çok önemlidir. Uyarılmamış salya akışı sirkadiyen ritim, karanlık, dehidratasyon, egzersiz ve stres gibi faktörlerle değişebilir. Vücut suyunun %8 i kaybedildiği zaman salya akışı durur. Uyarılmış salyada ise, çiğneme veya tat duyusu parafin sakız, lastik bantlar, sakız mayası ve sitrik asit gibi çeşitli yöntemlerle uyarılarak elde edilir. (138). Açlık gibi şartlı uyaranlar fiziksel sıvı akışını, çiğneme gibi refleks uyarı ile şartlı uyaranlar ise akışı hızlandırır. Çiğneme kasları, periodontal ligament ve mukozadaki reseptörler lokmayı algılayarak parasempatik sekresyonu artırır. Salya akış hızının artırılması koruyucu bileşenlerin artmasını sağlar böylece daha fazla belirteç dilüe olur. Bu nedenden dolayı teşhis için birçok vakada uyarılmamış total salya örnekleri kullanılmaktadır (141).

2.3.1. Salyanın Fonksiyonları

Salyanın fonksiyonları; yıkama, yiyeceklerin çözülmesi, gıda ve bakterilerin temizlenmesi, yumuşak dokuyu kayganlaştırıcı etkisi, lokma oluşumu, yutma,

konuşma ve çiğnemeyi kolaylaştırma, dişlerde demineralizasyonun önlenmesi ve oral floranın regüle edilmesi olarak bilinmektedir. Ayrıca tükürüğün bileşenleri de mukozal kaplama, sindirim ve antibakteriyel savunmaya katkı sağlamaktadır (142).

Sindirim: Amilaz nişasta sindirimini sağlar. Bu mekanizmanın etkinliği, besinlerin özellikleri, karbonhidrat miktarı, enzimlerin yıkım derecesi, bakterilerin şekeri kullanım oranı, salya akış hızı ve salya hacmi ile belirlenmektedir.

Nemlendirme ve kayganlaştırma: Salya, viskoelastik özellikleri ile lokmanın oluşturulması, çiğneme, konuşma ve yutma işlevini kolaylaştırır. İçerdiği su ve glikoproteinlerin yardımı ile sert ve yumuşak dokuları örter, nemli tutar, besinlerin hasar vermesini ve hassas ağız mukozasının dehidratasyonunu önler.

Yıkayıcı, dilüe edici ve maddeleri uzaklaştırıcı etkisi: Salya, dil, dudaklar ve yanakların ulaşılabilir alanlarda yaptığı mekanik temizliği kolaylaştırır. Salyanın çiğnemeyi ve yutmayı kolaylaştırması ile bakteriler ve toksinler inaktive edilmek üzere sindirim kanalına gönderilerek ağızdan uzaklaştırılır. Salyanın ağız boşluğunu yıkamak için sürekli salgılanması, immünojenik olan ve olmayan salya faktörlerinin sürekli ağızda bulunmasını sağlar.

Nötralizasyon ve tamponlama: Salya alkalin bir sıvıdır ve etkili bir tamponlama sistemi vardır. Salya pH'sı 5,6 – 8 arasında değişir ve ortalama 6,7'dir. Bikarbonat iyonları tamponlama açısından önemlidir ve salya pH'sı bikarbonat konsantrasyonuna bağlıdır. Salya akış hızının artmasıyla bikarbonat konsantrasyonu ve dolayısıyla da pH artmaktadır. Az da olsa fosfat ve diğer proteinler de tamponlama kapasitesine, dokuların besinler ve bakteri asitlerine karşı korunmasına ve pH'nın fizyolojik sınırlarda tutulması işlevlerine katılırlar.

Diş dokularının çözünmesinin önlenmesi ve remineralizasyonu: Diş mineralleri (Ca, fosfat) yönünden salyanın aşırı doygunluğu, remineralizasyon için gerekli hidroksiapatit kristallerinin büyümesi ve dişin sert dokularının fizyolojik koşullarda çözünmemesi için gereklidir. Salya akışının artması, Ca, fosfat ve OH⁻ iyonlarını artırır. Bu yüzden salya akışının uyarılması, remineralizasyon için gerekli iyonları sağlar.

Tat duyusu algılanması: Salya tat maddelerini çözer, tat alma reseptörlerine difüzyon ile ulaşmalarını sağlar ve reseptörleri ağız kuruluğu, enfeksiyon ve fonksiyonsuzluk atrofisine karşı korur.

Antimikrobiyal etki: Salyada Ig yapısında olan ve olmayan antimikrobiyal bileşenler; bireysel salya akış hızı, dişeti iltihabının şiddeti, enfeksiyonlar, antimikrobiyal proteinler arası etkileşim ve bu bileşenlerin mikroorganizmalar ile çok yönlü ilişkisi, bireyler arasında yaşa bağlı değişkenlik gösterebilir (139).

2.3.2. Salyanın Koruyucu Rolü

Salya salgıladığı antimikrobiyal faktörlerden dolayı oral mukoza için koruyucu bir role sahiptir (138). Bu faktörler, Ig olmayan (lizozim, peroksidaz sistem, laktoferrin, aglütinin ve histidinden zengin proteinler) ve Ig faktörlerdir (IgA, IgG ve IgM). Bu antikorlar mukozayı antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktiviteleriyle korurlar (143).

Salgısal IgA (sIgA): IgA, tükürük bezlerindeki ana çözünebilir immun bileşendir. Salyadaki IgA serumdan kaynaklanmamaktadır ve tükürük bezlerindeki plazma hücreleri tarafından üretilmektedir. Dimerik form, glikoprotein yapıdaki sekretuar parçaların varlığı sIgA'yı mukozal immun sistemin predominant immunoglobini haline getirmektedir. Stabil bir molekül olduğundan proteolitik yıkıma diğer Ig'lerden daha dirençlidir. Fonksiyonları arasında virüs, bakteri, toksin gibi antijenlerin nötralizasyonu, bakteriyel enzim inhibisyonu, epitel hücrelerindeki veya plaktaki bağlanma bölgelerinin bloke edilmesi ile bakteri kolonizasyonunun önlenmesi ve doğal immun faktörler ile etkileşimi sayılabilir. İçerdiği oligosakkarit yapılar ile bakterilerin mukozal yüzeylerdeki reseptörlere yapışmasını ve mukozal enfeksiyonu önler. sIgA, bakteriyel enzim inhibisyonu da yapar. Mutan streptokoklara karşı spesifik immun cevabın büyük bir kısmı sIgA aracılığıyla gerçekleşir. Çürüğün önlenmesinde sIgA ve peroksidazın kombine etkisi söz konusudur.

IgM ve IgG: IgA'dan daha düşük düzeyde bulunurlar. DOS kaynaklı oldukları düşünülmektedir. IgM, opsonizasyon ve kompleman esaslı lizis gibi bazı işlevlere sahiptir.

Lizozim: Duktus ve DOS kaynaklıdır. Bakterileri, hücre duvarındaki peptidoglikanların muramik asit ve N-asetilglikozamin arasındaki bağlarını hidroliz ederek lizise uğratar. Ayrıca katyonik özelliği dolayısıyla enzimatik olmayan mekanizmalar ile de bakterileri öldürür. Negatif yüklü lizozimin salya katyonları ile yaptığı kompleksler, bakteri duvarını bozar ve bakteri otolizisi gerçekleştirir. Gram (+) ve Gram (-) bakterilere etkilidir. *Veillonella* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* hedef bakterilerdendir ancak etkisi özellikle mutans streptokoklara karşıdır. IgA, H₂O₂, peroksidaz ve kompleman bileşenleri lizozimin antibakteriyel etkisini artırır. Lizozim, hidroksiapatite bağlanarak diş yüzeylerinde de antibakteriyel etki gösterir.

Laktoferrin (LF): Seröz hücrelerde üretilen ve antibakteriyel, antimikotik, antiviral, antineoplastik ve antienflamatuvar etkiye sahip bir proteindir. LF, molekül başına iki demir atomu bağlayarak, bakterilerin ortamdaki demiri kullanmalarına engel olur ve geniş bir mikroorganizma grubuna karşı bakteriyostatik etki gösterir. Karboksil anyonunun direkt bakteri yüzeyi ile etkileşimine bağlı antibakteriyel etkisi de mevcuttur. PMNL'lerin endotelial hücrelere yapışmasını ve NK hücrelerinin fonksiyonlarını da artırır. Lipopolisakkaritin lipid kısmına bağlanarak, endotoksinin makrofajlardan sitokin salımını aktive etmesini önler. PMNL kaynaklı LF, demir iyonlarını bağlayıcı özelliği dolayısıyla bir ölçüde antioksidan gibi de davranabilir. Özelleşmiş LF fragmanları bakteri, mantar, protozoaların sitoplazmik membranlarında değişime yol açarak bakterisit ve fungusit etki gösterirler. Sitomegalo virüs, hepatit C, herpes simpleks virüs, HIV ve polimiyelitis gibi virüslerin replikasyonunu da önler.

Prolinden zengin proteinler (PRP): Bunlar majör tükürük bezi kaynaklı fosfoproteinler olup, bazik formları tüm sekresyonlarda, asidik formları ise sadece tükürük bezlerinde bulunur. Salyadaki Ca ve fosfatın davranışlarını ve dişler ile olan etkileşimini kontrol eder. Hidroksiapatite yüksek afiniteleri vardır. Ca iyonlarını bağlar ve Ca ve fosfat tuzlarının kristal büyümesini inhibe eder. Ca ve fosfat açısından aşırı doygun salyayı stabilize eder, Ca hemeostazının sürmesini sağlar, tükürük bezi taşlarının oluşumunu önler ve bu tuzların yüzeylerde birikmesine engel olur. Her iki PRP formu da mutans streptokoklara bağlanabilir, *Fusobacterium nucleatum* gibi bazı mikroorganizmalar ile etkileşebilir ve *Actinomyces viscosus* gibi

bazı mikroorganizmaların adezyonunu engeller. Hem bakteriye hem de diş tutunabilmelerinden dolayı pelikülün bakteri kompozisyonunu etkileyebilir.

Statherin: Parotis ve submandibular tükürük bezi kaynaklı, tirozinden zengin, düşük molekül ağırlıklı asidik bir fosfoproteindir. Negatif yük nedeni ile hidroksiapatite bağlanma özelliği vardır. Aşırı doymun salyada Ca ve fosfatın spontan çökmesini engeller. Asidik PRP'ler ile salyadaki Ca homeostazının sürdürülmesini sağlar. Kayganlaştırıcı olması nedeniyle diş yüzeylerindeki fiziksel aşınmayı engeller. Bakterilere bağlanabilmekte ve pelikül yapısına katılmaktadır.

Histatinler: Asiner hücrelerde üretilen, salyadaki en küçük multifonksiyonel katyonik proteinlerdir. Esas olarak parotis salyasında bulunurlar. Ca ve fosfatın aşırı doymun olduğu durumlarda, kristal büyümenin inhibisyonu primer görevleridir. Diş yüzeylerindeki hidroksiapatitin stabilizasyonunu sağlayarak bu yüzeylerin bütünlüğünü korur. Hem antibakteriyel hem de antifungal olmaları nedeniyle mikrofloradaki dengenin korunmasında önemlidirler. Pozitif yüklü bu peptitler, negatif yüklü dış membran bileşenleri ile etkileşerek, membran yapısını ve geçirgenliğini değiştirebilir ve negatif yüklü lipopolisakkaritlere tutunabilirler. Gram (-) bakterilerin lipopolisakkaritlerini nötralize ederler. Pelikül oluşumuna katılırlar ve mast hücrelerinden histamin serbestlenmesini baskırlar. Çok az toksisite içermeleri veya hiç içermemeleri, birçok türe karşı yüksek fungusid etkileri ve belirgin anti kandidiyal etkileri, histatinleri antifungal ilaç geliştirilmesinde potansiyel bileşenlere dönüştürmektedir. Sadece ağızda bulunmaları, hassas oral mukozanın deriden daha çok korunma ihtiyacına bağlanmaktadır.

Okside bileşikler ve antioksidan etki: Yiyeceklerin çiğnenmesi ve sindirimi lipid peroksidasyonu dahil birçok reaksiyonu başlatır. Dişeti iltihabı sırasında da salya kompozisyonu iltihabi yanıt ürünleri ile değişir. Salya, serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif strese karşı ilk savunma hattını oluşturur. Salyada ürik asit (en fazla), albümin, askorbat ve glutatyon gibi antioksidanlar bulunur. Nitrik oksit ve ürünleri, salyanın doğal antibakteriyel etkilerinin oluşturulmasında fizyolojik bir rol oynayabilir. Salyanın total antioksidan kapasitesine DOS da önemli katkıda bulunmaktadır. LF ve MPO da antioksidan etkilidir.

Hücresel bileşenler: Salyadaki bakteriler, dökülmüş epitel hücreleri ve savunma ile ilişkili iltihabi hücreler bulunur. İltihabi hücrelerin ana kaynağı kan dolaşımıdır ve esas olarak dişeti oluştuktan geçerek ağız ortamına göç ederler. Salyadaki hücrelerin büyük bölümünü PMNL'ler, diğerk kısmını az sayıdaki monosit ve eozinifiller oluşturur. PMNL'ler diş yüzeyindeki dental biyofilme tutunabilir ve bu sırada antibakteriyel etkilerini sürdürebilirler.

Diğerk bileşenler: parotis dışı tükürük bezlerinde bulunan ekstra parotis glikoproteini, *Streptococcus salivarius* gibi bakterilere bağlanarak mikroflorayı değiştirebilir. Kallikrein, bir serin proteazdır. Tükürük bezlerindeki kan akışının düzenlenmesi, epitel hücrelerindeki iyon transportu ve nötrofil kemotaksisi ile ilişkilidir. Haptokorrin, asidik glikoproteindir. B₁₂'nin kullanılabilmesini sağlar. Salyada albümin ve çinko- α 2-globulin de bulunur.

Peroksidaz: Peroksidaz sistemler; total salya, tükürük bezi sekresyonu, pelikül, DOS ve dental plakta bulunur. Peroksidaz sistemi; peroksidaz enzimi, H₂O₂ ve halid gibi okside edilebilir bir substrat olmak üzere üç bileşene ihtiyaç duyar.

Salyada bulunan antioksidan enzim peroksidaz, 2 formda bulunur. İlki salya peroksidaz (SPO), diğeri ise MPO'dur ve bunların her ikisi de oral kavitede konak savunma sisteminin parçasıdır (144). Peroksidaz enzimi, H₂O₂'nin hipotiyosyanata dönüşmesinde tiyosyanatın oksidasyonunu katalizleyen bir enzimdir. Çeşitli mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal aktivite göstermek ve H₂O₂ toksisitesinden protein ve hücreleri korumak gibi iki büyük fonksiyona sahiptir. Peroksidazlar, oksidatif strese oldukça önemli bir rol oynamalarına rağmen, plazma dışındaki vücut sıvılarında nadiren incelenmiştir. Peroksidaz aktivitesindeki değişikliğin çeşitli patolojik hastalıklarda oksidasyondan sorumlu olabileceği, dolayısıyla periodontal hastalık ve diğerk sistemik hastalıklar için bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (141).

Son yıllarda periodontal hastalık gibi oral hastalıklar ve çürük teşhisinde salyanın teşhis aracı olarak kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Hem oral hem de sistemik hastalıklarla ilişkili birçok enflamatuvar belirteç farklı analiz metotları kullanılarak salyada tespit edilebilmektedir (145,146). Salyada kanser, otoimmün, viral ve bakteriyel hastalıklar gibi medikal değeri olan farklı hastalık belirteçleri

yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır. Ayrıca KVH, diyabet ve metabolik hastalıklar gibi birçok hastalık için de spesifik belirteçler mevcuttur (147). Salya, tüm bu avantajlarından dolayı klinik kararlar ve tedavi sonrası tahminleri içeren bireysel tıp uygulamalarında umut vadeci bir geleceğe işaret etmektedir (148).

Salyanın periodontolojide teşhis amacıyla kullanımı gelişmekte olan bir alandır. Salya; Ig, enzim, DOS, bakteriyel komponent ve epitel keratini gibi fenotipik markerlar içerdiğinden dolayı (149) periodontal hastalıkta birçok kesitsel çalışmada araştırılmış (150,151), fakat sınırlı sayıda longitudinal çalışma yapılmıştır (152,153). Periodontal yıkımla ilişkili birçok belirtecin DOS'da ve total salyada belirlenebildiği, özellikle IL1 β , CRP, MMP'ler, osteoprotegerin, TNF α ve RANKL gibi belirteç seviyelerinin periodontal hastalığın bazı yönlerinin tanımlanması için umut vadeci özellikte olduğu gösterilmiştir (154). Diğer taraftan periodontal hastalığın epizodik ve multifaktöriyel karakteristiğinden dolayı, hastalığın gidişatı boyunca salya belirteçlerinin dalgalanma göstermesinde (155) bakteriyel yük, doku yıkımı ve enflamatuvar yanıtın periodontal dokunun bir alanında veya tüm ağızda aynı anda gerçekleşmemesi, sigara, KVH veya diyabet gibi lokal ve sistemik faktörlerin de etkileri göz ardı edilmemelidir (156).

Salya, dişleri ve oral mukozayı yıkayan glandular bir salgıdır. Salya akışının fazla miktarda azalması, sadece periodontal sağlıkta hızlı yıkımla sonuçlanmaz aynı zamanda yaşam kalitesi üzerine de olumsuz etki yaratmaktadır. Salya azlığında hastalar sıklıkla ağız kuruluğundan şikayet ederler, oral hijyenin sürdürülmesi zorlaşır ve hızlı ilerleyen dental çürükler meydana gelmektedir (149). Azalmış salya akışı çiğneme, konuşma, yutkunma gibi fizyolojik süreçleri zorlaştırır (157) ve diş retansiyonu, enfeksiyon, çürük gelişimi ve tat değişikliğiyle ilişkili hayat kalitesini etkileyen problemlere yol açabilir (158). Salya üretiminin bozulduğu Sjögren gibi otoimmün hastalığa sahip bireylerde Pİ, Gİ, sondalamada kanama, alveolar kemik kaybı ve mine-sement alveolar kret arası mesafenin de arttığı gösterilmiştir (159). Tüm bu sonuçlar salyanın oral sağlıktaki koruyucu rolünü ortaya koymaktadır.

Diyabetle birlikte salya akışında bozukluk ve biyokimyasında da modifikasyonlar belirlenmiştir. Diyabette salyanın glikoz konsantrasyonu, total protein miktarı, albümin, lizozim, peroksidaz, elektrolitler, amilaz, IgA ve

tamponlama kapasitesi değişmektedir. Yapılan bir çalışmada diyabetik grupta kontrol grubuyla kıyasla salya glikoz, total protein, potasyum, IgA ve sodyum seviyelerinin arttığı, salya akış hızının azaldığı ve diyabetin glandular hipofonksiyon ve ağız kuruluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (160). Bazı yazarlar diyabette poliuriye bağlı olarak hücre dışı sıvının ve dolayısıyla salya üretiminin azaldığını savunurlarken (161), salya akış hızının diyabetle değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (140,162). Diyabetin neden olduğu tükürük bezlerindeki yapısal değişikliklerin (asiner atrofi ve adipoz infiltrasyon) ağız kuruluğuna yol açtığı düşünülmektedir (163). Ayrıca otonomik nöropatinin de salya stimulusunu değiştirdiği veya tükürük bezlerindeki mikrovasküler değişikliklerin de salya akışını etkileyebileceği gösterilmiştir (164). Ağız kuruluğu ve tükürük bezlerinin disfonksiyonunun diyabetin sonucunda olduğu konusu henüz net olmamakla birlikte, kötü glisemik kontrolün dental rklere yol açan salya disfonksiyonu ve ağız kuruluğuyla ilişkili olabileceği de ifade edilmektedir (165). Diyabetik bireylerde, salya akış hızının azalmasıyla birlikte artan salya glikozunun oral mantarlara yatkınlığı arttırdığı da rapor edilmiştir (166). Sialozis genellikle bilateral olarak parotis bezinin büyümesiyle karakterizedir ve diğer tükürük bezlerinde de meydana gelebilir. Diyabet sialozisteki etiyolojik nedenlerinden birisidir ve bezlerdeki disfonksiyon, salya hipofonksiyonuna ve ağız kuruluğuna neden olmaktadır (167). Diyabetli hastalarda salya hipofonksiyonu, metabolik duruma veya kontrol altında olmayan diyabete sekonder olarak da meydana gelebilir (168).

Obez ve obez olmayan bireylerde salya sekresyonuna yönelik çelişkili sonuçlar bulunmaktadır ve literatürde bu ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Obezite sonucunda adipoz dokudan birçok proenflamatuvar sitokin salınmaktadır (169). Adiposit ve adipoz dokuda biriken makrofajlardan kaynaklanan proenflamatuvar sitokinlerin, düşük dereceli kronik enflamasyona neden olarak (170), ayrıca hipotalamus-hipofiz-adrenal yolun fonksiyonunun değişmesiyle (171) tükürük bezlerinin sekresyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Yapılan alışmalarda VKİ>25 olan bireylerin salya akış hızının azaldığı (170,172) belirtilirken, herhangi bir değişiklik oluşmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur (90,117). Obez bireylerde adiposit seviyesiyle ve VKİ ile parotis bezinin boyutu arasında korelasyon

bulunduğu, obeziteyle birlikte parotis parankimindeki adipositlerin arttığı tespit edilmiştir (173).

Lipid seviyelerinde bozulmalara yol açan hiperlipidemi sonucunda da salya akış hızının azaldığı belirtilmektedir (174). Hiperlipidemili hastalarda parotis bezinde şişme ile ilişkili olarak bozulmuş salya akışının oluşabileceği, Sjögren sendromunu anımsatan sikka sendromunun semptomlarının (ağız ve göz kuruluğu) görüldüğu ifade edilmektedir (175). Hiperlipideminin parotis bezinde meydana getirdiği değişikliğin mekanizması hala net değildir. Literatürde plazma lipid seviyeleri ve tükürük bezlerinde şişme veya salya fonksiyonunun bozulması arasındaki ilişki gösterilmiştir. Kolesterol ester, kolesterol, TG, diaçilgliserol ve yağ asitleri tüm salya lipidlerinin %96-99'unu oluşturur ve kolesterol tükürük bezlerinde majör sterol olarak bulunur. Bu yüzden lipid metabolizmasında meydana gelen değişikliklerde direkt olarak tükürük bezleri de etkilenmektedir. Hiperlipidemiye sahip bireylerde plazma TG seviyesinin parotis bezinde şişmeyle ilişkili olduğu ve plazma TK seviyesinin salya fonksiyonunu negatif yönde etkilediği gösterilmiştir (175). Ayrıca tükürük bezlerinde TG birikiminin parotis ve sublingual bezde daha fazla, submandibular bezde ise daha az olduğu rapor edilmiştir (176).

Hipertansiyon (177,178) veya antihipertansif ilaç kullanımı (179,180) ile salya akış hızının azaldığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Hipertansiyonda meydana gelen azalma hastalığın etkisiyle, ilaç kullanımıyla veya her ikisinin kombinasyonu sonucunda oluşabilmektedir (181). Salya akış hızının sistemik hastalıklar için kullanılan ilaç sayısıyla negatif ilişkili olduğunu gösterilmiştir (182). Bu yüzden hipertansiyonda tek veya birkaç ilaç kullanımı salya akışını etkilemektedir. Fakat antihipertansif kullanan ve kullanmayan bireylerde salya akış hızının değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (183). Hem diyabet hem de hipertansiyonu olan bireylerde salya fonksiyonlarındaki azalmanın konuşma, çiğneme ve yutmayı etkilediği ve oral enfeksiyonlara direnci azalttığı gösterilmiştir (184).

Menopozla birlikte salya fonksiyonunun bozulmasından dolayı birçok oral semptom meydana geldiği ve HRT sonrasında bu rahatsızlıkların azaldığı bilinmektedir. Menopozla birlikte salya akış hızında bir değişiklik bulunmadığını

(90,185) ya da hamilelik sırasında ve menopoz sonrasında salya akış hızının azaldığını gösteren çalışmalar rapor edilmiştir (186,187). Menopozla birlikte salya akışında meydana gelen değişikliklerin yaşla ilişkili fizyolojik ve/veya tükürük bezlerindeki östrojen reseptörlerinin varlığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (188). Bu azalmanın yaşla birlikte parankimal atrofiye bağlı olarak oluşabileceği de belirtilmiştir. Yaşlı bireylerde yapılan bir çalışmada bu bireylerde normal salya akışı olduğu gösterilirken (189), yaşla birlikte yağ hücrelerinin artmasıyla parotis bezindeki asiner hücrelerin azaldığı da ortaya konulmuştur (190). Kadın steroid hormonlarıyla tedavi sonrasında, tükürük bezlerinde östrojen reseptörlerinin sentezlenmesiyle birlikte, salya üzerinde etkili olabileceği görülmektedir (191). HRT sonrasında salya akış hızının arttığı (135,192), bazı çalışmalarda ise değişmediği (185,193) gösterilmiştir. Farklı sonuçların farklı tip tedaviden ve kombine veya tek tip hormon kullanımdan kaynaklandığı düşünülmektedir (119).

2.4. Miyeloperoksidaz

Salya peroksidaz sisteminin bir parçası olan MPO, memeli nötrofillerinin azurofilik granüllerinde ve genç mononükleer fagositlerde yer alan ve fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynayan bir enzimdir. MPO I, MPO II ve MPO III olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır (23,194). Bu türler birbirlerinden bağımsız olarak antibakteriyel mekanizmada rol oynayabilirler. En güçlü etki MPO I ile oluşmaktadır. Bu etkinin farklılığı MPO formlarının hedef hücrelere bağlanabilme güçlerinden kaynaklanmaktadır. Enzimin toplam molekül ağırlığı 144 kDa'dur. Birbirine di-sülfid köprüsü ile bağlanmış dimer yapıdadır ve her bir dimer, bir hafif bir de ağır olmak üzere iki alt üniteden oluşmaktadır. Ağırlığının yaklaşık %3-4'ü karbonhidrattır. Birçok enzimde olduğu gibi MPO'nun da bir inhibitörü bildirilmiştir. "Azide" olarak adlandırılan, N_3^- formasyonunda bir anyon olan, bu inhibitör MPO aktivitesini bloke etmektedir (23).

MPO enzimi, H_2O_2 ile birlikte, tiyosiyonat iyonları veya halojen iyonlarından (iyodit, bromit, klorit) birinin beraber bulunduğu ortamda antibakteriyel etki (oksijene bağlı) göstermektedir (23,194,195). Halojenler etki sıralamasında, iyodit, bromit ve klorit olarak yer alırlar. En etkili kombinasyon $MPO + H_2O_2 + I$ üçlüsüdür. H_2O_2 ve diğer halojenlerin konsantrasyonlarındaki artış antibakteriyel etkiyi

artırmaktadır. MPO 'nun *Escherihia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Staphylococcus aureus* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* üzerine kesin bakterisit etkisi vardır (196).

MPO-H₂O₂-halid sistemi, bakterilere ek olarak konağın savunma hücreleri üzerine de direkt toksik etkiye sahiptir ve hücreleri öldürür. MPO sisteminin doku yıkımında önemli rolleri olan proteolitik enzimlere, plazma ve hücre dışı sıvıda yüksek düzeylerde bulunan proteaz inhibitörlerine karşı da yıkıcı etkisi söz konusudur. MPO sistemi ile üretilen hipoklorik asit (HOCl)'nin PMNL granüllerindeki inaktif formdaki kolajenaz ve jelatinazı aktive edebildiği ve bu yolla doku yıkımına katıldığı ileri sürülmektedir. MPO'nun antiproteazları inhibe ederek, doğrudan proteaz aktivasyonuna katkıda bulunduğu ve bağ dokusu hasarına neden olduğu gösterilmiştir (30).

Çeşitli faktörler MPO aktivitesini etkilemektedir. H₂O₂, pH, Cl⁻, aminoasit konsantrasyonu ve östrojen bu faktörlerden bazılarıdır. Askorbik asidin insan MPO enzimlerinin klorlayıcı etkisini *in vitro* olarak arttırdığı gösterilmiştir. MPO-H₂O₂ -I sistemiyle azide, siyanit, tiyosiyanat, tapazol, thioreua, glutatyon, sistein, ergothiozide, tiyosülfat, NADH₂, tirozin beraberliği veya I⁻, Br⁻ veya Cl⁻ ile yer değiştirirse antibakteriyel etki azalmaktadır (23,194). α1-antiproteaz, α2-makroglobulin ve sekretuvar lökoproteaz inhibitörleri gibi önemli antiproteazlar da lokal olarak MPO sistemi ile inaktive edilirler. Böylece proteazların gerçekleştirdiği yıkım artar. Hücresel düzeyde meydana getirilen etki, hücre membranının zarar görmesi şeklindedir (197).

Bugüne kadar PMNL'lerde primer granüllerin eksikliği literatürde rapor edilmemiş olmakla beraber, MPO eksikliği yaklaşık 1/12000 oranında izlenmiştir. MPO eksikliği söz konusu olduğu vakalarda hücre içine alınan bakterilerin yok edilmesinin geciktiği ve *Candida albicans*'ın öldürülmesinin mümkün olmadığı gösterilmiştir. PMNL'lerin MPO-H₂O₂-halid kompleksini oluşturamaması, bakteriyel öldürme işlevini bozmaktadır. Dissemine candidiasis olgularında MPO eksikliğinin söz konusu olduğu ancak, diğer lizozomal enzimlerde bir yetersizlik bulunmadığı gösterilmiştir. Hamilelikte de MPO yetersizliğinin görülebileceği ve kandidaya karşı

öldürücü etkide azalma olabileceği belirtilmektedir. MPO eksikliği genellikle asemptomatiktir ve genetik olarak otozomal resesif olduğu bildirilmiştir (28).

Salyanın koruyucu rolünde önemli bir yere sahip olan MPO sistemi, oksijene bağımlı mekanizmalarla antibakteriyel etki gösterir. Hastalıklı bölgelerde artmış MPO seviyesinin varlığı doku içine nötrofil infiltrasyonunu gösterirken, HOCl ve diğer ROT'ların varlığı bölgedeki oksidatif yük ve doku hasarını ortaya koymaktadır (24). Periodontal hastalıklar ile MPO arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmalarda, periodontal yıkım ile MPO aktivitesinin arttığı saptanmış ve MPO'nun periodontal hastalıkların değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (28-30). Ayrıca KVH (198), diyabet (184), hiperlipidemi (26), obezite (199), menopoz (27) ve hipertansiyon (200) gibi birçok kronik enflamatuvar hastalığın da MPO seviyelerini etkileyebileceği literatürde ifade edilmektedir.

Salya belirteçlerinin hızlıca değerlendirilme kolaylığı, KVH aşamalarının ayırımında ve KVH belirlenmesinde umut verici sonuçlar göstermiştir (201). MPO ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğu ve MPO'nun KVH için bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (202). Miyokard enfarktüsü geçiren bireylerde yapılan bir çalışmada salya ve serum MPO seviyelerinin korelasyon göstermesi salyanın teşhis için gelecekte kullanılabilirliğini doğrulamaktadır (203). MPO ve iskemik kalp hastalıkları arası ilişkide olası mekanizmalar, aterosklerotik plağın destabilizasyonu ve arter duvarında kolesterol birikimine yol açan MPO aracılı LDL ve HDL oksidasyonu ile açıklanabilmektedir (198,204). MPO aterom plağını erezyon ve rüptürden koruyan kolajen tabakasını indirger ve plak içerisine yüksek miktarda makrofajın infiltre olmasıyla daha ince bir fibröz kapsül oluşumu ve neticede erezyon ve rüptüre yatkınlık meydana gelir (204). MPO ayrıca nitrik oksit biyoyararlanımını azaltarak ve endotelial disfonksiyona neden olarak da KVH'yi etkilemektedir (198). Yapılan çalışmalarda yüksek MPO seviyesinin akut koroner sendromda aterom plağıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (205). Ayrıca aniden kalp krizi geçirip ölen bireylerin aterom plakları değerlendirildiğinde yüksek yoğunlukta MPO pozitif hücrelere rastlanılmıştır. Nitekim enflame bölgede MPO içeren makrofajların varlığından dolayı sistemik olarak MPO seviyesindeki yükselmenin, subendotelial bölgedeki aterom plağı birikimini yansıtabileceği de belirtilmiştir

(206). Ayrıca MPO'nun KVH ile birlikte azaldığını (207,208) veya değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (209).

Hiperlipidemik bireylerde MPO seviyesinin arttığı birçok çalışmayla ortaya konmuştur (26). MPO endotel disfonksiyonu, lökosit transmigrasyonu ve köpük hücre birikimine katkı sağlayabilir (210). MPO enzimi HOCl üretiminde artışa yol açar, HOCl lipid peroksidasyonunu indükler ve böylece yüksek lipid peroksidasyonu sonucu köpük hücre oluşumu ve aterosklerotik lezyon oluşur (206). Hiperlipidemik bireylerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırılınca PMNL hücre içi MPO seviyesinin daha düşük, serum MPO seviyelerinin ise daha yüksek olduğu belirtilmiştir (211). MPO seviyeleri ile lipid profili (HDL hariç) (212) arasında pozitif korelasyon, HDL (202) ile negatif korelasyon gösterilmiştir. Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statinlerin antioksidatif, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkilerinin olduğu bilinmektedir (213). Statin tedavisi sonrasında hiperlipidemik bireylerde MPO seviyelerinin azaldığı belirtilmiştir (127).

Obez farelerde dolaşımdaki nötrofil konsantrasyonunun arttığı belirtilmiştir (214). Ayrıca obez bireylerde plazma leptin ve TNF α seviyesinin artmasıyla da nötrofil aktivasyonu gerçekleşmektedir. Obez bireylerde oksidatif stresin artmasıyla ilişkili olarak MPO ve obezite arasındaki ilişki gösterilmiştir ve aterosklerotik kalp hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (215). Yapılan çalışmalarda obez bireylerde (VKİ>30) MPO seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (216). Diyet indüklü obezitede nötrofil infiltrasyonu ve MPO aktivitesi artmıştır. Ayrıca MPO eksikliği olan farelerde insülin direnci ve obezite gelişme riskinin azaldığı da gösterilmiştir (199).

Diyabetin MPO üzerine etkileri net değildir ve çelişkili sonuçlar mevcuttur. MPO enzimi diyabetik komplikasyonlarda rol oynamaktadır (217). Diyabetli bireylerde MPO seviyesinin arttığını (212,218,219) veya azaldığını (220,221) gösteren çeşitli çalışmaların yanında sağlıklı bireylerle herhangi bir değişikliğin gözlenmediğini (222) ve kötü kontrollü diyabetik bireylerde MPO seviyelerinin arttığını (184) gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Nötrofil infiltrasyonu, vasküler enflamasyonla ve hipertansiyonla korelasyon göstermektedir (223). MPO seviyesinin artması yüksek kan basıncıyla ilişkilidir ve

oksidatif stres varlığında daha güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (200). MPO aracılı olarak kan basıncının artmasında birçok mekanizma rol oynamaktadır. MPO endojen vazodilatatör olan nitrik oksit biyouyumluluğunu azaltır (224). MPO'nun oksidan etkisinin vazodilatatör prostasiklin tarafından inhibisyonu prostasiklin miktarını azalır (225). Tüm bu mekanizmalar kan basıncının artmasına yol açmaktadır.

Östrojenin nötrofillerden MPO salımını sağlayabileceği uzun yıllar önce gösterilmiştir (226). Östrojenin nötrofillerin kemotaksisini arttırabileceği, dolayısıyla MPO salımını da indükleyebileceği ifade edilmektedir (227). MPO, O_2^- inhibe etme özelliğiyle potansiyel bir antioksidan ajan olarak görülmektedir ve östrojen, MPO ekspresyonuna katılan DNA dizilerini düzenlemektedir. Yaşla birlikte steroid hormonların seviyesinin düşmesiyle MPO seviyesi azalır ve ateroskleroz gelişiminin artmasına neden olan O_2^- seviyesi artar (228). Menopozla birlikte oluşan östrojen eksikliğinden dolayı MPO salımının azaldığı, fakat HRT sonrasında ise bu durumun düzelebildiği gösterilmiştir (27). Leimola-Virtanen, salya peroksidaz aktivitesinin menopozla birlikte HRT sonrasında arttığını ortaya koymuştur (229).

Periodontal hastalıklar ile MPO arasındaki ilişkilerin incelendiği çalışmalarda, periodontal yıkım varlığında sulkustaki PMN'lerde, dişeti dokusunda, salya ve DOS'da MPO aktivitesinin arttığı saptanmış ve MPO'nun periodontal hastalıkların değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği söylenmiştir (28-30). PMNL'lerin gingival enflamasyon alanında birikimiyle, MPO gibi çeşitli enzimler salınır ve bu durum konak-bakteri arası etkileşimle sonuçlanır. Hastalıklı bölgelerde artmış MPO aktivitesi, belirli bir alana PMNL'lerin yoğun göçünün işareti olarak yorumlanmakta ve PMNL göçünde, MPO'nun indeks olarak kullanımı önerilmektedir (230). Diğer taraftan sağlıklı alanlarda gözlenen MPO aktivitesindeki artışın ise subklinik enflamatuvar durumla ve PMNL'lerin sulkusa doğru sürekli akışıyla ilişkili olabildiği düşünülmektedir (28).

Literatürde periodontal hastalıkta MPO seviyelerini araştıran sınırlı sayıdaki çalışmada enzim aktivitesiyle ilişkili farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Yamalık ve ark., periodontal sağlıklı alanların hastalıklı bölgelerden daha düşük MPO aktivitesine sahip olduğunu belirtmişlerdir (230). Diğer çalışmalarda ise periodontal yıkımla birlikte MPO aktivitelerinin de arttığı sonucuna ulaşılmıştır (28,231). Güven

ve ark., salya peroksidaz aktivitesinin tip 1 diyabetli ve gingivitisli bireylerde, sağlıklı kontrollerden daha yüksek seviyede olduğunu göstermişlerdir (232). Araştırmacılar diyabetlilerde yüksek salya peroksidaz aktivitesinin, gingival enflamasyonun göstergesi olabileceğini vurgulanmışlardır (233). AgP ve KP'li bireylerde kontrol grubuna kıyasla salya MPO aktivitesinin arttığı ve bu artışın en fazla AgP olan grupta gözlemediği rapor edilmiştir (28). Buna karşın Saxen ve ark., LAgP'li bireylerde salya MPO seviyesinin düştüğü saptanmıştır (25). Yapılan başka bir çalışmada ise salya ve serum MPO seviyeleri AgP, KP ve sağlıklı bireylerde karşılaştırılmış ve periodontitisli gruplarda serum ve salya MPO seviyesinin daha yüksek seviyede olduğu ve AgP ve KP grup arasında herhangi bir fark gözlemediğini rapor etmişlerdir (234). MPO gen polimorfizminin de periodontal hastalığı etkilediği bildirilmiştir (235).

MPO seviyelerinin periodontal tedaviyle ilişkisini araştıran çalışmalarda ise farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Smith ve ark., enflamasyonla peroksidaz aktivitesinin arttığını ve periodontal tedavi sonrasında ise azaldığını göstermişlerdir (236). Benzer şekilde Behle ve ark., periodontal tedavi sonrasında MPO seviyelerinin azaldığını belirtmişlerdir (237). Meschiari ve ark. ise cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesinde periodontitisli bireylerde salya MPO aktivitesinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılınca daha yüksek seviyede olduğunu fakat tedavi sonrasında MPO seviyelerinin değişmediğini rapor etmişlerdir (238).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiş olup araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.02.2015 tarihli toplantısında 33 sayı numarası ile onay alınmıştır.

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya, kesitsel çalışma dizaynına uygun olarak, Süleyman Demirel Üniversitesi Dahiliye Anabilim Dalı'na tıbbi kontrol ve rutin muayeneye gelen hastalar dahil edildi. Bu hastalardan rastgele örneklem metoduna uygun olarak, çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllü bireylerin muayenesi yapıldı. Toplam 340 hasta değerlendirildi ve bu hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden 222 kadın çalışmaya dahil edildi. Bu bireylerden muayenelerini tamamlamayanlar çıkartıldı ve 90 menopoza girmiş ve 86 menopoza girmemiş, toplam 176 bireye ait veriler değerlendirildi. Sosyodemografik özellikleri ile sistemik sağlık durumları ve alışkanlıklarını (ağız bakımı, sigara içme vb.) değerlendiren soruların bulunduğu bir anket doldurmaları istendi. Boy, kilo verileri ve hastaların metabolik verileri kaydedildi ve VKİ (kg/m^2) hesaplandı. Obezite varlığı, VKİ'ye göre belirlenerek Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre: 'Normal: $\text{VKİ} < 25$, Aşırı Kilolu: $25 \leq \text{VKİ} < 30$ ve Obez: $\text{VKİ} \geq 30$ ' olarak kategorize edildi (239). Çalışma dışı bırakma kriterleri, 30 yaşın altındaki ve son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmüş hastalar, sigara kullanan bireyler, kemoterapi, radyoterapi alan hastalar, böbrek, karaciğer ve akciğer hastalığı bulunan bireyler, hamilelik, emzirme dönemlerinde bulunan hastalar, HRT tedavisi alan hastalar ve cerrahi olarak menopoza girmiş bireyler olarak kabul edildi.

Metabolik risk faktörleri, "Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III" (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) kriterleri (240) göz önüne alınarak belirlendi. Bu kriterlere ait eşik değerler:

- Bel çevresi ≥ 88 cm
- Arteriyel kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- TG seviyesi ≥ 150 mg/dl
- HDL < 50 mg/dl
- AKŞ ≥ 110 mg/dl

Ayrıca çoklu metabolik risk faktörü varlığının etkisini değerlendirilebilmek amacıyla hastalar, “Risk faktörü yok, 1 risk faktörü, 2 risk faktörü, 3 risk faktörü, ≥ 4 risk faktörü (4 veya 5 risk faktörü içerenler)” olarak gruplandırıldı.

3.2. Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya, her yarım çenede en az 2 diş olmak üzere toplamda en az 8 doğal dişi olan bireyler dahil edildi. Periodontal hastalık sınıflaması Armitage’ın 1999 sınıflamasına göre belirlendi (201). Hastalar periodontal hastalığın varlığına ya da yokluğuna göre kategorize edildi. Ölçümler aynı araştırmacı tarafından (E.K) 3. molar dişler de dahil olmak üzere Williams Periodontal sond (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2.1. Plak İndeksi (Pİ)

Plak ölçümünde Silness ve Loe’nin tanımladığı ve periodontal sondun diş yüzeyine sürtülüp çekilmesi şeklinde değerlendirilen Pİ kullanıldı (241). Bu indekse göre;

0. Dişeti bölgesinde dental plak yok
1. Serbest dişeti kenarında veya dişte komşu bölgeye yapışık film şeklinde dental plak
2. Dişeti cebinde, dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir dental plak varlığı
3. Dişeti cebinde, dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir miktarda yoğun, yumuşak eklenti varlığı anlamına gelmektedir.

Bireye ait Pİ değeri; her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve meziolingual yüzeyinden alınan Pİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısı X 4) bölünerek hesaplandı.

3.2.2. Gingival İndeks (Gİ)

Dişeti kenarı ve papiller alanların değerlendirilmesinde Loe ve Silness tarafından sınıflandırılan Gİ kullanıldı (242). Bu indekse göre;

0. Sağlıklı dişeti

1. Hafif iltihap, renkte hafif değişiklik ve hafif ödem mevcuttur. Sondalamada kanama görülmez.

2. Orta derecede iltihap, kırmızılık, ödem ve sondalamada kanama vardır.

3. Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem, ülserasyonlar ve spontan kanama eğilimi mevcuttur.

Bireye ait Gİ değeri; her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve meziolingual yüzeyinden alınan Gİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısı X 4) bölünerek hesaplandı.

3.2.3. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi (DOKİ)

Mühleman ve Son tarafından tanımlanan bu indekste, önce gözle dişeti kenarı ve papiller alan değerlendirildi ve ardından dişeti cebi sondlandı (243). Bu indekse göre;

0. Papiller ve marjinal dişeti sağlıklı görünümde olup sondalamada kanama yoktur.

1. Dişeti sağlıklı görünümde olup sondalamada kanama vardır.

2. Sondalamada kanamayla birlikte dişetinin rengi değişmiştir, ödem yoktur.

3. Sondalamada kanamayla birlikte, dişetinin rengi değişmiş, hafif ödem mevcuttur.

4. Sondalamada kanamayla birlikte, dişetinin rengi değişmiş, belirgin ödem mevcuttur.

5. Kendiliğinden kanamayla birlikte, dişetinin rengi değişmiş, şiddetli ödem mevcuttur.

Bireye ait DOKİ değeri; her dişin labial ve lingual marjinal dişeti ile mezial ve distal papiller bölgeden alınan DOKİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısı X 4) bölünerek hesaplandı.

3.2.4. Periodontal Cep Derinliği (CD)

Cep derinliği meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual olmak üzere altı bölgeden ölçüldü.

Ölçümler sırasında periodontal sond basınç uygulamadan, dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırıldı ve dişeti kenarından periodontal cep tabanına kadar olan mesafe ölçülerek kaydedildi.

Bireye ait CD değeri; her bir bölgeden alınan CD değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısı X 6) bölünerek hesaplandı.

3.2.5. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Bireylerin KAS değerleri, periodontal cep derinliğine, dişeti çekilme miktarlarının (mine-sement sınırından dişeti kenarına kadar olan mesafe) eklenmesiyle hesaplandı. Ölçümler altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) yapıldı.

Bireye ait KAS değeri; her bir bölgeden alınan KAS değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (Diş sayısı X 6) bölünerek hesaplandı.

3.3. Çürük, Kayıp, Dolgulu Dişler İndeksi (DMFT)

DMFT indeksi, bireylerin çürük (D), çürük nedeniyle çekilmiş (M) ve dolgulu diş sayıları (F) toplanarak D+M+F değerinin elde edilmesiyle ölçüldü. Çürük dışında başka bir nedenle çekilen, kaplanan ya da köprü ayağı olan dişlerle, konjenital olarak eksik olan, sürmemiş ya da süren dişler dahil edilmedi.

3.4. Salya Örneklerinin Alınması

Çalışmaya katılan hastalardan uyarılmamış salya örnekleri toplandı. Hastaların periodontal muayenesi yapılmadan önce, bardağın içerisine 10 dakika boyunca tükürmeleri istendi. Bu yöntemde, salyanın ağız tabanında birikmesine izin verildikten sonra bireyin bir test kabına her 60 saniyede bir tükürmesi istendi (244). Toplanan örnekler Eppendorf tüplere alındı ve etiketlendi. Eppendorf tüpler, parafilm ile kaplanarak salya MPO seviyelerinin değerlendirileceği güne kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.5. Metabolik Verilerin Değerlendirilmesi

Hasta kayıtları yardımıyla rutin metabolik parametrelerin içerisinde yer alan AKŞ, glikolize hemoglobin (HbA1c), TG, TK, HDL, LDL, AST, ALT, BUN, kreatinin, Ca, PMNL sayısı/lenfosit sayısı (Ne/Le), ve 25 OH Vitamin D3 (D Vitamini) değerleri kaydedildi.

3.6. Salya MPO Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Salya MPO analizi için sandviç Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ticari kiti (Sunred Human myeloperoksidase (MPO) ELISA Kit, Shanghai, Çin) kullanıldı. Sonuçlar ng/ml olarak belirlendi.

Salya MPO düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan enzim immün ölçüm yöntemi çift antikor sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır. Bu teknikte MPO için spesifik antikorlar mikropate üzerine immobilize edilir. Kalibratörler ve test örnekleri mikropate üzerine ilave edilerek antijenin (MPO) monoklonal antikora bağlanması sağlanır. Bağlanmayan içerik uzaklaştırıldıktan sonra MPO için spesifik biotin-konjuge antikor ilave edilir ve yıkamanın ardından, avidin konjuge horseradish peroksidaz enzimi ortama eklenir. Bağlı olmayan avidin-enzim birleşimini uzaklaştırmak için yıkama işlemi yapılır ve ortama substrat eklenerek başlangıç aşamasında bağlanan MPO miktarıyla doğru orantılı olarak renk değişimi gerçekleşir. Renk oluşumunun durdurma solüsyonuyla sonlandırılmasını takiben rengin yoğunluğu mikropate okuyucu yardımıyla 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile belirlenir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait verilerin değerlendirilmesinde IBM® SPSS® Statistics for Windows® 20.0 istatistik paket programı kullanıldı (245). Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ve değişkenlerin varyanslarının homojen olup olmadığı Levene'in testi ile değerlendirildi.

Premenopoz ve postmenopoz gruplarının ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Ki-kare bağımsızlık testi, metabolik risk faktörü değişkenine göre incelenen özelliklerin ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Kruskal-Wallis analizi sonucunda anlamlı bulunanlar Bonferroni düzeltme katsayısı kullanılarak Mann-Whitney U testiyle yapıldı. Parametreler arasındaki korelasyonların hesaplanmasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak değerlendirildi. Sonuçlar sayı (n) ve yüzde değeri ile (%) ya da ortalama (ort) \pm standart sapma (SS) olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 30-70 yaşları arasında toplam 176 kadın birey dahil edildi. Kadınlar menopoza durumlarına göre; premenopoz (n=86) ve postmenopoz (n=90) olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya dahil edilen bireylere ait metabolik risk faktörü dağılımı Tablo 1’de, sosyodemografik özellikler ise Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 1. Menopoz durumuna göre metabolik risk faktörlerinin dağılımı (n (%))

	Premenopoz n = 86	Postmenopoz n = 90
Metabolik Risk Faktörleri		
Bel Çevresi \geq 88 cm	39 (%45,3)	58 (%64,4)
Arteriyel kan basıncı \geq 130/85 mmHg	8 (%9,3)	35 (%38,9)
TG \geq 150 mg/dl	20 (%23,3)	30 (%33,3)
HDL $<$ 50 mg/dl	24 (%27,9)	25 (%27,8)
AKŞ \geq 110 mg/dl	24 (%27,9)	38 (%42,2)

Sosyodemografik veriler incelendiğinde, menopoza giren kadınlarda yaşın, VKİ’nin, abdominal obezitenin ve metabolik risk faktörü sayısının arttığı, eğitim seviyesinin ise daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca menopoza giren grupta antihipertansif, antihiperlipidemik ve kardiyovasküler ilaç kullanımının daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 3’de menopoz durumuna göre grupların periodontal ve metabolik verileri gösterildi. Periodontal parametrelerin (Pİ, Gİ, DOKİ, CD ve KAS) postmenopozal kadınlarda istatistiksel olarak daha yüksek seviyede olduğu, ayrıca eksik diş sayısı ve DMFT değerlerinin de anlamlı derecede arttığı saptandı. Postmenopozal grupta salya hacminin azaldığı fakat anlamlılık oluşmadığı belirlendi ($p>0,05$). Metabolik veriler değerlendirildiğinde ise AKŞ ve lipid parametrelerinin (TK, TG ve LDL) postmenopozal kadınlarda daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca ALT, BUN ve salya MPO seviyelerinin de postmenopozal kadınlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi.

Tablo 2. Menopoz durumuna göre sosyodemografik özellikler (n (%))

	Premenopoz n = 86	Postmenopoz n = 90	P
Yaş			
30-40 Yaş	56 (%100)	0 (%0)	
40-50 Yaş	23 (%54,8)	19 (%45,2)	0,000
50-60 Yaş	7 (%12,1)	51 (%87,9)	
60-70 Yaş	0 (%0)	20 (%100)	
VKİ (kg/m ²)			
<25	38 (%77,6)	11 (%22,4)	0,000
25-30	23 (%46)	27 (%54)	
>30	25 (%32,5)	52 (%67,5)	
Abdominal Obezite			
Bel çevresi < 88cm	47 (%59,5)	32 (%40,5)	0,011
Bel çevresi ≥ 88cm	39 (%40,2)	58 (%59,8)	
Eğitim Düzeyi			
İlköğretim	33 (%33)	67 (%67)	0,000
Lise	23 (%63,9)	13 (%36,1)	
Üniversite	30 (%75)	10 (%25)	
Diş hekimi ziyareti			
6 ayda 1	4 (%57,1)	3 (%42,9)	
Senede 1	8 (%80)	2 (%20)	0,110
Şikayeti olunca	74 (%46,5)	85 (%53,5)	
Diş Fırçalama Sıklığı			
Günde 2-3	18 (%50)	18 (%50)	
Günde 1	33 (%55,9)	26 (%44,1)	0,327
<Günde 1	35 (%43,2)	46 (%56,8)	
Diş arası temizlik			
Yapmıyor	58 (%50)	58 (%50)	0,675
Yapıyor	28 (%46,7)	32 (%53,3)	
Metabolik Risk Faktörü Sayısı			
Risk Faktörü Yok	28 (%70)	12 (%30)	
1 Risk Faktörü	25 (%48,1)	27 (%51,9)	0,006
2 Risk Faktörü	17 (%48,6)	18 (51,4)	
3 Risk Faktörü	10 (%43,5)	13 (%56,5)	
≥4 Risk Faktörü	6 (%23,1)	20 (%76,9)	
İlaç Kullanımı			
Antidiyabetik	22 (%41,5)	31 (%58,5)	0,200
Antihipertansif	8 (%19,5)	33 (%80,5)	0,000
Antihiperlipidemik	5 (%23,8)	16 (%76,2)	0,014
Kardiyovasküler	2 (13,3)	13 (%86,7)	0,004

Tablo 3. Menopoz durumuna göre periodontal ve metabolik verilerin karşılaştırması (ort±SS)

	Premenopoz n = 86	Postmenopoz n = 90	P
Periodontal Parametreler			
Pİ	1,29±0,62	1,6±0,6	0,000
Gİ	1,15±0,4	1,43±0,46	0,000
DOKİ	1,93±0,81	2,43±0,83	0,000
CD (mm)	2,88±0,61	3,45±0,55	0,000
KAS (mm)	2,97±0,74	3,91±0,73	0,000
DMFT	11,17±6,17	17,78±6,9	0,000
Eksik Diş Sayısı	4,63±4,19	10,83±6,76	0,000
Salya Hacmi (ml/dk)	0,46±0,23	0,42±0,2	0,426
Metabolik Veriler			
AKŞ (mg/dl)	125,44±73,01	127,44±63,68	0,035
HbA1c (%)	8,19±2,85	7,46±1,97	0,464
TK (mg/dl)	156,19±43,07	186,7±58,79	0,003
TG (mg/dl)	131,86±72,09	162,49±105,71	0,040
HDL (mg/dl)	52,86±8,59	55,98±11,66	0,132
LDL (mg/dl)	106,57±37,27	122,92±41,92	0,022
TK/HDL	3,92±0,92	4,21±1,25	0,447
AST (U/L)	20,96±9,62	26,91±17,54	0,067
ALT (U/L)	19,43±11,94	31,44±37,7	0,048
BUN (mg/dl)	12,14±11,48	15,76±9,18	0,000
Kreatinin (mg/dl)	0,99±1,18	0,92±0,32	0,193
Ne/Le	2,39±2,22	2,74±3,82	0,084
Ca ⁺² (mg/dl)	9,17±0,85	9,48±0,64	0,296
D vitamini (nmol/l)	20,63±23,82	16,04±13,7	0,856
MPO (ng/ml)	7,39±1,28	8,66±2,36	0,003

ort±SS: ortalama ± standart sapma

Tablo 4’de metabolik risk faktörü sayısına göre periodontal parametrelerin ve salya MPO seviyeleri karşılaştırılması görülmektedir. Metabolik risk faktörü sayısının artmasıyla birlikte periodontal parametrelerin arttığı, salya hacminin azaldığı, salya MPO seviyelerinin ise gruplar arasında genelde benzer seviyede olduğu tespit edildi.

Tablo 4. Tüm bireylerde metabolik risk faktörü sayısına göre periodontal parametrelerin ve salya MPO seviyelerinin karşılaştırması (ort±SS)

	Metabolik Risk Faktörü Sayısı				
	0 n = 40	1 n = 52	2 n = 35	3 n = 23	≥4 n = 26
Pİ	0,93±0,44 ^a	1,44±0,56 ^b	1,7±0,59 ^c	1,62±0,62 ^{bc}	1,77±0,6 ^c
Gİ	0,9±0,3 ^a	1,29±0,39 ^b	1,44±0,42 ^{bc}	1,49±0,48 ^{bc}	1,54±0,39 ^c
DOKİ	1,42±0,57 ^a	2,22±0,78 ^b	2,44±0,83 ^{bc}	2,64±0,89 ^c	2,56±0,6 ^c
CD (mm)	2,73±0,44 ^a	3,09±0,56 ^b	3,32±0,63 ^b	3,2±0,54 ^b	3,8±0,66 ^c
KAS (mm)	2,84±0,55 ^a	3,29±0,76 ^b	3,66±0,84 ^c	3,66±0,9 ^{bc}	4,25±0,75 ^d
DMFT	12±7,25 ^a	14,94±7,27 ^b	15,14±7,07 ^{ab}	15,91±8,12 ^{ab}	15,69±6,77 ^b
Eksik Diş Sayısı	5,55±5,8 ^a	8,44±5,85 ^b	7,69±6,32 ^{ab}	8,3±7,75 ^{ab}	9,69±6,93 ^b
Salya Hacmi (ml/dk)	0,47±0,2 ^a	0,48±0,22 ^a	0,41±0,19 ^{ab}	0,46±0,29 ^{ab}	0,34±0,14 ^b
MPO (ng/ml)	8,13±2,37 ^a	7,84±2,09 ^{ab}	8,59±1,55 ^{ab}	8,02±2,18 ^b	8,12±2,16 ^{ab}

Farklı harfler istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir ($P < 0,05$)

ort±SS: ortalama ± standart sapma

Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda metabolik risk faktörü sayısına göre periodontal parametrelerin ve salya MPO seviyelerinin grup içi karşılaştırmaları Tablo 5 ve 6'da gösterildi.

Menopoz öncesi kadınlarda metabolik risk faktörü sayısının artmasıyla DMFT dışında bütün periodontal parametrelerin arttığı, salya hacminin ise azaldığı belirlendi. Salya MPO seviyeleri, menopoz öncesi kadınlarda metabolik risk faktörü sayısının artmasıyla birlikte değişim göstermedi (Tablo 5).

Tablo 5. Menopoz öncesi duruma göre çoklu metabolik risk faktörlerinin varlığı açısından periodontal parametrelerin ve salya MPO seviyelerinin karşılaştırması (ort±SS)

	Premenopoz				
	Metabolik Risk Faktörü Sayısı				
	0 n = 28	1 n = 25	2 n = 17	3 n = 10	≥4 n = 6
Pİ	0,91±0,51 ^a	1,35±0,61 ^b	1,73±0,59 ^c	1,25±0,47 ^b	1,6±0,47 ^{bc}
Gİ	0,86±0,3 ^a	1,23±0,39 ^b	1,4±0,37 ^b	1,19±0,34 ^b	1,38±0,13 ^b
DOKİ	1,35±0,6 ^a	2,09±0,76 ^b	2,41±0,83 ^b	2,1±0,71 ^b	2,34±0,53 ^b
CD (mm)	2,51±0,27 ^a	2,79±0,46 ^b	3,2±0,82 ^{bc}	3,06±0,61 ^b	3,76±0,26 ^c
KAS (mm)	2,53±0,27 ^a	2,86±0,56 ^b	3,37±0,95 ^{bc}	3,22±0,9 ^{bc}	3,93±0,3 ^c
DMFT	8,93±4,71 ^a	11,96±6,52 ^a	13,59±7,86 ^a	10,1±2,6 ^a	13,33±7,34 ^a
Eksik Diş Sayısı	2,96±1,71 ^a	5,48±4,1 ^b	5,82±4,55 ^{bc}	2,9±2,81 ^{ac}	8,33±8,66 ^{ab}
Salya Hacmi (ml/dk)	0,46±0,21 ^{ab}	0,51±0,19 ^a	0,39±0,22 ^b	0,57±0,31 ^a	0,26±0,08 ^c
MPO (ng/ml)	7,26±1,17 ^a	7,5±1,02 ^a	7,79±1,44 ^a	6,76±1,32 ^{bc}	7,15±1,95 ^{ac}

Farklı harfler istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir ($P < 0,05$)

ort±SS: ortalama ± standart sapma

Postmenopozal kadınlarda metabolik risk faktörü sayısının artmasıyla Pİ, Gİ, CD, KAS ve DOKİ değerlerinin arttığı bulunurken, DMFT, eksik diş sayısı, salya hacmi ve salya MPO seviyelerinde önemli farklılık belirlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Menopoz sonrası duruma göre çoklu metabolik risk faktörlerinin varlığı açısından periodontal verilerin ve salya MPO seviyelerinin karşılaştırması (ort±SS)

	Postmenopoz				
	Metabolik Risk Faktörü Sayısı				
	0 n = 12	1 n = 27	2 n = 18	3 n = 13	≥4 n = 20
Pİ	0,99±0,25 ^a	1,52±0,5 ^b	1,67±0,6 ^{bc}	1,9±0,58 ^c	1,82±0,64 ^{bc}
Gİ	0,99±0,27 ^a	1,35±0,38 ^b	1,47±0,48 ^{bc}	1,72±0,45 ^c	1,58±0,43 ^{bc}
DOKİ	1,57±0,51 ^a	2,35±0,79 ^b	2,47±0,86 ^b	3,04±0,82 ^c	2,63±0,62 ^{bc}
CD (mm)	3,24±0,32 ^a	3,36±0,51 ^a	3,43±0,37 ^a	3,3±0,47 ^a	3,81±0,74 ^b
KAS (mm)	3,55±0,31 ^a	3,69±0,7 ^a	3,93±0,61 ^a	4±0,77 ^{ab}	4,34±0,82 ^b
DMFT	19,17±7,21 ^a	17,7±6,91 ^a	16,61±6,09 ^a	20,38±8,12 ^a	16,4±6,62 ^a
Eksik Diş Sayısı	11,58±7,35 ^a	11,19±5,94 ^a	9,44±7,33 ^a	12,46±7,83 ^a	10,1±6,53 ^a
Salya Hacmi (ml/dk)	0,48±0,17 ^a	0,46±0,24 ^{ab}	0,43±0,17 ^{ab}	0,37±0,26 ^b	0,37±0,14 ^{ab}
MPO (ng/ml)	9,39±3,11 ^a	8,05±2,53 ^a	9,38±1,26 ^a	8,78±2,29 ^a	8,47±2,19 ^a

Farklı harfler istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir ($P < 0,05$)

ort±SS: ortalama ± standart sapma

Tablo 7’de, aynı metabolik risk faktörü sayısına sahip bireylerde, postmenopozal grupta premenopozal gruba göre salya hacmi dışındaki periodontal parametrelerde genel olarak artış belirlendi. Salya MPO seviyelerinin ise, bütün metabolik risk faktörü gruplarında menopoz ile yükseldiği, bu artışın 2 metabolik risk faktörü varlığında anlamlı olduğu bulundu.

Tüm bireylere ait periodontal parametreler, biyokimyasal ve sosyodemografik veriler arasındaki anlamlı korelasyonlar Tablo 8’de görülmektedir. Periodontal parametreler ile metabolik risk faktörü sayısı, lipid parametreleri (TK ve TG), AKŞ, kreatinin, ALT, BUN ve Ne/Le oranı, yaş, VKİ ve abdominal obezite arasında pozitif, HDL, Ca, salya hacmi ve eğitim seviyesi ile negatif korelasyon tespit edildi. Salya hacmi ile metabolik risk faktörü sayısı, AKŞ, Ne/Le oranı, yaş ve abdominal obezite arasında negatif korelasyon bulunurken, MPO ile TG, TK/HDL, KAS ve VKİ arasında pozitif korelasyon belirlendi. Yaşın metabolik risk faktörü sayısı, VKİ, abdominal obezite, TK ve TG seviyeleri ile pozitif, eğitim düzeyiyle negatif ve eğitim düzeyinin ise metabolik risk faktörü sayısı, abdominal obezite, VKİ, TK ve TG seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Abdominal obezite ve VKİ’nin ise metabolik risk faktörü sayısı, AKŞ, BUN, ALT ve TG ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu.

Postmenopozal grupta periodontal parametreler, biyokimyasal ve sosyodemografik veriler arasındaki anlamlı korelasyonlar Tablo 9’da belirtildi. Periodontal parametrelerin metabolik risk faktörü sayısı, AKŞ, Ne/Le, abdominal

obezite ve VKİ ile pozitif, HDL ve eğitim ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca CD ve KAS ile TK/HDL arasında ve KAS ile TG, HbA1c ve BUN arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Salya hacminin metabolik risk faktörü sayısı, AKŞ, Ne/Le, eksik diş ve abdominal obezite ile negatif, MPO'nun ise TG ve TK/HDL ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. Yaşın Pİ, DMFT, eksik diş sayısı ve Ne/Le oranı ile pozitif, TK/HDL ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Menopoz yaşının Pİ, DOKİ ve Ne/Le ile pozitif, salya hacmi ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Abdominal obezite ve VKİ'nin metabolik risk faktörü sayısı ve ALT ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Ayrıca abdominal obezitenin TG ve VKİ ile pozitif, eğitim düzeyi ile negatif korelasyonu gösterildi.

Tablo 7. Metabolik risk faktörü sayısına göre, menopoz durumu açısından, periodontal parametrelerin ve salya MPO seviyelerinin karşılaştırması (ort±SS)

	Metabolik Risk Faktörü Sayısı														
	0			1			2			3			≥4		
	PreM n = 28	PostM n = 12	P	PreM n = 25	PostM n = 27	P	PreM n = 17	PostM n = 18	P	PreM n = 10	PostM n = 13	P	PreM n = 6	PostM n = 20	P
PI	0,91±0,51	0,99±0,25		1,35±0,61	1,52±0,5		1,73±0,59	1,67±0,6		1,25±0,47	1,9±0,58	*	1,6±0,47	1,82±0,64	
Gİ	0,86±0,3	0,99±0,27		1,23±0,39	1,35±0,38		1,4±0,37	1,47±0,48		1,19±0,34	1,72±0,45	*	1,38±0,13	1,58±0,43	
DOKİ	1,35±0,6	1,57±0,51		2,09±0,76	2,35±0,79		2,41±0,83	2,47±0,86		2,1±0,71	3,04±0,82	*	2,34±0,53	2,63±0,62	
CD (mm)	2,51±0,27	3,24±0,32	*	2,79±0,46	3,36±0,51	*	3,2±0,82	3,43±0,37		3,06±0,61	3,3±0,47		3,76±0,26	3,81±0,74	
KAS (mm)	2,53±0,27	3,55±0,31	*	2,86±0,56	3,69±0,7	*	3,37±0,95	3,93±0,61	*	3,22±0,9	4±0,78	*	3,93±0,3	4,34±0,82	
DMFT	8,93±4,71	19,17±7,21	*	11,96±6,53	17,7±6,91	*	13,59±7,86	16,61±6,09		10,1±2,6	20,38±8,12	*	13,33±7,34	16,4±6,62	
Eksik Diş Sayısı	2,96±1,71	11,58±7,35	*	5,48±4,1	11,19±5,94	*	5,82±4,55	9,44±7,33		2,9±2,81	12,46±7,83	*	8,33±8,66	10,1±6,53	
Salya Hacmi (ml/dk)	0,46±0,21	0,48±0,17		0,51±0,19	0,46±0,24		0,39±0,22	0,41±0,17		0,57±0,31	0,37±0,26	*	0,37±0,08	0,26±0,14	
MPO (ng/ml)	7,26±1,17	9,39±3,11		7,5±1,02	8,05±2,53		7,79±1,44	9,38±1,26	*	6,76±1,32	8,78±2,29	*	7,15±1,95	8,47±2,19	

*P <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır

ort±SS: ortalama ± standart sapma

PreM: Premenopozal grup

PostM: Postmenopozal grup

Tablo 8. Tüm bireylerde periodontal parametreler, biyokimyasal ve sosyodemografik veriler arasındaki anlamlı korelasyonlar

Metabolik Risk Faktörü		Yaş	VKİ	Abdominal Obezite	Eğitim Düzeyi	TK	HDL	TG	TK/HDL	AKŞ	Kreatinin	ALT	BUN	Ca	Ne/Le	Salya Hacmi	MPO
Metabolik Risk Faktörü Sayısı																	
rho	,366**	,419**	,287**	-,491**	,243**	,231**											
P	,000	,000	,000	,000	,001	,002											
rho	,548**	,419**	,708**	-,423**		,237**	-,169**	,235**				,246**	,305**				,174*
P	,000	,000	,000	,000		,002	,025	,002				,002	,001				,048
Abdominal rho	,686**	,287**	,708**	-,356**		,360**	-,204**	,264**				,264**	,303**				-,204**
P	,000	,000	,000	,000		,007	,007	,000				,001	,001				,007
Eğitim rho	-,429**	-,491**	-,423**	-,356**		-,150**											
P	,000	,000	,000	,000		,038		,046									
rho	,477**	,382**	,441**	,381**	-,494**	,232**	-,255**	,317**	,227**				,318**	-,335**	,248**		
P	,000	,000	,000	,000	,000	,002	,001	,000	,006				,000	,002	,001		
rho	,509**	,468**	,492**	,432**	-,516**	,268**	-,253**	,339**	,204**			,163**	,299**	-,269**	,200**		-,167**
P	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,000	,013			,041	,001	,014	,008		,027
DOKİ rho	,504**	,445**	,488**	,445**	-,501**	,235**	-,230**	,323**	,204**			,198**	,285**	-,221**	,182**		-,185**
P	,000	,000	,000	,000	,000	,002	,002	,002	,013			,013	,001	,045	,016		,014
rho	,481**	,594**	,536**	,372**	-,444**	,195**	,306**	,329**	,182**				,412**	-,263**			
P	,000	,000	,000	,000	,000	,010	,000	,000	,027				,000	,016			
rho	,511**	,508**	,225**	-,410**	,229**	,349**	,349**	,355**	,211**				,507**				-,209**
P	,000	,000	,003	,000	,002	,000	,000	,000	,010				,000				,005
DMFT rho	,180**	,554**	,278**	-,436**	,159**			,189**					,307**				,017
P	,017	,000	,000	,000	,035			,012					,001				
Eksik Diş rho	,165**	,662**	,512**	,359**	-,479**	,175**		,214**	,177**				,256**				
P	,028	,000	,000	,000	,020			,004	,031				,004				
Salya rho	-,212**	-,155**	-,204**	-,204**				-,189**									-,195**
Hacmi rho	,005	,040	,007	,007				,012									,009
MPO rho		,174**						,255**	,256**								
P		,048						,003	,028								

*P <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır

**P <0,01 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır

Tablo 9. Postmenopozal grupta periodontal parametreler, biyokimyasal veriler ve sosyodemografik veriler arasındaki anlamlı korelasyonlar

	Metabolik Risk Faktörü											Salya Hacmi		
	Menopoz Yaşı	Yaş	VKI	Abdominal Obezite	Eğitim Düzeyi	HDL	TG	TK/HDL	AKŞ	HbA1c	ALT		BUN	Ne/Le
Metabolik Risk Faktörü Sayısı	rho	,410**	,000	,654**	,000	-,739**	,502**	,443**	,396**	,000	,001	,000	,000	
	P													
Menopoz Yaşı	rho													,279**
	P													,008
Yaş	rho													,311**
	P													,003
VKI	rho	,410**		,557**		-,372**							,223*	
	P												,047	
Abdominal Obezite	rho	,654**		,557**		-,455**	,353**						,226*	-,324**
	P												,044	,002
Eğitim Düzeyi	rho			-,220*		,037	,007							
	P													
PI	rho	,424**	,217*	,382**	,370**	-,418**	-,319*		,249*					,278**
	P								,018					,008
GI	rho	,446**	,045	,416**	,393**	-,349**	-,334*		,287**					,214*
	P								,006					,043
DOKI	rho	,434**	,208*	,370**	,394**	-,341**	-,302*		,251*					
	P								,017					
CD	rho	,317**		,465**	,223*	-,353**			,329*					
	P								,013					
KAS	rho	,401**		,313**		-,481**	,281*	,492**	,235*	,375*		,260*		
	P								,026	,034		,029		
DMFT	rho	,212*												
	P													
Eksik Diş Sayısı	rho	,224*												-,240*
	P													,023
Salya Hacmi	rho	-,223*	-,212*	-,324**					-,238*					-,232*
	P								,024					,028
MPO	rho													
	P								,400**	,005				,018

*P <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır

**P <0,01 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılıktır

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalık, mikrobiyal dental plağa karşı oluşan kronik, enflamatuvar bir hastalıktır. Mikrobiyal dental plak uzun yıllar periodontal hastalıkların patogenezi ve patolojisinin yanı sıra sınıflandırılmasında da ön planda tutulmuştur (201). Günümüzde, periodontal hastalık patogenezinde enflamatuvar yanıtı düzenleyen konak faktörlerinin hastalığa olan duyarlılığı ve hastalık şiddetini etkilediğinin anlaşılmasıyla, konak yanıtının önemi ortaya konmuştur (35). Bu görüş, periodontal hastalığın sistemik hastalıkların etiolojisinde önemli olabileceğini düşündürmüştür (246).

Periodontitis, özellikle yetişkinlerde diş kayıplarının ana nedenlerinden biridir (247). Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarla metabolik, hormonal ve genetik faktörlerin, beslenme bozukluklarının, sistemik sağlığı etkileyen kronik hastalıkların, sigara ve/veya alkol kullanımının ve stresin periodontal hastalığın şiddetini ve yaygınlığını etkileyebilen risk faktörleri oldukları gösterilmiştir (4,247). Periodontal hastalığın etiopatogenezi ile ilgili bilgilerin sürekli değişmesi ve periodontal hastalığın başlamasında ya da ilerlemesinde etkili olduğu düşünülen faktörlerin potansiyel öneminin belirlenmesi, periodontitis ve sistemik sağlık arasındaki ilişkinin anlaşılmasında etkili olmaktadır (4,37,247).

Menopoz, kadınların hayatlarının büyük bir kısmını kapsayan fizyolojik bir süreçtir. Menopozla birlikte meydana gelen östrojen eksikliği, kronik sistemik hastalıklarda (KVH gibi) rol alan birçok metabolik risk faktörünün (insülin direnci, hiperlipidemi, obezite gibi) ortaya çıkmasına neden olmaktadır (91). Bu durumla bağlantılı olarak bu risk faktörlerinin gelişimini engellemek için HRT'nin kullanılabileceği hipotezi geçerliliğini korumaktadır (99). Menopozda sistemik etkilerin yanı sıra, oral semptomlar da görülmektedir. Östrojen kemik yıkımında rol alan enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu engeller ve eksikliği ise, periodontitis sırasında daha yoğun bir gingival enflamasyon oluşumuna ve kemik kaybına katkıda bulunur (124,248). Menopozla birlikte periodontal hastalık şiddetinin arttığı (124,249,250) ve kemik mineral yoğunluğunun azaldığı (13,251) da rapor edilmiştir.

MPO, konak savunmasında ve bakterilerin öldürülmesinde oldukça önemli etkiye sahip, nötrofil kaynaklı bir enzimdir (23). Diyabet (25) ve hiperlipidemi (26)

gibi metabolik hastalıkların nötrofil aktivitesini arttırabileceği ve menopozal durumun MPO düzeylerini etkileyebileceği bildirilmiştir (27). Periodontal hastalık dişeti dokusunda, salya ve DOS'da MPO düzeylerinin artmasına yol açmaktadır (28-30). Çalışmamızda, menopoz ve periodontal hastalık ilişkisinde, çoklu metabolik risk faktörü varlığının periodontal durum ve salyanın koruyucu elemanlarından biri olan MPO düzeyleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. NCEP ATP III sınıflandırmasında yer alan metabolik risk faktörleri dikkate alındı (240).

Östrojen ve progesteronun oral kaviteye birçok etkisi vardır (252). Östrojen ve progesteron reseptörlerinin gingivada, fibroblastlarda ve osteoblastlardaki varlığının periodontal durumu etkileyebileceği belirtilmiştir (253). Östrojen, kemik yıkımında önemli olan enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu engeller (248). Düşük östrojen üretimi IL1, IL6, IL8, IL10, TNF α ve granülosit stimüle edici faktör üretimini indükler (5,254). Menopozla girişle birlikte kemik metabolizmasının yavaşladığı birçok çalışmayla gösterilmiştir (255,256). Menopozda meydana gelen hormonal değişiklikler periodontal sağlığı olumsuz yönde etkiler (257). Östrojen eksikliği periodontitis sırasında daha yoğun bir gingival enflamasyon oluşumuna ve periodontal ataçman kaybına katkıda bulunur (124,248). Menopoz yaşının ataçman kaybı için güçlü bir belirleyici olabileceği de belirtilmiştir (258,259). HRT tedavisi almayan postmenopozal kadınlar tedavi alanlarla karşılaştırıldığında daha fazla gingival kanama (248), daha düşük alveolar kemik dansitesi (251) ve daha az sayıda diş (17,260) sahip oldukları belirtilmiştir. HRT ile birlikte daha az gingival enflamasyon, plak skoru ve ataçman kaybı olduğu da gösterilmiştir (261). Norderyd ve ark., menopoz sonrası HRT tedavisi alan bireylerde gingival kanamanın ve plak miktarının daha az olduğunu belirtmişlerdir (248). Engeland ve ark., 50-54 yaşlarındaki premenopozal kadınlar ile 18-43 yaşlarındaki kadınların mukozal iyileşme hızını benzer bulurken, HRT almayan postmenopozal kadınlarda iyileşmenin geciktiğini bildirmişlerdir (262). Menopoz sonrasında kemik mineral yoğunluğunun azalması ve periodontal hastalık şiddetinin artması sonucunda diş kaybı insidansı da artar (263). Östrojen tedavisi ile postmenopozal diş kaybı (17,18) ve periodontal yıkım (19,264) azalmaktadır. Çalışmamızda postmenopozal bireylerde periodontal parametrelerin daha yüksek değerlerde olduğu ve Pİ ve DOKİ'nin menopoz yaşı ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi. Çalışma sonuçlarımızla

göre, literatüre paralel olarak DMFT değerleri postmenopozal grupta premenopozal gruba göre daha yüksek seviyede idi (135,265). Postmenopozal kadınlarda eksik diş sayısı $10,83 \pm 6,76$ iken, premenopozal kadınlarda belirgin şekilde azaldığı belirlendi ve $4,63 \pm 4,19$ olarak saptandı. Menopozla birlikte gingival enflamasyon ve DMFT değerinin artmasının, östrojen eksikliğinin salya hacmi, içeriği ve pH'sı üzerindeki olası etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (135,258).

Eğitim düzeyi sosyal durumu ölçmek için sıklıkla kullanılan bir göstergedir. Kişinin eğitim seviyesi, mesleğini ve dolayısıyla gelir düzeyini etkilemektedir. Eğitim seviyesinin yükselmesiyle sağlıklı yaşam biçiminin tercihi arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (266). Eğitim seviyesi yüksek olan bireylerin sağlıklı ilişkili bilgileri daha iyi kullandıkları ve obeziteyle ilişkili riskler konusunda farkındalıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (267). Düşük eğitim seviyesiyle birlikte oral hijyen kötüleşmekte ve KP riski artmaktadır (268,269). Çalışmamızda sosyodemografik veriler incelendiğinde, menopozla birlikte eğitim seviyesinin daha düşük olduğu belirlendi. Tüm bireylerde ve postmenopozal grupta eğitim düzeyi ile periodontal parametreler arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Eğitim seviyesinin artmasıyla sigara, alkol, ilaç kullanımı ve obezitenin azaldığı, egzersiz ve koruyucu sağlık hizmetlerinin kullanımının ise arttığı belirtilmektedir (270). İkizlerde yapılan bir kesitsel çalışmada düşük eğitim düzeyi ve aşırı kilo arasında negatif ilişki gösterilmiştir (266). Karnehed ve ark. yaptıkları 10 yıllık bir çalışmada, normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında obez erkeklerde eğitim seviyesinin daha düşük olduğunu (271), Yoon ve ark. ise kadınlarda yüksek eğitim seviyesiyle birlikte VKİ ve bel çevresi genişliğinin azaldığını rapor etmişlerdir (267). Çalışmamızda tüm bireylerde düşük eğitim düzeyi ile yüksek VKİ ve abdominal obezite arasında belirlenen ilişki, düşük eğitim düzeyinin obezite gelişimine katkı sağlayabileceğini gösterdi. Bu durum TK ve TG seviyelerinin eğitim düzeyiyle gösterdikleri negatif korelasyon ile desteklendi.

Obez kadınlardaki periodontitis prevalansı normal kilolulara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (272). Obezitede, proenflamatuvar sitokin ve adipokin seviyelerinin yükselmesine bağlı olarak enflamatuvar durumun artışı ve anti-enflamatuvar mekanizmaların azalması ile düşük dereceli enflamasyon

oluşmaktadır (273). Hiperenflamatuvar cevaba neden olan bu mediyatörler periodontal hastalık patogenezini etkileyebilir (273-275). Genco ve ark., VKİ değerleri ile periodontal ataçman kaybı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermişler ve bu ilişkinin insülin direncinden etkilendiğine dikkat çekmişlerdir (8). Nitekim obezitenin, hem diyabet hem de periodontitis için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (276,277). Çalışmamızda da, tüm bireylerde ve ayrıca postmenopozal grupta VKİ ve abdominal obezite ile periodontal parametreler arasında belirlenen pozitif korelasyon, vücuttaki yağ dağılımının, periodontitis ile ilişkide önemli rol aldığını ortaya koymaktadır (278).

Menopoz sonrasında yaşlanmanın da etkisiyle vücut ağırlığının artması, vücut yağ dağılımının değişmesi gibi birçok fizyolojik değişim görülmektedir (104). Yaştan bağımsız olarak, menopozda santral obezite ve vücut yağ dağılımı değişikliğinin belirlenmesinde antropometrik metotların kullanımına ilişkin farklı görüşler vardır. (240). Çalışmamızda antropometrik metotlar olarak VKİ ve bel çevresi değerlendirildi. Yaş ile VKİ ve abdominal obezite arasında pozitif ilişki bulundu. Sonuçlarımız menopozla total ve abdominal vücut yağlarının arttığını gösteren çalışmalarla uyumludur (104,279).

Epidemiyolojik çalışmalarda diyabetin ve zayıf glisemik kontrolün periodontal hastalık için risk faktörü olduğu bilinmektedir (280). İGSÜ'nin periodontal dokuda birikiminin, periodontal enflamasyonda önemli olduğu rapor edilmiştir (281,282). İGSÜ birikimi mononükleer ve polimorfonükleer fagositik hücrelerin fagositoz ve migrasyonunu etkiler böylece daha patojenik subgingival flora oluşur ve periodontal yıkım artar (283). Ayrıca diyabetik bireylerde bakteriyel antijenlere karşı aşırı yanıt veren monosit-makrofaj sistemi, proenflamatuvar sitokin ve mediyatörlerin artmasına yol açar (284). Kötü glisemik kontrol periodontitis riskinin ve alveolar kemik kaybının artmasına yol açarken (236,285), diyabetik kontrolün sağlanmasıyla periodontitis riski ve şiddetinin azaldığı görülür (286). Diğer taraftan şiddetli periodontal hastalığın glisemik kontrolü etkileyebileceği de gösterilmiştir (287). Periodontal tedavi sonrasında, kötü glisemik kontrollü bireylerde AKŞ ve HbA1c seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığını gösteren (288) çalışmaların yanı sıra, metabolik kontrolün düzeldiğini ve HbA1c seviyelerinin azaldığını (289) bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Östrojen ve/veya progesteronun glikoz metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir (290,291). Literatürde menopozun insülin direnci üzerine olan etkileriyle ilişkili çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Kadınlarda 50 yaş sonrasında bozulmuş glikoz toleransı prevalansının arttığı (292,293), menopozla birlikte insülin direncinin kötüleştiği (110,120,294) ya da değişmediği (12,174) rapor edilmiştir. HRT sonrasında diyabet insidansının %35 azaldığı (295) ve postmenopozal bireylerde glisemik kontrolü sağladığı da vurgulanmıştır (296).

Guthrie ve ark., menopoza girmeyeyle birlikte bireylerin %16'sında bozulmuş glikoz toleransı tespit etmişler, ancak AKŞ'de herhangi bir değişiklik saptamamışlardır. Ayrıca vücut ağırlığının AKŞ düzeylerinde etkisi olabileceğini vurgulamışlardır (297). İnsülin direncinin yaşla veya obezitenin artmasıyla da kötüleştiği bilinmektedir. Bu yüzden menopozun salt etkisini ortaya koymak zordur. İnsülin direncini ölçmek için kullanılan öglisemik-hiperinsülinemik klamp veya intravenöz glikoz tolerans testi gibi metotların kullanımı oldukça sınırlıdır (120,175). Çalışmamızda tüm bireylerde AKŞ ile abdominal obezite ve VKİ arasında pozitif korelasyon bulundu. AKŞ seviyelerinin premenopozal gruba kıyasla postmenopozal grupta daha yüksek seviyede olduğu belirlendi. Tüm bireylerde ve postmenopozal grupta AKŞ ile periodontal parametreler arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

2 yıl takipli bir çalışmada şiddetli KP'e sahip tip 2 diyabetli bireylerde periodontitisi olmayan bireylerle kıyaslandığında metabolik kontrolün 6 kat daha kötü olduğu bulunmuştur (298). Periodontal enflamasyon ve HbA1c arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, Tip 2 diyabetlilerde kötü glisemik kontrol (yüksek HbA1c) varlığında periodontal hastalığın şiddetlendiği ve enflamatuvar belirteçlerin arttığı gösterilmiştir (299). Çalışmamızda HbA1c düzeyleri dikkate alındığında postmenopozal grupta HbA1c düzeyleri ile KAS değerleri arasında pozitif ilişki bulundu. AKŞ ve HbA1c'ye ilişkin sonuçlarımız menopozda glikoz metabolizması problemlerinin arttığını desteklerken, HbA1c düzeylerinin premenopoz grubunda da oldukça yüksek olması glisemik kontrol üzerinde menopozun etkisine yönelik yorum yapılmasını engellemektedir.

Serum lipid parametreleri üzerinde menopozun etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, menopozla TK, LDL ve TG seviyelerinde artış olduğu rapor edilmiştir

(116,300). LDL seviyelerinin menopoza birlikte %10-20 oranında arttığı (104) ve değişikliğin en önemli sebeplerinden birinin erken menopoza durumu olduğu belirtilmiştir (301). LDL apolipoproteinindeki Apo B ve diğer Apo B içeren partiküller postmenopozal bireylerde premenopozal bireylere kıyasla artmaktadır (300). TG seviyesinin yükselmesi postmenopozal dönemin erken belirtilerindedir (104,107,251,301). Ancak, Lindquist ve ark. menopoza girişle birlikte 6 yıl değerlendirdikleri bireylerde TG seviyesinin arttığını belirlerken, benzer yaşta premenopozal kadınlarla karşılaştıklarında bir farklılık bulmamışlardır (302). Menopoza birlikte TG seviyesindeki artış, abdominal obezite ve insülin direncindeki artışla da ilişkilendirilmektedir (303). Çalışmamızda önceki çalışmaların bazılarıyla uyumlu olarak postmenopozal grupta daha yüksek TK, LDL ve TG seviyeleri saptandı. Ayrıca bu bulgular postmenopozal grupta TG ile abdominal obezite arasındaki pozitif, HDL ile VKİ ve abdominal obezite arasında negatif korelasyon varlığı ile desteklendi.

Bozulmuş lipid metabolizmasının periodontitis ve KVH arasındaki ilişkide önemli rol oynadığı belirtilmektedir (304). Literatürde sistemik sağlıklı (305,306) ve hiperlipidemik bireylerde yapılmış (307,308) periodontal hastalık ve serum lipidleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği birçok çalışma vardır. Hiperlipidemik bireylerde periodontal parametrelerin kontrollere kıyasla daha yüksek değerlerde olduğu rapor edilmiştir (307-309). Ayrıca bozulmuş periodontal sağlık, hiperlipideminin metabolik kontrolünü etkilemektedir (74,310). Periodontal hastalık varlığında serum TK ve TG seviyeleri artmaktadır (311,312). Sonuçlarımıza göre, periodontal parametreler ile, tüm bireylerde TK ve TG seviyelerinin, postmenopozal grupta TG ve TK/HDL değerlerinin pozitif ve HDL'nin negatif korelasyon göstermesi, periodontal hastalık ve hiperlipidemi arasındaki çift yönlü ilişkiyi ortaya koyan literatüre (73) paraleldir.

Hipertansiyon ve periodontitis arasındaki ilişki KVH ilerleyişinde önem taşımaktadır (313) fakat hipertansiyonun periodontitis için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar net değildir. Türkoğlu ve ark., kronik periodontitise sahip bireylerde hipertansiyonun artmasıyla ilişkili olarak KVH riskinin de arttığını bildirmişlerdir (314). Holmlund ve ark. hipertansiyon ve periodontal hastalık şiddeti arasında doğrusal ilişki göstermişler (315), Morita ve ark., 4mm'den fazla

periodontal cep varlığının hipertansiyon riskini arttırdığını ortaya koymuşlardır (316). Diğer taraftan D'aiuto ve ark., periodontal hastalık şiddeti ve yüksek kan basıncı arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir (317). Hipertansiyonlu hastalarda artan hsCRP seviyelerinin, iki hastalık arasındaki ilişkiyi açıklar nitelikte olduğu belirtilmiştir (61).

Menopoz sonrası ilk 10 yılda kan basıncının arttığı belirtilmiştir. 70 yaş ve sonrasında kadınlardaki hipertansiyon prevalansı erkeklerden daha yüksektir (318). Östrojenin hipertansiyon patogenezindeki rolü karmaşıktır. Menopoz sonrası değişiklikler diğer KVH risk faktörlerinin varlığıyla maskelenebilir (319). Östrojen bazal vazodilatatör duruma katkı sağlamaktadır (320). Kesitsel çalışmalarda yaş ve VKİ açısından eşlenmiş bireylerde menopoz sonrası hipertansiyon riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (321,322). Menopozun erken dönemde ve ilerleyen zamanda yüksek kan basıncı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (323). Östrojenin kan basıncını düşürücü etkisi olduğu ve cerrahi olarak menopoza giren bireylerde birkaç hafta içinde kan basıncının arttığı belirtilmiştir (324). HRT'nin hipertansiyon üzerine etkisi olmadığı da gösterilmiştir (325). Çalışmamızda da postmenopozal grupta hipertansiyon oranının daha yüksek olduğu bulundu.

Karaciğer, beyin fonksiyonları dahil olmak üzere fiziksel fonksiyonları sürdürmek için kan lipid ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Diyetten veya adipositlerdeki TG dekompozisyonundan gelen serbest yağ asitleri portal ven aracılığıyla karaciğere geçer (326). ALT hepatik fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Kadınlarda yaşla birlikte serum hepatik enzim düzeyleri artarken, bu artışın vücut yağ dağılımındaki değişiklikleri gösterebileceği belirtilmektedir (327). Serum hepatik enzimlerin artması aynı zamanda hepatik yağlanmanın bir göstergesidir (328). Hepatik yağ infiltrasyonu intraabdominal veya viseral yağ birikimiyle de ilişkilidir. Vücut yağ birikimi menopoz sonrasında çeşitli mekanizmalarla değişmektedir (329). Güçlü bir antioksidan olan östrojenin azalması, yağ asit oksidasyonunu azaltır ve karaciğerdeki lipogenezisi artırır (330). HRT'nin karaciğer yağlarını azaltarak karaciğer fonksiyon enzimlerinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (331). Deneysel bir rat çalışmasında, östrojen tedavisinin karaciğer hasarını azalttığı ve serum ALT seviyesinde de düzelmeye sağladığı rapor edilmiştir (332). Çalışmamızda literatürle

uyumlu olarak ALT seviyelerinin postmenopozal grupta premenopozal gruba kıyasla arttığı belirlendi. Tüm bireylerde ve ayrıca postmenopozal grupta VKİ ve abdominal obezitenin ALT ile pozitif korelasyon gösterdiği bulundu.

Periodontal patojenlerden kaynaklanan LPS, karaciğeri etkileyerek hepatik dislipidemi ve glikoz intoleransına yol açabilir ve adipoz dokudan TNF α salımını indükler (333). Derin periodontal cebe sahip bireylerde serum ALT ve AST seviyesinin yükseldiği ve karaciğer yağlanmasına yatkınlığın arttığı rapor edilmiştir (81). Bir hayvan çalışmasında LPS ile indüklenen periodontitis grubunda, kontrol grubuyla kıyaslandığında serum ALT, AST seviyelerinin daha yüksek olduğu ve periodontitisin karaciğer fonksiyonlarında meydana gelebilecek hasarın göstergesi olabileceği rapor edilmiştir (334). Çalışmamızda tüm bireyler değerlendirildiğinde Gİ ve DOKİ değerleri ile ALT düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu.

Östrojen, renin-anjiyotensin sisteminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (335). Östrojenin, endotel hücrelerinde renal hastalıklarla ilişkili bir başka belirteç olan endotelin-1 üretimini baskıladığı (336,337), renal disfonksiyon ve doku hasarını önlediği gösterilmiştir (338). Silbiger ve ark., erkeklerle kıyaslandığında premenopozal kadınlarda renal disfonksiyonun daha yavaş ilerlediğini ve menopoza geçişle birlikte bu korumanın ortadan kalktığını göstermişlerdir (339). Birçok hayvan çalışmasında da dişilerde renal hasarın daha yavaş ilerlediği ve östrojen uygulaması ile proteinüri ve glomerüler fibrozisin azaldığı gösterilmiştir (340,341). Kronik renal hastalığı bulunan farelerde BUN seviyelerinin overektomi sonrasında yükseldiği ve östrojen eksikliğinin renal hastalığın ilerleyişini hızlandırdığı bulunmuştur (342). Çalışmamızda BUN değerleri postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla daha yüksek olmakla birlikte fizyolojik sınırlar içerisindeydi.

Kronik böbrek bozuklukları ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde daha fazla plak ve diştaşı birikimi ile gingival enflamasyonun mevcut olduğu belirtilirken (343-345), bazılarında anlamlı ilişki olmadığı rapor edilmiştir (319-321). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda periodontal hastalık ilerleyişini hızlandıran hiposalivasyon ve ağız kuruluğu, bozulmuş immünite ve yara iyileşmesi, alveolar kemik yıkımı, kanama diyatezleri,

diyabet, malnutrisyon ve oral hijyenin bozulması söz konusudur (346). Periodontal hastalık varlığında 6 mm'den fazla ataçman kaybı olan bölgelerin yüzdesi arttıkça, kreatinin klirensinin de arttığı belirlenmiştir (347). Kronik böbrek yetmezliği oluşturulmuş köpeklerde periodontal hastalık şiddeti ile böbrek yetmezliği belirteçleri arasında doğrusal ilişki bulunmuştur (348). Enflamasyon, endotel hasarının meydana gelmesinde önemli rol oynar. Periodontal hastalığın da böbrek fonksiyonlarının bozulmasında endotel hasarı yoluyla etkili olduğu düşünülmektedir. (349). Yapılan çalışmalarda periodontitisli bireylerde kontrollerle karşılaştırıldığında serum kreatinin seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (350,351). Periodontal tedavi ile böbrek hastalığının ilerlemesi yavaşlamaktadır (352). Literatüre paralel olarak, çalışmamızda tüm bireyler değerlendirildiğinde periodontal parametreler ile BUN ve kreatinin değerleri arasında pozitif korelasyonlar bulundu. Postmenopozal grupta sadece KAS ile BUN değerleri arasında pozitif korelasyon vardı.

Obezitenin kronik böbrek hastalığı gelişimiyle ilişkili olduğu ve obeziteyle ilişkili olarak glomerüler hasar ve proteinüri görülebildiği belirtilmiştir (353,354). VKİ'deki artışla proteinüri insidansındaki artışın korelasyon gösterdiği de rapor edilmiştir (355). Obeziteyle ilişkili glomerüler hiperfiltrasyon kilo kaybı ile düzelmektedir (356). Tüm bireyler değerlendirildiğinde BUN seviyelerinin abdominal obezite ve VKİ ile pozitif korelasyon göstermesi literatürle uyumludur.

Periferik lökosit sayısındaki yükselme enfeksiyöz durumun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Periodontitisli bireylerde lökosit sayılarının arttığı (62,357), hastalık şiddetiyle bağımsız bir ilişki içerisinde bulunduğu (358) ve periodontal tedavi sonrasında lökosit sayılarının azaldığı bilinmektedir (359). Ne/Le oranı son yıllarda kullanılan enflamatuvar bir belirteçtir (360). Ne/Le oranındaki artış kanser ve KVH'da ölüm riski artışı ile ilişkilendirilmiştir (361-363). Hipertansiyon ve diyabette de bu oranın arttığı gösterilmiştir (364).

Kweider ve ark., periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla periferik lökosit sayılarının arttığını göstermişlerdir (365). Daha sonra benzer sonuçlar farklı çalışmalarda da ortaya konmuştur (359,366). Periodontal hastalığı olan bireylerde periferik lökosit ve CRP seviyelerindeki yükselmenin, KVH için risk oluşturabileceği (367), periodontal hastalığın şiddetiyle periferik lökosit sayısının

arttığı (62) ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında AgP hastalarında lökosit sayılarının azaldığı rapor edilmiştir (359). Doğan, farklı metabolik sorunları olan bireylerde hiperlipidemi ile birlikte periodontitis varlığında ve periodontal sağlıklılara kıyasla periodontitisli bireylerde Ne/Le oranının arttığını rapor etmiştir (368). Menopozda sistemik enflamatuvar mediyatörlerin arttığı da bilinmektedir (5). Çalışmamızda menopozla birlikte istatistiksel olarak önemli olmasa da Ne/Le oranında artış görüldü. Ne/Le oranının tüm bireylerde ve postmenopozal grupta periodontal parametreler ile pozitif korelasyon göstermesi periodontal hastalığın varlığının sistemik enflamatuvar durumu şiddetlendirebileceğini desteklemektedir.

Ca^{+2} insan vücudunda en çok bulunan mineraldir. Diş ve kemiklerin yapısında bulunur. Ca^{+2} miktarı, kemik sağlığını etkiler (369). Ca^{+2} periodontal hastalık ilişkiline yönelik birçok çalışma yapılmıştır (370-372). Diyetle alınan ve serum Ca^{+2} seviyeleri ile periodontal hastalık arasında ters yönlü ilişki bildirilmiştir (370,371,373). Bazı çalışmalarda osteoporoz tedavisi için kullanılan Ca^{+2} ve D vitamini desteğinin dişlerin ağızda tutulmasına da katkısı olabileceği vurgulanmıştır (374,375). Çalışma sonuçlarımızda literatürle uyumlu olarak tüm bireylerde periodontal hastalık parametreleri ile serum Ca^{+2} düzeyi arasında ters yönlü bir ilişki bulundu. Çalışmamıza katılan bireylerin hiçbirinde osteoporoz olmaması ve Ca^{+2} veya D vitamini desteği almamaları premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında D vitamini ve Ca^{+2} düzeyleri farkının bulunmamasını açıklayabilir.

Salya %98'inin su, %2'sinin mineraller, elektrolitler, hormonlar, antibakteriyel komponentler, musin, çeşitli enzimler, Ig'ler ve sitokinler tarafından oluşturulan bir sıvıdır (178). Salyanın yıkama, yiyeceklerin çözünmesi, bakteriyel temizleme, yumuşak doku lubrikasyonu, bolus oluşumu, zararlı bileşiklerin çözülmesi, çiğneme, konuşma ve yutma gibi fonksiyonları vardır. Ayrıca mukozal kaplama, sindirim ve antibakteriyel fonksiyonlarıyla defansa yardımcıdır (142). Tükürük bezleri kapilleri yardımıyla sistemik dolaşımdaki bileşikler salya içerisine geçebilmektedir (178). Salya, Ig, enzim, DOS, mikrobiyal komponentler vb. içeriğiyle hem periodontal hastalık, hem de sistemik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılabilir (146,149). Kan ile benzer biyolojik yönleri olan salyanın, kolay ulaşılma, non-invaziv toplama, ucuz ve kolay saklama olanakları birçok çalışmada tercih edilme nedenidir (138). Uyarılmadan toplanan salyanın, ağız

içindeki hastalık varlığını gösterebileceği belirtilmiştir (172). Uyarılarak toplanan salyada ise salya hacmi arttığı için, moleküllerin ve periodontal cep içerisindeki DOS konsantrasyonunun yükselmesinden dolayı, teşhis açısından yanıltıcı olabileceği vurgulanmıştır (376). Çalışmamızda uyarılmamış salya örnekleri toplandı.

Salya plak oluşumunda, maturasyonunda ve metabolizmasında etkilidir. Salya akışı ve içeriği, dıştaşı oluşumunu ve periodontal hastalığı etkilemektedir. Salya akış hızının azalması, salyanın kalitesini etkiler ve salyanın antibakteriyel içeriğini azaltır (377,378). Bu durum çürük, periodontal hastalık gibi oral rahatsızlıklara yatkınlığı artırır (379). Salya akışının azalması sadece oral sağlığı değil yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkiler. Azalmış tükürük akışı çiğneme, konuşma, yutkunma gibi fizyolojik süreçleri zorlaştırır (157) ve enfeksiyon ve tat değişikliği gibi hayat kalitesini düşüren problemlere yol açar (158,380). Literatürde periodontal hastalık varlığında salya akış hızının azaldığını gösteren çalışmaların (381-383) yanı sıra periodontal hastalık ile salya akış hızı arasında herhangi bir ilişki olmadığını rapor eden çalışmalar da vardır (384,385). Ağız kuruluğu olan bireylerde daha fazla plak skoru, gingival çekilme ve alveolar kemik kaybı olduğu (159), ayrıca periodontitis prevalansının da arttığı rapor edilmiştir (386). Sjögren sendromuna sahip bireylerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında plak miktarı, kanama, sondalama derinliği ve eksik diş sayısının daha fazla olduğu bildirilmiştir (387). Tükürük bezleri çıkarılan hayvanlarda yapılan bir çalışmada periodontal hastalık şiddetinin arttığı gösterilmiştir (388). Diğer taraftan, sağlıklı bireylerde salya akış hızı ile gingival ve periodontal hastalıklar arasında ilişki olmadığı da belirtilmektedir (381). Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak tüm bireyler değerlendirildiğinde salya hacmi ile Gİ, DOKİ ve KAS arasında negatif korelasyon belirlendi.

Ağız kuruluğu ve salya stimülasyonundaki azalma sıklıkla yaşlı bireylerde görülür. Salya akışını azaltan risk faktörlerinin erken teşhisi genel ve oral sağlık için önemlidir (389). Salya akış hızı üzerinde yaşlanma, beslenme, genel sağlık durumu, kalan diş sayısı ve periodontal durumun etkili olduğu (100,384,390) gösterilmiştir. Çalışmamızda tüm bireyler değerlendirildiğinde salya hacmi ile yaş arasında literatürle uyumlu olarak negatif korelasyon bulundu. Ancak yaşa bağlı

değişikliklerden bağımsız olarak sistemik hastalıkların ve ilaç kullanımının da salya hacmi üzerine etkisi görülmektedir (391-393).

Diyabette salya akış hızının ve miktarının değişimi ile ilgili farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bazı çalışmalar diyabette salya sekresyonunun değişmediğini gösterirken (394,395), bazılarında azaldığı vurgulanmıştır (161,396). Bu azalma tükürükteki glikoz konsantrasyonunun artması, poliüri ve dehidratasyonla ilişkilidir (161). Tükürük sekresyonunun hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilmesi, diyabetik nöropatide tükürük akıcılığını ve tükürükteki protein içeriğini değiştirebilmektedir (396). Bazı çalışmalarda diyabetik bireylerde, parasempatik otonomik nöropati olduğu ve parasempatik ve sempatik nöropatinin birlikte olmasının, salya akış hızını arttırabileceği gösterilmiştir (385). Buna karşın nöropatik diyabetiklerde, kontrol grubuna göre veya nöropatik olmayan diyabetiklerle karşılaştırıldığında, parotis salya akış hızının azaldığını gösteren sonuçlar da bulunmaktadır (164). Metabolik glikoz kontrolünün salya akış hızı ve kompozisyonuna etkisini değerlendiren bir çalışmada, salya akış hızı, pH, tamponlama kapasitesi ve protein konsantrasyonunun, amilaz, lizozim ve peroksidaz üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (397). Diyabetik ve diyabetik olmayan bireyler arasında uyarılmış ve uyarılmamış parotis salya akışı arasında fark olmadığı da ifade edilmiştir (233,397). Bir başka çalışmada ise diyabetli bireylerde düşük salya akışı ve kendi belirttikleri ağız kuruluğu şikayetinin daha fazla olduğu ve salya akış hızı ile metabolik glikoz kontrolü arasında negatif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (398). Çalışmamızda da tüm bireylerde salya hacmi ile AKŞ arasında negatif korelasyon görülmesi, glikoz metabolizmasındaki problemin salya hacmini azaltabileceğini gösteren literatürü desteklemektedir.

Kan basıncı (399) ve salya sekresyonu (400) kontrolü otonom sinir sistemi tarafından yapılır. Esansiyel hipertansiyon, sempatik aktivitenin artması sonucunda görülür. Norepinefrin yanıtının artması veya anormal hücre katyon metabolizması hipertansiyonda temel rol oynar (399). Tükürük bezlerindeki sempatik uyarı, yüksek oranda sıvı çıkışından ziyade protein konsantrasyonunun artmasıyla sonuçlanır (400). Kan basıncının artmasıyla salya akışının azalması arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (178,401,402). Hipertansif ve normotansif bireylerde uyarılmış ve uyarılmamış salya akışı arasında herhangi bir fark olmadığını rapor eden çalışmalar

da vardır (403,404). Hipertansiyonda β 1 selektif veya selektif olmayan adreno-reseptör antagonistiyle yapılan tedavilerin özellikle total protein ve amilaz aktivitesini azalttığı, salya akış hızını ise değiştirmediği gözlenmiştir (378). Hipertansif bireylerde ilaç tedavisinin kesilmesiyle salya akış hızı artarken, tekrar uygulamayla yeniden azalmaktadır (378).

Metabolik problemlerde özellikle hiperlipidemide, tükürük bezlerinde birçok morfolojik değişikliklerle birlikte parankimal hücrelerde lipid birikimi meydana gelmektedir. Hiperlipidemi tek başına majör tükürük bezlerinde hücre içi lipid birikimine yol açabilmektedir (121). Lipid birikiminin tükürük bezlerine fonksiyonel ve histolojik olarak etkisi birçok çalışmada araştırılmış ve diyabet, hipotiroidi ve siroz gibi metabolik hastalıklara ek olarak oluşabileceği belirtilmiştir (405,406). Majör tükürük bezlerinde lipid birikimiyle salya akış hızı azalmaktadır (407,408). Hiperlipidemili bireylerde parotis bezinin büyüdüğü ve parotis bezindeki şişlik ile serum TG seviyesi arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (407,409,410). Ayrıca statin kullanımıyla hiperlipidemi kaynaklı parotis değişiklikleri düzelebilmektedir (411).

Obezite adipoz dokudan birçok proenflamatuvar sitokin salınımına yol açar (412). Adipoz dokudan kaynaklanan sitokinler, tükürük bezlerinde düşük dereceli kronik enflamasyona neden olarak tükürük sekresyonunu etkileyebilmektedir (99). Enflamatuvar mediyatörlerin tükürük bezlerinde hipofonksiyona neden olabileceği bildirilmiştir (413). VKİ>25 olan bireylerde salya akış hızının azaldığı gösterilirken (185), değişiklik olmadığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (103,193). Çalışmamızda da tüm bireylerde salya akış hızı ile abdominal obezite arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Menopoza giriş ile yaşlanmadan bağımsız olarak KVH için risk faktörleri artmaktadır (99,414,415). Menopoz ile bozulmuş glikoz toleransı veya diyabet, hiperinsülinemi, dislipidemi gibi çok sayıda problemin birlikte görüldüğü MetS riskinin de % 60 oranında arttığı belirtilmiştir (101). Ayrıca menopoz yaşının bozulmuş glikoz toleransı (416), ateroskleroz (417) ve MetS (418) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda da premenopozal ve postmenopozal gruplar

karşılaştırıldığında menopozla birlikte metabolik risk faktörü sayısı yüzdesinin arttığı saptandı.

Steroid hormonların salya fonksiyonları üzerine çeşitli etkileri bulunmaktadır. Östrojenin parsiyel veya total eksikliğinin salya akış hızını azaltarak hiposalivasyon ve ağız kuruluşuna yol açtığı bilinmektedir (419). Salya akış hızındaki azalmanın, yaşla birlikte (420) ve/veya hormon seviyesindeki değişikliklerin tükürük bezleri ve oral mukozadaki cinsiyet hormon reseptörleri tarafından belirlenmesi sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir (188). Menopozla birlikte oral mukozada yanma, tat değişikliği, visköz salya ve liken planus gibi mukozal hastalıkların ortaya çıkabileceği de gösterilmiştir (421). Menopoz sonrasında salya akış hızının azaldığını (58,257) gösteren çalışmaların yanı sıra değişiklik bulunmadığını (415,422) rapor eden çalışmalar da mevcuttur. HRT sonrasında ise salya akış hızının arttığı (135,192), bazı çalışmalarda ise değişmediği gösterilmiştir (423,424). Tüm bireylerde ve postmenopozal grupta periodontal hastalığın Ne/Le oranı ile pozitif korelasyon göstermesi ve Ne/Le oranı ile salya hacmi arasındaki negatif korelasyon, enflamatuvar yanıtın salya hacmini azaltabileceğini doğrulamaktadır. Çalışmamızda postmenopozal grup ile premenopozal grup arasında salya hacminde anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, salya hacmi ile menopoz yaşı arasında ters yönde ilişki belirlendi. Ayrıca metabolik risk faktörü sayısındaki artışın salya hacmini azalttığı ve metabolik risk faktörü sayısı 3 olan bireylerde menopozun salya hacmindeki azalmada etkili olduğu dikkat çekti. Çoklu metabolik risk faktörü varlığının salya hacmi üzerindeki etkilerinde glikoz metabolizmasındaki bozukluğun ve abdominal obezitenin diğer metabolik sorunlara kıyasla daha etkili olduğu ve menopoz ile östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkmasının da benzer bir etki yaratabileceği düşünüldü.

Literatürde menopoz yaşının ön bölgedeki diş eksikliği için önemli bir prediktör olabileceği belirtilmektedir (425). Menopoz yaşı ile periodontal hastalıkta ataçman kaybı arasında pozitif ilişki olduğunu rapor eden çalışmaların (258) yanı sıra, ilişkili bulunmadığı da bildirilmiştir (259). Çalışmamızda menopoz yaşı ile Ne/Le oranı, Pİ ve DOKİ değerleri arasındaki pozitif korelasyon, ve aynı risk faktörüne sahip bireylerde menopozla birlikte periodontal problem ve eksik diş sayısı

artışı menopozun tek başına periodontal hastalık için risk faktörü olabileceği hipotezini destekler niteliktedir.

Ulaşılabilir kaynaklarda farklı metabolik risk faktörlerinin periodontal hastalıkla ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen, menopozla birlikte çoklu metabolik risk faktörü varlığının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda metabolik risk faktörü sayısının artmasıyla birlikte periodontal durumun kötüleştiği belirlendi. Sistemik hastalıkların farklı mekanizmalar üzerinden birbirini etkilediği düşüldüğünde her bir hastalığın ayrı ayrı etkilerinden ziyade çoklu birlikteliğin daha fazla periodontal hasara neden olabileceği düşünülebilir.

Peroksidaz aktivitesindeki değişikliğin çeşitli patolojik hastalıklarda oksidasyondan sorumlu olabileceği, dolayısıyla periodontal hastalık (28-30) ve sistemik hastalıklar için belirteç olabileceği gösterilmiştir (141). Periodontal hastalık ile MPO arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda, periodontal yıkım varlığında dişeti cebi içindeki PMN'lerde, dişeti dokusunda, salya ve DOS'da MPO aktivitesinin arttığı saptanmıştır. MPO enzim düzeylerindeki artışın, enflamasyona bağlı bölgeye göç eden PMNL sayısının artması, degranülasyonu ve PMNL'lerin bakteriler ile etkileşimi sonucunda gerçekleştiği ifade edilmektedir (29). DOS'da artan MPO düzeylerinin, periodontal hastalık için bir belirleyici olmaktan çok PMNL'lerle etkileşime giren mikroorganizma sayısı hakkında fikir verebileceği ileri sürülmüştür (29). Yapılan birçok çalışmada DOS MPO seviyeleri ile periodontitis arasında ilişki olduğu (28,29,230), periodontal tedavi sonrasında ise MPO seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (236,237). Periodontitisli bölgelerden alınan dişeti biyopsilerinde periodontal sağlıklı alanlara göre yüksek MPO düzeyleri belirlenmiştir (30,196). AgP ve KP'te, salya MPO aktivitesinde kontrol grubuyla kıyaslandığında artış olduğu ve bu artışla periodontal yıkım şiddeti arasında ilişki rapor edilmiştir (28,232,236). Buna karşın Saxen ve ark. AgP'de salya MPO seviyelerinin kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (25). Literatürde periodontal tedavi sonrasında salya, DOS ve PMNL'lerde MPO seviyelerine ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (237,238,426). Çalışmamızda tüm bireylerde salya MPO seviyelerinin KAS değerleriyle pozitif ilişkisi, salya MPO'nun periodontal hastalığın değerlendirilmesinde bir belirteç olabileceğini gösterdi.

Farklı sistemik durumlarda MPO'nun önemini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. MPO'nun aterosklerotik plak gelişiminde ve plak rüptürüyle sonuçlanan olaylar zincirinde doğrudan rolünün olabileceği (427,428) ve MPO eksikliğinde KVH sıklığının azaldığı rapor edilmiştir (429). Yüksek kolesterol konsantrasyonu enflamasyonu tetikler ve akut faz reaktanları ve adezyon molekülleri gibi enflamatuvar belirteçlerin artmasına yol açar (430,431). Puntoni ve ark. serum MPO seviyesinin ailesel hiperkolesterolemili bireylerde arttığını ve yüksek TK seviyeleri ile subakut ve kronik enflamatuvar belirteçler arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (432). Yüksek TK seviyesinin MPO artışına yol açabileceği ifade edilmektedir (432). Diğer taraftan nötrofil degranülasyonu ve MPO salımının artması, karaciğerde LDL'nin oksidasyonunun artışıyla, seviyesinin azalmasını sağlamaktadır (433,434). Ayrıca enfeksiyöz hastalığa bağlı olarak artan MPO ve nötrofil aktivitesinin, kolesterol seviyelerinin açıklanmasında kullanılabileceği ileri sürülmüştür (435,436). Makrofajlarda statin uygulamasıyla MPO mRNA ekspresyonunun inhibe olduğu belirlenmiştir (437). Statin kullanımı sonucunda serum MPO seviyelerinin azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (438,439). Çalışmamızda tüm bireyler ve postmenopozal grup değerlendirildiğinde MPO seviyeleri ile TG ve TK/HDL seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon hiperlipidemi MPO ilişkisine kanıt oluşturmaktadır.

Obez bireylerde plazma leptin ve TNF α seviyesinin artmasıyla nötrofil aktivasyonu gerçekleşir (440) Diğer taraftan obez bireylerde dolaşımdaki nötrofil sayısı artmasına rağmen nötrofil yüzeyindeki adezyon moleküllerinin üretiminin azaldığı ve nötrofillerin aktive olamadığı belirtilmiştir (441). Meuwese ve ark., obez bireylerde salya peroksidaz aktivitesinin azaldığını rapor etmişlerdir (442). Obezitede nötrofil aktivasyonu ile ilişkili olarak plazma MPO seviyeleri artmaktadır (443). MPO'nun aşırı sentezlenmesinin farelerde obezite gelişiminde rolü olabileceği (444) ve diyabetik olmayan obez ratlarda MPO aktivitesinin kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir (445). Çalışmamızda tüm bireylerde salya MPO seviyesi ile VKİ arasında pozitif korelasyon bulundu.

MPO kaynaklı reaktif ürünler arter duvarında hasara yol açarlar. Artan MPO düzeyleri çeşitli mekanizmalarla endojen NO biyoyararlanımını da azaltarak kan basıncının artmasına yol açmaktadır (442,446,447). Diyabetli bireylerde serum, salya

ve DOS MPO seviyelerine ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (184,218,221,448,449). Çalışmamızda çoklu metabolik risk faktörü varlığı ile MPO seviyeleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Östrojenin nötrofillerden MPO salımını arttırdığı bilinmektedir (226,227,450). Östrojen, LDL oksidasyonunu indükleyerek KVH'da koruyucu bir rol üstlenmektedir (95). Yüksek östrojen seviyesine sahip kadınlarda plazma MPO seviyesinin artmasına bağlı olarak plazmada LDL oksidasyonu artmaktadır. Okside LDL'nin karaciğer tarafından temizlenebilmesinden dolayı, östrojenin prooksidatif etkisiyle kolesterol seviyelerini düşürebileceği de ileri sürülmüştür (227). Menopozla birlikte oluşan östrojen eksikliğinden dolayı MPO salımının azaldığı fakat HRT sonrasında bu durumun düzelebildiği gösterilmiştir (27). Ulaşılabilir kaynaklarda salyada peroksidaz aktivitesinin menopozla ilişkili olarak değerlendirildiği tek bir çalışma vardır ve bu çalışmada postmenopozal bireylerde HRT sonrasında salya peroksidaz aktivitesinin değişmediği rapor edilmiştir (229). Çalışmamız menopoz durumu ve çoklu metabolik risk faktörü varlığının periodontal sağlık ve salya MPO seviyelerine etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Salya MPO seviyelerinin premenopozal gruba kıyasla postmenopozal grupta daha yüksek olduğu görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı artış 2 risk faktörüne sahip bireylerde idi. Çoklu metabolik risk faktörü sayısının aynı olduğu bireylerde postmenopozal grupta MPO seviyelerinin artması ve MPO seviyeleri ile TG ve TK/HDL arasında pozitif korelasyon görülmesi, östrojen eksikliğine rağmen menopoz sonrasında gelişen hiperlipidemik durum ile ilişkilendirilebilir. Menopozla artan salya MPO düzeyleri ile periodontal parametreler arasında ise herhangi bir ilişki belirlenmedi.

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamız bazı limitasyonlara sahiptir. Kesitsel dizaynı menopozla ilişkili mevcut durumun değerlendirilmesini sağlarken, neden-sonuç ilişkisini ortaya koymamaktadır. Metabolik risk faktörleri açısından bakıldığında hastalık süreleri, kullanılan ilaçlar, diyet alışkanlıkları ve fiziksel aktivite gibi sistemik etkiye sahip faktörlerin standardize edilememesi sonuçların yorumlanmasını güçleştirdi. Ayrıca sistemik problemlerin tedavisinde kullanılan ilaçların (antidiyabetik, antihipertansif, antihiperlipidemik) immun modülasyon çerçevesindeki antiinflamatuvar, antioksidan vb. özellikleri periodontal parametrelere etki etmektedir. Özellikle metabolik risk faktörü sayısına göre bazı

gruPlarda birey sayısının az olması ilişkilerin belirlenmesini olumsuz yönde etkiledi. Bireylerin çoğunun orta şiddetli periodontitise sahip olması nedeniyle periodontal hastalık ve yıkımla ilişkili sınıflama yapılamadı.

Sonuç olarak; menopozla birlikte metabolik risk faktörü sayısındaki artış periodontal hastalık şiddetini arttırmaktadır. Periodontal hastalık-menopoz-sistemik hastalık ilişkisinde artan salya MPO seviyeleri, östrojen eksikliği ile artan sistemik ve periodontal enflamatuvar yanıtın bir göstergesi olmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1- Menopozla birlikte metabolik risk faktörü sayısı, VKİ ve abdominal obezitenin arttığı ancak eğitim seviyesinin daha düşük olduğu belirlendi. Ayrıca postmenopozal bireylerde AKŞ, TK, TG, LDL, ALT ve BUN seviyelerinin de yükseldiği saptandı. Menopoz sonucunda oluşan östrojen eksikliğinin, vücut yağ dağılımını ve farklı metabolik problemleri etkileyebileceği, eğitim düzeyinin de bu ilişkide önemli olduğu görüldü.

2- Postmenopozal grupta periodontal parametrelerin (Pİ, Gİ, DOKİ ve KAS) ayrıca DMFT ve eksik diş sayısının arttığı, menopozla birlikte periodontal hastalığın şiddetlenebileceğini ortaya koydu.

3- Periodontal verilerle metabolik veriler arasındaki korelasyonlar sonucunda çoklu metabolik risk faktörü varlığında periodontal hastalığın şiddetlenebileceği saptandı.

4- Salya hacminin metabolik risk faktörleri ile negatif korelasyon göstermesi, sistemik enflamatuvar durumun salya hacmi üzerindeki olumsuz etkilerini destekledi. Periodontal parametreler ile salya hacmi arasındaki negatif korelasyonlar salyanın periodontal sağlıktaki önemine dikkat çekti.

5- Tüm bireylerde ve menopozda Ne/Le oranının periodontal parametrelerle pozitif korelasyon göstermesi, periodontal hastalığın sistemik enflamatuvar yanıtı etkileyebileceğini ortaya koydu.

6- Postmenopozal grupta salya MPO seviyeleri ile serum lipidleri arasındaki ilişki, östrojen eksikliğinin yol açtığı hiperlipideminin bir sonucu olarak yorumlandı.

7- Salya MPO seviyelerinin tüm bireylerde KAS değerleriyle paralelliği, salya MPO'nun periodontal hastalığın değerlendirilmesinde bir belirteç olabileceğini gösterdi.

8- Periodontal hastalık-menopoz-sistemik hastalık ilişkisinde salyanın kalite ve kantitesinin değerlendirildiği geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Menopozda Metabolik Risk Faktörlerinin Periodontal Sağlık ve Salya Miyeloperoksidaz Düzeylerine Etkisi

Menopoz fizyolojik bir süreç olup, bu süreçte hem metabolik problemlere hem de periodontal hastalığa yatkınlığın arttığı bilinmektedir. Salyanın periodontal hastalık ve sistemik enflamatuvar durumun değerlendirilmesinde kullanımı oldukça yaygındır. Miyeloperoksidaz (MPO) nötrofil kaynaklı bir enzim olup salyanın koruyucu mekanizmasında yer alan en önemli enzimlerden biridir. Bu çalışmanın amacı; menopoza giren kadınlarda çoklu metabolik risk faktörü varlığının periodontal sağlık ve salya MPO düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Bu çalışmaya, yaşları 30-70 arasında 176 kadın birey dahil edildi. Hastalar premenopoz (n=86) ve postmenopoz (n=90) olarak ve ayrıca metabolik risk faktörü sayısına göre sınıflandırıldı. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve sistemik özellikleri anket yardımıyla ve tıbbi kayıtlar kullanılarak belirlendi. Klinik periodontal parametrelerle birlikte salya MPO seviyeleri ölçüldü.

Menopozla birlikte periodontal parametrelerin kötüleştiği ve metabolik risk faktörü sayısının arttığı tespit edildi. Periodontal parametrelerin vücut kitle indeksi, abdominal obezite, total kolesterol, trigliserid, açlık kan glikozu, kreatinin, alanin aminotransferaz, kan üre nitrojeni ve nötrofil/lenfosit oranı seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermesine karşın, salya hacmi ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Salya MPO seviyelerinin postmenopozal grupta daha yüksek seviyede olduğu görüldü. Ayrıca MPO seviyeleri ile klinik ataçman seviyesi, trigliserid ve total kolesterol/yüksek dansiteli lipoprotein oranı arasında pozitif korelasyon bulundu.

Menopozda metabolik risk faktörü sayısının ve periodontal yıkımın arttığı göz önünde bulundurulmalıdır. Salya MPO seviyeleri sistemik ve periodontal enflamasyon için bir belirteç olabilir.

Anahtar kelimeler: Menopoz, periodontal hastalık, miyeloperoksidaz

ABSTRACT

The Effect of Metabolic Risk Factors on Periodontal Health and Saliva Myeloperoxidase Levels in Menopause

Menopause is a physiological process which increases susceptibility to periodontal disease and metabolic problems. Saliva has been used commonly as a diagnostic fluid for periodontal and systemic diseases. Myeloperoxidase (MPO) is secreted by neutrophils and it has a great role in protective mechanism of the saliva. The aim of this study was to evaluate the multiple effects of metabolic risk factors on periodontal health and saliva MPO levels in menopausal women.

176 women, between 30-70 years old, were categorized according to the menopausal status as premenopause (n=86) or postmenopause (n=90) and count of the metabolic risk factors. Sociodemographics and systemic status was determined via questionnaire and medical records. Clinical periodontal parameters and saliva MPO levels were measured.

In menopause, they were increased not only the periodontal parameter values but also count of metabolic risk factors. Periodontal parameters were positively correlated with body mass index, abdominal obesity, total cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, creatinine, aspartate aminotransferase, blood urea nitrogen and neutrophil/lymphocyte ratio but negatively correlated with saliva volume. Saliva MPO levels were higher in postmenopausal group than those in premenopausal group. Also it was positively correlated with clinical attachment level, triglyceride, and total cholesterol/high density lipoprotein ratio.

It could be considered that in menopause more metabolic risk factors, greater periodontal breakdown. Salivary MPO may be an indicator in systemically and periodontally inflammation.

Key words: Menopause, periodontal disease, myeloperoxidase

KAYNAKLAR

1. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992; 63(4 Suppl): 322-331.
2. Bascones A, Gamonal J, Gomez M, Silva A, Gonzalez MA. New knowledge of the pathogenesis of periodontal disease. *Quintessence Int* 2004; 35(9): 706-716.
3. Slots J. Herpesviruses in periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2005; 38: 33-62.
4. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006; 94(1): 10-21.
5. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11(8): 1043-1051.
6. Teng YT, Taylor GW, Scannapieco F, Kinane DF, Curtis M, Beck JD, Kogon S. Periodontal health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc* 2002; 68(3): 188-192.
7. Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, Sütçü R, Tamer MN, Orhan H, Ay ZY, Öztürk Tonguç M. Proinflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol* 2011; 38(1): 8-16.
8. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol* 2005; 76(11 Suppl): 2075-2084.
9. Gohlke-Bärwolf C. Coronary artery disease—is menopause a risk factor? *Basic Res Cardiol* 2000; 95(1): 177-183.
10. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, Teo K, Davis B, Montague P, Yusuf S. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108(4): 420-425.
11. Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(7): 603-611.
12. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(8): 466-473.
13. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent* 1990; 63(2): 218-222.
14. Ben Aryeh H, Gottlieb I, Ish-Shalom S, David A, Szargel H, Laufer D. Oral complaints related to menopause. *Maturitas* 1996; 24(3): 185-189.
15. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology* 2000 2013; 62(1): 59-94.
16. Reginster J-Y, Sarlet N, Lecart M-P. Fractures in osteoporosis: the challenge for the new millennium. *Osteoporosis Int* 2005; 16: S1-S3.
17. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Post-menopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *J Am Dent Assoc* 1996; 127(3): 370-377.
18. Taguchi A, Sanada M, Sueti Y, Ohtsuka M, Nakamoto T, Lee K, Tsuda M, Ohama K, Tanimoto K, Bollen AM. Effect of estrogen use on tooth retention, oral bone height, and oral bone porosity in Japanese postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11(5): 556-562.

19. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol* 2005; 76(11 Suppl): 2116-2124.
20. Lopez-Marcos JF, Garcia-Valle S, Garcia-Iglesias AA. Periodontal aspects in menopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Med Oral Patol Or Cir Bucal* 2005; 10(2): 132-141.
21. Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J Periodontol* 2004; 75(9): 1274-1280.
22. Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 2005; 76(2): 161-165.
23. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase-halide-hydrogen peroxide antibacterial system. *J Bact* 1968; 95(6): 2131-2138.
24. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology* 2000 2007; 43: 160-232.
25. Saxen L, Tenovuo J, Vilja P. Salivary defense mechanisms in juvenile periodontitis. *Acta Odontol Scand* 1990; 48(6): 399-407.
26. Beagrie G. Observations on cell biology of gingival tissues of mice. *Br Dent J* 1966; 121(9): 417.
27. Bekesi G, Kakucs R, Varbiro S, Feher J, Pazmany T, Magyar Z, Sprintz D, Szekacs B. Induced myeloperoxidase activity and related superoxide inhibition during hormone replacement therapy. *BJOG* 2001; 108(5): 474-481.
28. Over C, Yamalik N, Yavuzylmaz E, Ersoy F, Eratalay K. Myeloperoxidase activity in peripheral blood, neutrophil crevicular fluid and whole saliva of patients with periodontal disease. *J Nihon Univ Sch Dent* 1993; 35(4): 235-240.
29. Cao CF, Smith QT. Crevicular fluid myeloperoxidase at healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Clin Periodontol* 1989; 16(1): 17-20.
30. Çağlayan F, Yamalık N, Kılınç K, Bahadır G. Erişkin Periodontitisli Hastalarda Dişeti Örneklerinde Myeloperoxidase Düzeylerinin İncelenmesi. *HÜ DişHek. Fak. Derg.* 1994; 18: 24-27.
31. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(4): 727-752, table of contents.
32. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent* 2000; 79(6): 31-35.
33. Newman M. Genotype and clinical management of periodontitis. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22(2 Spec No): 12-16.
34. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 1999; 4(1): 7-19.
35. Kinane DF. Aetiology and pathogenesis of periodontal disease. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2000; 15: 42-50.
36. Schroeder HE, Graf-de Beer M, Attstrom R. Initial gingivitis in dogs. *J Periodontol Res* 1975; 10(3): 128-142.
37. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005; 49(3): 491-516, v.

38. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70(4): 457-470.
39. Tsai IS, Tsai CC, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease. *Cytokine* 2005; 31(1): 34-40.
40. Borges I, Jr., Moreira EA, Filho DW, de Oliveira TB, da Silva MB, Frode TS. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 45794.
41. Barret K, Brooks H, Boitano S, Barman S. Review of Medical Physiology. In: *Circulating body fluids* ch 6-27. Ganong W, Ed. Connecticut: Appleton and Lange, Simon and Schuster Comp., 1999: p. 493-508.
42. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89(10): 3503-3521.
43. Kroncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection--how, why, when, and where?. *Nitric Oxide* 1997; 1(2): 107-120.
44. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91(3C): 14S-22S.
45. Van Wijk R, Van Wijk EP, Wiegant FA, Ives J. Free radicals and low-level photon emission in human pathogenesis: state of the art. *Indian J Exp Biol* 2008; 46(5): 273-309.
46. Lam MA, Pattison DI, Bottle SE, Keddie DJ, Davies MJ. Nitric oxide and nitroxides can act as efficient scavengers of protein-derived free radicals. *Chem Res Toxicol* 2008; 21(11): 2111-2119.
47. Mruk DD, Silvestrini B, Mo MY, Cheng CY. Antioxidant superoxide dismutase - a review: its function, regulation in the testis, and role in male fertility. *Contraception* 2002; 65(4): 305-311.
48. Knight JA. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30(2): 145-158.
49. Raha S, Myint AT, Johnstone L, Robinson BH. Control of oxygen free radical formation from mitochondrial complex I: roles for protein kinase A and pyruvate dehydrogenase kinase. *Free Radic Biol Med* 2002; 32(5): 421-430.
50. Kehrer JP. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology* 2000; 149(1): 43-50.
51. Gutteridge JM, Maitt L, Poyer L. Superoxide dismutase and Fenton chemistry. Reaction of ferric-EDTA complex and ferric-bipyridyl complex with hydrogen peroxide without the apparent formation of iron(II). *Biochem J* 1990; 269(1): 169-174.
52. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(1): 44-84.
53. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2013; 84(4 Suppl): S51-69.
54. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71(10): 1554-1560.
55. Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010; 134(1): 33-46.

56. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC, Jr., Baddour LM. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?. *Circ AHA Journal* 2012; 125(20): 2520-2544.
57. Tsioufis C, Thomopoulos C, Soldatos N, Kasiakogias A, Andrikou I, Kordalis A, Toutouzas K, Giamarellos G, Tousoulis D, Kallikazaros I, Stefanadis C. Periodontal disease severity and urinary albumin excretion in middle-aged hypertensive patients. *Am J Cardiol* 2011; 107(1): 52-58.
58. Angeli F, Verdecchia P, Pellegrino C, Pellegrino RG, Pellegrino G, Prosciutti L, Giannoni C, Cianetti S, Bentivoglio M. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41(3): 488-492.
59. Franek E, Klamczynska E, Ganowicz E, Blach A, Budlewski T, Gorska R. Association of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension. *Am J Hipertens* 2009; 22(2): 203-207.
60. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arc Intern Med* 2003; 163(10): 1172-1179.
61. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *Jama* 2003; 290(22): 2945-2951.
62. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71(10): 1528-1534.
63. Santos CF, Akashi AE, Dionisio TJ, Sipert CR, Didier DN, Greene AS, Oliveira SH, Pereira HJ, Becari C, Oliveira EB, Salgado MC. Characterization of a local renin-angiotensin system in rat gingival tissue. *J Periodontol* 2009; 80(1): 130-139.
64. Gurkan A, Emingil G, Saygan BH, Atilla G, Kose T, Baylas H, Berdeli A. Renin-angiotensin gene polymorphisms in relation to severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36(3): 204-211.
65. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24(1): 8-16.
66. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54(6): 1615-1625.
67. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med (Berl)* 2009; 87(3): 235-247.
68. Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *J Clin Invest* 2000; 105(8): 1117-1124.
69. Gupta A, Ten S, Anhalt H. Serum levels of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor 2 are linked to insulin resistance and glucose intolerance in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(1): 75-82.

70. Correa FO, Goncalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2010; 37(1): 53-58.
71. Karthikeyan BV, Pradeep AR. Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontol Res* 2007; 42(4): 300-304.
72. Fentoglu O, Koroglu BK, Kara Y, Dogan B, Yilmaz G, Sutcu R, Ay ZY, Tonguc MO, Orhan H, Tamer MN, Kirzioglu FY. Serum lipoprotein-associated phospholipase A(2) and C-reactive protein levels in association with periodontal disease and hyperlipidemia. *J Periodontol* 2011; 82(3): 350-359.
73. Fentoglu O, Kirzioglu FY, Ozdem M, Kocak H, Sutcu R, Sert T. Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. *Oral Dis* 2012; 18(3): 299-306.
74. Fentoglu O, Sozen T, Oz SG, Kale B, Sonmez Y, Tonguc MO, Gurgan CA, Aykac Y, Kirzioglu FY. Short-term effects of periodontal therapy as an adjunct to anti-lipemic treatment. *Oral Dis* 2010; 16(7): 648-654.
75. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev* 2007; 8 Suppl 1: 13-17.
76. Kinby B, Lindberg P, Lecander I, Matsson L. Localization of plasminogen activators and plasminogen-activator inhibitors in human gingival tissues demonstrated by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Arc Oral Bio* 1999; 44(12): 1027-1034.
77. Akman PT, Fentoglu O, Yilmaz G, Arpak N. Serum plasminogen activator inhibitor-1 and tumor necrosis factor-alpha levels in obesity and periodontal disease. *J Periodontol* 2012; 83(8): 1057-1062.
78. Bizzarro S, van der Velden U, ten Heggeler JM, Leivadaros E, Hoek FJ, Gerdes VE, Bakker SJ, Gans RO, Ten Cate H, Loos BG. Periodontitis is characterized by elevated PAI-1 activity. *J Clin Periodontol* 2007; 34(7): 574-580.
79. Persson GR, DeRouen TA, Page RC. Relationship between levels of aspartate aminotransferase in gingival crevicular fluid and gingival inflammation. *J Periodontol Res* 1990; 25(1): 17-24.
80. Imrey PB, Crawford JM, Cohen RL, Alves ME, McSwiggin TA, Chambers DA. A cross-sectional analysis of aspartate aminotransferase in human gingival crevicular fluid. *J Periodontol Res* 1991; 26(2): 75-84.
81. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. *J Int Acad Periodontol* 2006; 8(3): 89-95.
82. Aufdemorte TB, Sheridan PJ. Nuclear uptake of sex steroids in gingiva of the baboon. *J Periodontol* 1981; 52(8): 430-434.
83. Ertüngealp E. Menopoz ve Osteoporoz Tarihiçesi. In: Menopoz ve Osteoporoz. Ertüngealp E, Seyisoğlu H, Eds. İstanbul, 2000: p. 1-10.
84. Yurdakul M, Eker A, Kaya D. Menopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *FÜ Sağ Bil Derg* 2007; 21: 187-193.
85. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. *Sci Am* 1993; 268(4): 46-52.

86. Zachariassen R. Oral manifestations of menopause. *Compendium* (Newtown, Pa) 1993; 14(12): 1584, 1586-1591; quiz 1592.
87. Buckler HM, Evans CA, Mamtora H, Burger HG, Anderson DC. Gonadotropin, steroid, and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(1): 116-124.
88. Klokkevold PR, Mealey BL. Relationship between periodontal disease and systemic health. In: Carranza's clinical periodontology. Klokkevold PR, Ed. 10th Ed. USA: Saunders Elsevier 2007: p. 288-290.
89. Papakitsou E, Margioris A, Dretakis K, Trovas G, Zoras U, Lyritis G, Dretakis E, Stergiopoulos K. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 47(3): 185-193.
90. Rosano GM, Fini M. Postmenopausal women and cardiovascular risk: impact of hormone replacement therapy. *Cardiol Rev* 2002; 10(1): 51-60.
91. Miquel J, Ramirez-Bosca A, Ramirez-Bosca JV, Alperi JD. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 42(3): 289-306.
92. Nakano M, Sugioka K, Naito I, Takekoshi S, Niki E. Novel and potent biological antioxidants on membrane phospholipid peroxidation: 2-hydroxy estrone and 2-hydroxy estradiol. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 142(3): 919-924.
93. Streicher R, Kotzka J, Muller-Wieland D, Krone W. Regulation of the LDL receptor gene expression by hormones. *Z Ernahrungswiss* 1998; 37 Suppl 1: 85-87.
94. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *Jama* 1995; 273(3): 199-208.
95. Yang S, Bae L, Zhang L. Estrogen increases eNOS and NOx release in human coronary artery endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(2): 242-247.
96. Yamada K, Hayashi T, Kuzuya M, Naito M, Asai K, Iguchi A. Physiological concentration of 17 beta-estradiol inhibits chemotaxis of human monocytes in response to monocyte chemoattractant protein 1. *Artery* 1996; 22(1): 24-35.
97. Guivernau M, Terragno A, Dunn MW, Terragno NA. Estrogens induce lipoxygenase derivative formation in rabbit lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982; 23(2): 214-217.
98. Guivernau M, Vio C, Speciale N, Speciale E, Terragno N. Sex-Hormones Induce Prostacyclin and HETE Formation in Gingival Tissue. *Clin Res* 1980; A622-A622.
99. Stevenson JC. HRT and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(1): 109-120.
100. Flink H, Bergdahl M, Tegelberg A, Rosenblad A, Lagerlof F. Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36(6): 523-531.
101. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 427-436.
102. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(10): 1104-1109.

103. Powers PS, Holland P, Miller C, Powers HP. Salivation patterns of obese and normal subjects. *Int J Obes (Lond)* 1982; 6(3): 267-270.
104. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995; 123(9): 673-675.
105. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J, 3rd, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(2): 183-190.
106. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(6): 949-958.
107. Bjorkelund C, Lissner L, Andersson S, Lapidus L, Bengtsson C. Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution. *Int J Obes (Lond)* 1996; 20(3): 213-219.
108. Crawford SL, Casey VA, Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Menopause* 2000; 7(2): 96-104.
109. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288(3): 321-333.
110. Lynch NA, Ryan AS, Berman DM, Sorkin JD, Nicklas BJ. Comparison of VO₂max and disease risk factors between perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9(6): 456-462.
111. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, Lumsden MA, Mack WJ, Shapiro S, Baber RJ. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014; 17(5): 540-556.
112. Franklin RM, Ploutz-Snyder L, Kanaley JA. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism* 2009; 58(3): 311-315.
113. Ainy E, Mirmiran P, Zahedi Asl S, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome during menopausal transition Tehranian women: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Maturitas* 2007; 58(2): 150-155.
114. Peters HW, Westendorp IC, Hak AE, Grobbee DE, Stehouwer CD, Hofman A, Witteman JC. Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *J Int Med* 1999; 246(6): 521-528.
115. Bergmann S, Siegert G, Wahrburg U, Schulte H, Assmann G, Jaross W. Influence of menopause and lifestyle factors on high density lipoproteins in middle-aged women. *Menopause* 1997; 4(1): 52-61.
116. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; 12(4): 321-331.
117. Epstein LH, Paluch R, Coleman KJ. Differences in salivation to repeated food cues in obese and nonobese women. *Psychosom Med* 1996; 58(2): 160-164.

118. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, Kristjansson K, Wedel H. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 1992; 20(6): 797-801.
119. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Chien S, Alderman MH, Atlas S, Laragh JH. Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults. *Am J Cardiol* 1991; 68(17): 1704-1708.
120. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril* 1993; 60(4): 664-667.
121. Anderson LC, Suleiman AH, Garrett JR. Morphological effects of diabetes on the granular ducts and acini of the rat submandibular gland. *Microsc Res Tech* 1994; 27(1): 61-70.
122. Hjortland MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1976; 103(3): 304-311.
123. Josefsson E, Tarkowski A, Carlsten H. Anti-inflammatory properties of estrogen. I. In vivo suppression of leukocyte production in bone marrow and redistribution of peripheral blood neutrophils. *Cell Immunol* 1992; 142(1): 67-78.
124. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 1999; 70(8): 823-828.
125. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Min Res* 2004; 19(10): 1628-1633.
126. Nordin BE, JM WI, Clifton PM, McArthur R, Scopacasa F, Need AG, Morris HA, O'Loughlin PD, Horowitz M. A longitudinal study of bone-related biochemical changes at the menopause. *Clin Endocrinol* 2004; 61(1): 123-130.
127. Silverberg SJ, Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone and vitamin D in the pathogenesis of osteoporosis. In: *Osteoporosis*. Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds). Academic Press, San Diego, 1996: pp. 715-726.
128. Pietschmann P, Resch H, Krexner E, Woloszczuk W, Willvonseder R. Decreased serum osteocalcin levels in patients with postmenopausal osteoporosis. *Acta Medica Austriaca* 1991; 18(5): 114-116.
129. Martinez-Maestre MA, Gonzalez-Cejudo C, Machuca G, Torrejon R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric* 2010; 13(6): 523-529.
130. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc* 2002; 133(1): 73-81.
131. Yamazaki M, Shirota T, Tokugawa Y, Motohashi M, Ohno K, Michi K, Yamaguchi A. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87(4): 411-418.
132. Ettinger B. Use of low-dosage 17 beta-estradiol for the prevention of osteoporosis. *Clin Ther* 1993; 15(6): 950-962; discussion 949.
133. Allen IE, Monroe M, Connelly J, Cintron R, Ross SD. Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on dental outcomes: systematic review of the literature and pharmacoeconomic analysis. *Manag Care Interface* 2000; 13(4): 93-99.

134. Hietala EL, Heikkinen J, Vaananen HK, Larmas M. Effect of postmenopausal estrogen treatment on some diagnostic salivary variables. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 694: 286-288.
135. Laine M, Leimola-Virtanen R. Effect of hormone replacement therapy on salivary flow rate, buffer effect and pH on perimenopausal and postmenopausal women. *Arch Oral Biol* 1996; 41(1): 91-96.
136. Cetinkaya BO, Keles GC, Ayas B, Gurgor P. Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis: a stereologic study in rats. *J Periodontol* 2008; 79(10): 1950-1961.
137. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007; 9(3): 70-76.
138. Mandel ID. The functions of saliva. *J Dent Res* 1987; 66 Spec No: 623-627.
139. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 1992; 172(8): 305-312.
140. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001; 85(2): 162-169.
141. Paknjad M, Rezaei A. Salivary biochemical markers of periodontitis. *Rom J Biochem* 2013; 50(2): 129-146.
142. Lee YH, Wong DT. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. *Am J Dent* 2009; 22(4): 241-248.
143. Tenovuo J. Nonimmunoglobulin defense factors in human saliva. *Human saliva: clinical chemistry and microbiology* 1989; 2: 55-91.
144. Ihalin R, Loimaranta V, Tenovuo J. Origin, structure, and biological activities of peroxidases in human saliva. *Arch Biochem Biophys* 2006; 445(2): 261-268.
145. Pannunzio E, Amancio OM, Vitalle MS, Souza DN, Mendes FM, Nicolau J. Analysis of the stimulated whole saliva in overweight and obese school children. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(1): 32-36.
146. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Periodontol* 2000; 27(7): 453-465.
147. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, Sorsa T, Gustafsson A. Salivary biomarkers for detection of systemic diseases. *PloS One* 2013; 8(4): e61356.
148. Spielmann N, Wong DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Dis* 2011; 17(4): 345-354.
149. Mandel ID. The diagnostic uses of saliva. *J Oral Pathol Med* 1990; 19(3): 119-125.
150. Christodoulides N, Floriano PN, Miller CS, Ebersole JL, Mohanty S, Dharshan P, Griffin M, Lennart A, Ballard KL, King CP, Jr., Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV, McDevitt JT. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098: 411-428.
151. 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. *Biomark Med* 2010; 4(1): 171-189.

152. Thomas MV, Branscum A, Miller CS, Ebersole J, Al-Sabbagh M, Schuster JL. Within-subject variability in repeated measures of salivary analytes in healthy adults. *J Periodontol* 2009; 80(7): 1146-1153.
153. Henskens YM, van der Weijden FA, van den Keijbus PA, Veerman EC, Timmerman MF, van der Velden U, Amerongen AV. Effect of periodontal treatment on the protein composition of whole and parotid saliva. *J Periodontol* 1996; 67(3): 205-212.
154. Tobon-Aroyave SI, Jaramillo-Gonzalez PE, Isaza-Guzman DM. Correlation between salivary IL-1beta levels and periodontal clinical status. *Arch Oral Bio* 2008; 53(4): 346-352.
155. Kinney JS, Morelli T, Braun T, Ramseier CA, Herr AE, Sugai JV, Shelburne CE, Rayburn LA, Singh AK, Giannobile WV. Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *J Dent Res* 2011; 90(6): 752-758.
156. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, Sorsa T, Gustafsson A. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 2013; 40(2): 140-147.
157. Tabak LA. In defense of the oral cavity: structure, biosynthesis, and function of salivary mucins. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 547-564.
158. Fox PC. Management of dry mouth. *Dent Clin North Am* 1997; 41(4): 863-875.
159. Najera MP, al-Hashimi I, Plemons JM, Rivera-Hidalgo F, Rees TD, Haghghat N, Wright JM. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83(4): 453-457.
160. Ben-Aryeh H, Cohen M, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Salivary composition in diabetic patients. *J Diabet Complications* 1988; 2(2): 96-99.
161. Manfredi M, McCullough MJ, Vescovi P, Al-Kaarawi ZM, Porter SR. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Dis* 2004; 10(4): 187-200.
162. Eliasson L, Carlen A, Laine M, Birkhed D. Minor gland and whole saliva in postmenopausal women using a low potency oestrogen (oestriol). *Arch Oral Bio* 2003; 48(7): 511-517.
163. Carda C, Mosquera-Lloreda N, Salom L, Gomez de Ferraris M, Peydró A. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(4): 209.
164. Newrick PG, Bowman C, Green D, O'Brien IA, Porter SR, Scully C, Corrall RJ. Parotid salivary secretion in diabetic autonomic neuropathy. *J Diabet Complications* 1991; 5(1): 35-37.
165. Bots CP, Brand HS, Veerman EC, van Amerongen BM, Nieuw Amerongen AV. Preferences and saliva stimulation of eight different chewing gums. *Int J Dent Hyg* 2004; 54(3): 143-148.
166. Jawed M, Shahid SM, Qader SA, Azhar A. Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals. *J Diabet Complications* 2011; 25(3): 183-186.
167. Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1989; 96(2 Pt 1): 510-518.

168. von Bultzingslowen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, Wray D, Brennan MT, Carrozzo M, Gandera B, Fujibayashi T, Navazesh M, Rhodus NL, Schiodt M. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103 Suppl: S57 e51-15.
169. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology* 2000 2010; 53: 138-153.
170. Mod er T, Blomberg C, Wondimu B, Lindberg TY, Marcus C. Association between obesity and periodontal risk indicators in adolescents. *Int J Pediatr Obes* 2011; 6(2Part2): e264-e270.
171. Rolland-Cachera MF, Sempe M, Guilloud-Bataille M, Patois E, Pequignot-Guggenbuhl F, Fautrad V. Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr* 1982; 36(1): 178-184.
172. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2005; 40(5): 378-384.
173. Heo MS, Lee SC, Lee SS, Choi HM, Choi SC, Park TW. Quantitative analysis of normal major salivary glands using computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92(2): 240-244.
174. Toth MJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Poehlman ET. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000; 23(6): 801-806.
175. DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, Poehlman ET. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 925-932.
176. Larsson B, Olivecrona G, Ericson T. Lipids in human saliva. *Arch Oral Biol* 1996; 41(1): 105-110.
177. Aryeh HB, Gottlieb I, Ish-Shalom S, David A, Szargel H, Laufer D. Oral complaints related to menopause. *Maturitas* 1996; 24(3): 185-189.
178. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(2): 197-212.
179. Nederfors T, Dahlof C. Effects of the beta-adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human whole saliva flow rate and composition. *Arch Oral Biol* 1992; 37(7): 579-584.
180. Persson RE, Izutsu KT, Treulove EL, Persson R. Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomatic medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72(1): 42-46.
181. Sankar V, Brennan MT, Radfar L, Leakan RA, Pillemer SR. Elevated blood pressure is not related to saliva flow in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(2): 179-183.
182. Wu AJ, Ship JA. A characterization of major salivary gland flow rates in the presence of medications and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76(3): 301-306.

183. Kagawa R, Ikebe K, Enoki K, Murai S, Okada T, Matsuda K, Maeda Y. Influence of hypertension on pH of saliva in older adults. *Oral Dis* 2013; 19(5): 525-529.
184. Dodds MW, Yeh CK, Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28(5): 373-381.
185. Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. The metabolic syndrome in women: implications for therapy. *Int J Clin Pract e Supplement* 2004; (139): 20-25.
186. Heintze U, Birkhed D, Bjorn H. Secretion rate and buffer effect of resting and stimulated whole saliva as a function of age and sex. *Swed Dent J* 1983; 7(6): 227-238.
187. Kullander S, Sonesson B. Studies on Saliva in Menstruating, Pregnant and Post-Menopausal Women. *Acta Endocrinol* 1965; 48: 329-336.
188. Valimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvonieni P, Makela S, Kujari H, Gustafsson JA, Laine M. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol* 2004; 180(1): 55-62.
189. Fenoll-Palomares C, Munoz Montagud JV, Sanchiz V, Herreros B, Hernandez V, Minguez M, Benages A. Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96(11): 773-783.
190. Drummond JR, Newton JP, Abel RW. Tomographic measurements of age changes in the human parotid gland. *Gerodontology* 1995; 12(1): 26-30.
191. Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, Pulkkinen J, Syrjanen S. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. *Maturitas* 2000; 36(2): 131-137.
192. Mercurio G, Podda A, Pitzalis L, Zoncu S, Mascia M, Melis GB, Rosano GM. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol* 2000; 85(6): 787-789.
193. Hu G. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(5): 608-617.
194. Fenna RE. Crystallization and subunit structure of canine myeloperoxidase. *J Mol Biol* 1987; 196(4): 919-925.
195. Miyasaki KT, Wilson ME, Genco RJ. Killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by the human neutrophil myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system. *Infect Immun* 1986; 53(1): 161-165.
196. Develioğlu AH, Taner IL, N Y, K K. Erişkin Periodontitisli ve Sağlıklı Bireylerin Dişeti Cebi Sıvıları ve Dişeti Doku Örneklerindeki Myeloperoksidaz Aktivite Düzeylerinin Tespiti. *C.Ü. Diş Hek Fak Derg* 1998; 1(2): 24-27.
197. Gustafsson A, Åsman B, Bergström K. Altered relation between granulocyte elastase and α 2 macroglobulin in gingival crevicular fluid from sites with periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 1994; 21(1): 17-21.
198. Schindhelm RK, van der Zwan LP, Teerlink T, Scheffer PG. Myeloperoxidase: a useful biomarker for cardiovascular disease risk stratification? *Clinical Chem* 2009; 55(8): 1462-1470.

199. Belogolovkin V, Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Carter S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(7): 509-513.
200. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Turkoglu O, Kose T, Dahlen G. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32(2): 174-181.
201. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4(1): 1-6.
202. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, Topol EJ, Sprecher DL, Hazen SL. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *Jama* 2001; 286(17): 2136-2142.
203. Foley JD, 3rd, Sneed JD, Steinhubl SR, Kolasa JR, Ebersole JL, Lin Y, Kryscio RJ, McDevitt JT, Campbell CL, Miller CS. Salivary biomarkers associated with myocardial necrosis: results from an alcohol septal ablation model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114(5): 616-623.
204. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Mockel M, Danne O, Jaffe AS. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clinical Chem* 2005; 51(5): 810-824.
205. Ferrante G, Nakano M, Prati F, Niccoli G, Mallus MT, Ramazzotti V, Montone RA, Kolodgie FD, Virmani R, Crea F. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study. *Circulation* 2010; 122(24): 2505-2513.
206. Karakas M, Koenig W, Zierer A, Herder C, Rottbauer W, Baumert J, Meisinger C, Thorand B. Myeloperoxidase is associated with incident coronary heart disease independently of traditional risk factors: results from the MONICA/KORA Augsburg study. *J Int Med* 2012; 271(1): 43-50.
207. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, Zini G, Monaco C, Caligiuri G, Tommasi M, Rebuzzi AG, Maseri A. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(3): 611-616.
208. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347(1): 5-12.
209. Rudolph V, Rudolph TK, Hennings JC, Blankenberg S, Schnabel R, Steven D, Haddad M, Knittel K, Wende S, Wenzel J, Munzel T, Heitzer T, Meinertz T, Hubner C, Baldus S. Activation of polymorphonuclear neutrophils in patients with impaired left ventricular function. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(8): 1189-1196.
210. Zidar N, Jeruc J, Balazic J, Stajer D. Neutrophils in human myocardial infarction with rupture of the free wall. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14(5): 247-250.
211. Mazor R, Shurtz-Swirski R, Farah R, Kristal B, Shapiro G, Dorlehter F, Cohen-Mazor M, Meilin E, Tamara S, Sela S. Primed polymorphonuclear leukocytes constitute a possible link between inflammation and oxidative stress in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2008; 197(2): 937-943.

212. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, Penn MS, Keaney JF, Jr., Hazen SL. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004; 110(9): 1134-1139.
213. Brincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, de Trafford J, Studd JW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 70(1): 123-127.
214. Kabiru W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(3): 928-932.
215. Nagi FZ, Naseem T, Yasmin R. A Study of Myeloperoxidase and Lipid Profile in Obese Individuals. *Age (yrs)*; 51(7.74): 48.64-10.44.
216. Gandle RE, Rohland JR, Rajakumar A, Hubel CA, Powers RW. Myeloperoxidase is elevated in the circulation of obese women with preeclampsia. *The FASEB* 2007; 21(6): A1194.
217. Eksi YE, Karaali ZE, Incekara K, Ergen HA. Myeloperoxidase and Glutamate-Cysteine Ligase Polymorphisms in Type 2 Diabetes Mellitus: A Preliminary Study/Polimorfizmi mijeloperoksidaze i glutamat-cistein ligaze u diabetes mellitusu tipa 2. *J Med Biochem* 2013; 33(2): 156-161.
218. Schindhelm RK, Alsema M, Diamant M, Teerlink T, Dekker JM, Kok A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Scheffer PG. Comparison of two consecutive fat-rich and carbohydrate-rich meals on postprandial myeloperoxidase response in women with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57(2): 262-267.
219. Moldoveanu E, Tanaseanu C, Tanaseanu S, Kosaka T, Manea G, Marta DS, Popescu LM. Plasma markers of endothelial dysfunction in type 2 diabetics. *Eur J Intern Med* 2006; 17(1): 38-42.
220. Sato N, Shimizu H, Suwa K, Shimomura Y, Kobayashi I, Mori M. MPO activity and generation of active O₂ species in leukocytes from poorly controlled diabetic patients. *Diabetes Care* 1992; 15(8): 1050-1052.
221. Tuorkey MJ, Abdul-Aziz KK, Zidan AA. Active immunization against tumor necrosis factor-alpha decreases proinflammatory cytokines, oxidative stress mediators and adhesion molecules risk factors in streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013; 13(3): 269-274.
222. Tenovuo J, Lehtonen OP, Viikari J, Larjava H, Vilja P, Tuohimaa P. Immunoglobulins and innate antimicrobial factors in whole saliva of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Dent Res* 1986; 65(1): 62-66.
223. Shah TJ, Leik CE, Walsh SW. Neutrophil infiltration and systemic vascular inflammation in obese women. *Reprod Sci* 2010; 17(2): 116-124.
224. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, Castro L, Lusis AJ, Nauseef WM, White CR, Freeman BA. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science* 2002; 296(5577): 2391-2394.
225. Wang JA, Zhen EZ, Guo ZZ, Lu YC. Effect of hyperlipidemic serum on lipid peroxidation, synthesis of prostacyclin and thromboxane by cultured endothelial cells: protective effect of antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1989; 7(3): 243-249.
226. Klebanoff SJ. Estrogen binding by leukocytes during phagocytosis. *J Exp Med* 1977; 145(4): 983-998.

227. Jansson G. Oestrogen-induced enhancement of myeloperoxidase activity in human polymorphonuclear leukocytes--a possible cause of oxidative stress in inflammatory cells. *Free Radic Res Commun* 1991; 14(3): 195-208.
228. Bekesi G, Kakucs R, Sandor J, Sarvary E, Kocsis I, Sprintz D, Varbiro S, Magyar Z, Hrabak A, Feher J, Szekacs B. Plasma concentration of myeloperoxidase enzyme in pre- and post-climacterial people: related superoxide anion generation. *Exp Gerontol* 2001; 37(1): 137-148.
229. Leimola-Virtanen R, Helenius H, Laine M. Hormone replacement therapy and some salivary antimicrobial factors in post- and perimenopausal women. *Maturitas* 1997; 27(2): 145-151.
230. Yamalik N, Caglayan F, Kilinc K, Kilinc A, Tumer C. The importance of data presentation regarding gingival crevicular fluid myeloperoxidase and elastase-like activity in periodontal disease and health status. *J Periodontol* 2000; 71(3): 460-467.
231. Wolff L, Smith Q, Snyder W, Bedrick J, Liljemark W, Aepli D, Bandt C. Relationship between lactate dehydrogenase and myeloperoxidase levels in human gingival crevicular fluid and clinical and microbial measurements. *J Clin Periodontol* 1988; 15(2): 110-115.
232. Guven Y, Satman I, Dinccag N, Alptekin S. Salivary peroxidase activity in whole saliva of patients with insulin-dependent (type-1) diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1996; 23(9): 879-881.
233. Dodds MW, Dodds AP. Effects of glycemic control on saliva flow rates and protein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontics* 1997; 83(4): 465-470.
234. Nizam N, Gumus P, Pitkanen J, Tervahartiala T, Sorsa T, Buduneli N. Serum and salivary matrix metalloproteinases, neutrophil elastase, myeloperoxidase in patients with chronic or aggressive periodontitis. *Inflammation* 2014; 37(5): 1771-1778.
235. Erciyas K, Pehlivan S, Sever T, Orbak R. Genetic variation of myeloperoxidase gene contributes to aggressive periodontitis: a preliminary association study in Turkish population. *Dis Markers* 2010; 28(2): 95-99.
236. Smith AJ, Smith G, Basu MK, Walsh TF. Changes in salivary peroxidase activity observed during experimentally-induced gingivitis. *J Clin Periodontol* 1984; 11(6): 373-378.
237. Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Celenti R, Kebschull M, Belusko PB, Herrera-Abreu M, Lalla E, Papapanou PN. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2009; 36(4): 287-294.
238. Meschiari CA, Marcaccini AM, Santos Moura BC, Zuardi LR, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Salivary MMPs, TIMPs, and MPO levels in periodontal disease patients and controls. *Clin Chim Acta* 2013; 421: 140-146.
239. WHO [Internet]. Global Database on Body Mass Index, BMI classification [Erişim Tarihi: 01.03.2015].
Erişim Adresi: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
240. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J* 2010; 55(3): 252-259.

241. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-135.
242. Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-551.
243. Muhlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta* 1971; 15(2): 107-113.
244. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 694: 72-77.
245. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, Armonk, NY, 2011.
246. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 108-120.
247. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology* 2000 2001; 25: 21-36.
248. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, Genco RJ. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol* 1993; 64(10): 957-962.
249. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000; 71(9): 1492-1498.
250. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology* 2000 2003; 32: 59-81.
251. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil K. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol* 1997; 68(1): 24-31.
252. Sooriyamoorthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1989; 16(4): 201-208.
253. Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southren AL. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(3): 608-612.
254. Pacifici R, Brown C, Puscheck E, Friedrich E, Slatopolsky E, Maggio D, McCracken R, Avioli LV. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(12): 5134-5138.
255. Carlsten H. Immune responses and bone loss: the estrogen connection. *Immunol Rev* 2005; 208: 194-206.
256. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116(5): 1186-1194.
257. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2003; 30(8): 671-681.
258. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Yokoyama-Crothers N, Muckerman J, Hauser J, Cohen S, Kardaris E, Vannier MW, Hanes P, Shrout MK, Civitelli R. Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *J Periodontol Res* 1997; 32(7): 619-625.
259. Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihlstrom BL. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol* 2000; 27(10): 778-786.

260. Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med* 1997; 102(6): 536-542.
261. Buencamino MC, Palomo L, Thacker HL. How menopause affects oral health, and what we can do about it. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(8): 467-475.
262. Engeland CG, Sabzehei B, Marucha PT. Sex hormones and mucosal wound healing. *Brain Behav Immun* 2009; 23(5): 629-635.
263. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Dmochowski J, Genco RJ. Periodontal disease and the incidence of tooth loss in postmenopausal women. *J Periodontol* 2005; 76(7): 1123-1128.
264. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporosis Int* 1999; 10(1): 34-40.
265. Dural S, Gungor M, Berna L. Evaluation of the effect of menopause on saliva and dental health. *HÜ Diş Hek Fak Derg* 2006; 30: 15-18.
266. Sassi F, Devaux M, Church J, Cecchini M, Borgonovi F. Education and Obesity in four OECD Countries. 2009.
267. Yoon YS, Oh SW, Park HS. Socioeconomic status in relation to obesity and abdominal obesity in Korean adults: a focus on sex differences. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(5): 909-919.
268. Klinge B, Norlund A. A socioeconomic perspective on periodontal diseases: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2005; 32(s6): 314-325.
269. Boillot A, El Halabi B, Batty GD, Range H, Czernichow S, Bouchard P. Education as a predictor of chronic periodontitis: a systematic review with meta-analysis population-based studies. *PloS One* 2011; 6(7): e21508.
270. Cutler D, Lleras-Muney A. Education and Health: Evaluating Theories and Evidence. NBER Working Paper 12352 2006; www.nber.org/papers/w12352.
271. Karnehed N, Rasmussen F, Hemmingsson T, Tynelius P. Obesity and attained education: cohort study of more than 700,000 Swedish men. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(8): 1421-1428.
272. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365(9467): 1333-1346.
273. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res* 2007; 86(5): 400-409.
274. Ritchie CS, Kinane DF. Nutrition, inflammation, and periodontal disease. *Nutrition* 2003; 19(5): 475-476.
275. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *Jama* 2005; 293(15): 1861-1867.
276. Murai T, Kodama H, Naiki M, Mikami T, Izawa H. Isolation and characterization of rainbow trout C-reactive protein. *Dev Comp Immunol* 1990; 14(1): 49-58.
277. Avenell A, Broom J, Brown T, Poobalan A, Aucott L, Stearns S, Smith WC, Jung R, Campbell M, Grant A. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8 (21): 1-182.

278. Lundin M, Yucel-Lindberg T, Dahllof G, Marcus C, Modeer T. Correlation between TNFalpha in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol Scand* 2004; 62(5): 273-277.
279. Kirchengast S, Gruber D, Sator M, Hartmann B, Knogler W, Huber J. Menopause-associated differences in female fat patterning estimated by dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann Hum Biol* 1997; 24(1): 45-54.
280. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 20-29.
281. Vlassara H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(6): 436-443.
282. Lalla E, Lamster IB, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Ann Periodontol* 2001; 6(1): 113-118.
283. Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc* 2006; 137 Suppl: 26S-31S.
284. Nassar H, Kantarci A, van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontology* 2000 2007; 43: 233-244.
285. Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease. *Int Dent J* 2008; 58(S4): S237-S243.
286. 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.
287. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998; 3(1): 51-61.
288. Seppala B, Ainamo J. A site-by-site follow-up study on the effect of controlled versus poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1994; 21(3): 161-165.
289. Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1995; 22(4): 271-275.
290. Vehkavaara S, Westerbacka J, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Yki-Jarvinen H. Effect of estrogen replacement therapy on insulin sensitivity of glucose metabolism and preresistance and resistance vessel function in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12): 4663-4670.
291. Kimmerle R, Heinemann L, Heise T, Bender R, Weyer C, Hirschberger S, Berger M. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. *Menopause* 1999; 6(1): 36-42.
292. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. *Diabetes Care* 2000; 23(7): 912-918.
293. Zimmet P, Whitehouse S. The effect of age on glucose tolerance: studies in the Polynesian population of Funafuti. *Acta Diabetol Lat* 1982; 19(1): 65-74.

294. Dallongeville J, Marecaux N, Isorez D, Zylbergberg G, Fruchart JC, Amouyel P. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis* 1995; 118(1): 123-133.
295. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 2003; 138(1): 1-9.
296. Friday KE, Dong C, Fontenot RU. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 48-52.
297. Guthrie JR, Ball M, Dudley EC, Garamszegi CV, Wahlqvist ML, Dennerstein L, Burger HG. Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study. *International journal of obesity and related metabolic disorders. Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(5): 646-651.
298. 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.
299. Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, de Brabander EC, Gerstenbluth I, Vissink A. Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol* 2009; 36(4): 295-300.
300. Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, Luc G, Bard JM, Ordovas JM, Wilson PW, Schaefer EJ. Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *J Lipid Res* 1996; 37(9): 1886-1896.
301. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* 2001; 32(5): 1104-1111.
302. Lindquist O. Intraindividual changes of blood pressure, serum lipids, and body weight in relation to menstrual status: results from a prospective population study of women in Goteborg, Sweden. *Prev Med* 1982; 11(2): 162-172.
303. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2404-2411.
304. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000; 71(8): 1375-1384.
305. Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000; 27(8): 537-541.
306. Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwani R, Kim BO, Nares S, Iacopino AM. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol* 1999; 70(12): 1429-1434.
307. Noack B, Jachmann I, Roscher S, Sieber L, Kopprasch S, Luck C, Hanefeld M, Hoffmann T. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71(6): 898-903.
308. Fentoglu O, Oz G, Tasdelen P, Uskun E, Aykac Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol* 2009; 80(2): 267-273.

309. Fatin Awartani B, Atassi F. Evaluation of periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Contemp Dent Pract* 2010; 11(2).
310. Oz SG, Fentoglu O, Kilicarslan A, Guven GS, Tanrtover MD, Aykac Y, Sozen T. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *Southern Med* 2007; 100(7): 686-691.
311. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; 151(5): 977-984.
312. Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Battino M, Granados S, Morillo JM, Bompadre S, Newman HN, Bullon P. Periodontitis is associated with altered plasma fatty acids and cardiovascular risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(2): 133-139.
313. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-1252.
314. Turkoglu O, Baris N, Kutukculer N, Senarslan O, Guneri S, Atilla G. Evaluation of serum anti-cardiolipin and oxidized low-density lipoprotein levels in chronic periodontitis patients with essential hypertension. *J Periodontol* 2008; 79(2): 332-340.
315. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *J Periodontol* 2006; 77(7): 1173-1178.
316. Morita T, Ogawa Y, Takada K, Nishinoue N, Sasaki Y, Motohashi M, Maeno M. Association between periodontal disease and metabolic syndrome. *J Public Health Dent* 2009; 69(4): 248-253.
317. D'Aiuto F, Sabbah W, Netuveli G, Donos N, Hingorani AD, Deanfield J, Tsakos G. Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10): 3989-3994.
318. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25(3): 305-313.
319. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension* 2008; 51(4): 952-959.
320. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy. *Hypertension* 2009; 54(1): 11-18.
321. Amigoni S, Morelli P, Parazzini F, Chatenoud L. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. *Maturitas* 2000; 34(1): 25-32.
322. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3(6): 427-433.
323. Izumi Y, Matsumoto K, Ozawa Y, Kasamaki Y, Shinndo A, Ohta M, Jumabay M, Nakayama T, Yokoyama E, Shimabukuro H, Kawamura H, Cheng Z, Ma Y, Mahmut M. Effect of age at menopause on blood pressure in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2007; 20(10): 1045-1050.

324. Mercurio G, Zoncu S, Saiu F, Mascia M, Melis GB, Rosano GM. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas* 2004; 47(2): 131-138.
325. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, Wong N, Francis J, Grimm R, Kotchen T, Langer R, Lasser N. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36(5): 780-789.
326. Bjorntorp P. Liver triglycerides and metabolism. *International journal of obesity and related metabolic disorders*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(12): 839-840.
327. Noborisaka Y, Ishida M, Ishizaki M, Nakaishi H, Tsuritani I, Honda R, Yamada Y. A cross-sectional observation on the association of menopause with coronary risk factors in Japanese female workers. *J Occup Health* 1998; 40: 207-212.
328. Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y, Ishida M, Noborizaka Y, Yamada Y. Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinaemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. *J Hum Hypertens* 1995; 9(2): 101-105.
329. Kirschner MA, Samojlik E. Sex hormone metabolism in upper and lower body obesity. *Int J Obes (Lond)* 1991; 15 Suppl 2: 101-108.
330. Suzuki A, Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5(2): 191-203.
331. McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, Stanley A, Paterson K, Sattar N. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol* 2006; 65(1): 40-44.
332. Harada H, Pavlick KP, Hines IN, Hoffman JM, Bharwani S, Gray L, Wolf RE, Grisham MB. Selected contribution: Effects of gender on reduced-size liver ischemia and reperfusion injury. *J Appl Physiol (1985)* 2001; 91(6): 2816-2822.
333. Saito T, Shimazaki Y. Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. *Periodontology* 2000 2007; 43: 254-266.
334. Gulle K, Akpolat M, Kurcer Z, Cengiz MI, Baba F, Acikgoz S. Multi-organ injuries caused by lipopolysaccharide-induced periodontal inflammation in rats: role of melatonin. *J Periodontol Res* 2014; 49(6): 736-741.
335. Chidambaram M, Duncan JA, Lai VS, Cattran DC, Floras JS, Scholey JW, Miller JA. Variation in the renin angiotensin system throughout the normal menstrual cycle. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(2): 446-452.
336. Morey AK, Razandi M, Pedram A, Hu RM, Prins BA, Levin ER. Oestrogen and progesterone inhibit the stimulated production of endothelin-1. *Biochem J* 1998; 330 (Pt 3): 1097-1105.
337. Akishita M, Kozaki K, Eto M, Yoshizumi M, Ishikawa M, Toba K, Orimo H, Ouchi Y. Estrogen attenuates endothelin-1 production by bovine endothelial cells via estrogen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251(1): 17-21.
338. Takaoka M, Yuba M, Fujii T, Ohkita M, Matsumura Y. Oestrogen protects against ischaemic acute renal failure in rats by suppressing renal endothelin-1 overproduction. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(48): 434S.
339. Silbiger SR, Neugarten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(4): 515-533.

340. Kummer S, von Gersdorff G, Kemper MJ, Oh J. The influence of gender and sexual hormones on incidence and outcome of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(8): 1213-1219.
341. Neugarten J. Gender and the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(11): 2807-2809.
342. Zhang S, Guo Y, Zou H, Sun N, Zhao D, Liu W, Dong Y, Cheng G, Yuan Q. Effect of estrogen deficiency on the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice. *Osteoporos Int* 2015; 26(3): 1073-1080.
343. Atassi F, Almas K. Oral hygiene profile of subjects on renal dialysis. *Indian J Dent Res* 2001; 12(2): 71-76.
344. Al-Wahadni A, Al-Omari MA. Dental diseases in a Jordanian population on renal dialysis. *Quintessence Int* 2003; 34(5): 343-347.
345. Davidovich E, Schwarz Z, Davidovitch M, Eidelman E, Bimstein E. Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J Clin Periodontol* 2005; 32(10): 1076-1082.
346. Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res* 2005; 84(3): 199-208.
347. Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H. Renal function and periodontal disease in elderly Japanese. *J Periodontol* 2007; 78(7): 1241-1248.
348. Nabia S, Deya S, Shahb O, Valac J. Interactions between chronic renal disease and periodontal disease. *J Vet Sci* 2013;114:267-270.
349. Mustahsen M, Çağlayan F, Rahman Bu. Periodontal health parameters in patients with chronic renal failure and renal transplants receiving immunosuppressive therapy. *J Nihon Univ Sch Dent* 1992; 34(4): 265-272.
350. Hattatoglu-Sonmez E, Ozcakar L, Gokce-Kutsal Y, Karaagaoglu E, Demiralp B, Nazliel-Erverdi H. No alteration in bone mineral density in patients with periodontitis. *J Dent Res* 2008; 87(1): 79-83.
351. Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(4): 650-657.
352. Ismail G, Dumitriu HT, Dumitriu AS, Ismail FB. Periodontal disease: a covert source of inflammation in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol* 2013; 2013: 515796.
353. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3): 550-562.
354. Rutkowski P, Klassen A, Sebekova K, Bahner U, Heidland A. Renal disease in obesity: the need for greater attention. *J Ren Nutr* 2006; 16(3): 216-223.
355. Praga M. Obesity--a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7): 1157-1159.
356. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(6): 1480-1486.
357. Shi D, Meng H, Xu L, Zhang L, Chen Z, Feng X, Lu R, Sun X, Ren X. Systemic inflammation markers in patients with aggressive periodontitis: a pilot study. *J Periodontol* 2008; 79(12): 2340-2346.

358. Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, Ichihara Y, Mizuno Y, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Ohno Y. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999; 26(10): 664-672.
359. Christan C, Dietrich T, Hagewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy. *J Clin Periodontol* 2002; 29(3): 201-206.
360. Varol E, Aksoy F, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and mitral annular calcification. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(6):557-60.
361. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(2): 425-428.
362. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91(3): 181-184.
363. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, El-Shafei H, Hillis GS. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007; 154(5): 995-1002.
364. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5(1): 2.
365. Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 1993; 38(3): 73-74.
366. Fredriksson M, Gustafsson A, Asman B, Bergstrom K. Hyper-reactive peripheral neutrophils in adult periodontitis: generation of chemiluminescence and intracellular hydrogen peroxide after in vitro priming and FcγR-stimulation. *J Clin Periodontol* 1998; 25(5): 394-398.
367. Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, Danesh J. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30,374 individuals. *Eur Heart J* 2004; 25(15): 1287-1292.
368. Doğan B. Periodontal hastalık için kazanılmış sistemik risk faktörlerine sahip bireylerde serum lipoksin seviyelerinin değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Isparta, (Doç. Dr. Özlem Fentoğlu), 2014.
369. Tanaka K, Miyake Y, Okubo H, Hanioka T, Sasaki S, Miyatake N, Arakawa M. Calcium intake is associated with decreased prevalence of periodontal disease in young Japanese women. *Nutr J* 2014; 13: 109.
370. Adegboye AR, Christensen LB, Holm-Pedersen P, Avlund K, Boucher BJ, Heitmann BL. Intake of dairy products in relation to periodontitis in older Danish adults. *Nutrients* 2012; 4(9): 1219-1229.
371. Yoshihara A, Iwasaki M, Miyazaki H. Mineral content of calcium and magnesium in the serum and longitudinal periodontal progression in Japanese elderly smokers. *J Clin Periodontol* 2011; 38(11): 992-997.
372. Staudte H, Kranz S, Volpel A, Schutze J, Sigusch BW. Comparison of nutrient intake between patients with periodontitis and healthy subjects. *Quintessence Int* 2012; 43(10): 907-916.

373. Shimazaki Y, Shirota T, Uchida K, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Saito T, Yamashita Y. Intake of dairy products and periodontal disease: the Hisayama Study. *J Periodontol* 2008; 79(1): 131-137.
374. Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcif Tissue Int* 1996; 59(6): 433-437.
375. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, Dixon DA, Langenwaller EM, Mueller C, Civitelli R. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80(9): 1433-1439.
376. Scully DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105(2): 167-172.
377. Al-Hashimi I. Xerostomia secondary to Sjogren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs Aging* 2005; 22(11): 887-899.
378. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 2003; 9(4): 165-176.
379. Caranza F, Bulkacz J. Defense Mechanisms of the Gingiva. In: Carranza's Clinical Periodontology. 10th, Ed. USA: W.B. Saunders Company, 2006: p. 349-350.
380. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth--2nd edition. *Gerodontology* 1997; 14(1): 33-47.
381. Crow HC, Ship JA. Are gingival and periodontal conditions related to salivary gland flow rates in healthy individuals? *J Am Dent Assoc* 1995; 126(11): 1514-1520.
382. Marton K, Madlena M, Banoczy J, Varga G, Fejerdy P, Sreebny LM, Nagy G. Unstimulated whole saliva flow rate in relation to sicca symptoms in Hungary. *Oral Dis* 2008; 14(5): 472-477.
383. Farsi N, Al Amoudi N, Farsi J, Bokhary S, Sonbul H. Periodontal health and its relationship with salivary factors among different age groups in a Saudi population. *Oral Health Prev Dent* 2008; 6(2): 147-154.
384. Hiroto T, Yoshihara A, Ogawa H, Ito K, Igarashi A, Miyazaki H. A preliminary study on the relationship between stimulated saliva and periodontal conditions in community-dwelling elderly people. *J Dent* 2006; 34(9): 692-698.
385. Lamey PJ, Fisher BM, Frier BM. The effects of diabetes and autonomic neuropathy on parotid salivary flow in man. *Diabet Med* 1986; 3(6): 537-540.
386. Boutsis EA, Paikos S, Dafni UG, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Dental and periodontal status of Sjögren's syndrome. *J Clin Periodontol* 2000; 27(4): 231-235.
387. Celenligil H, Eratalay K, Kansu E, Ebersole JL. Periodontal status and serum antibody responses to oral microorganisms in Sjogren's syndrome. *J Periodontol* 1998; 69(5): 571-577.
388. Gupta OP, Blechman H, Stahl SS. The effects of desalivation on periodontal tissues of the Syrian hamster. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1960; 13(4): 470-481.
389. Toida M, Nanya Y, Takeda-Kawaguchi T, Baba S, Iida K, Kato K, Hatakeyama D, Makita H, Yamashita T, Shibata T. Oral complaints and stimulated salivary flow rate in 1188 adults. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(5): 407-419.
390. Smith CH, Boland B, Daureeawoo Y, Donaldson E, Small K, Tuomainen J. Effect of aging on stimulated salivary flow in adults. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(5): 805-808.

391. Takeuchi K, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Shimazaki Y, Akifusa S, Ninomiya T, Kiyohara Y, Yamashita Y. Risk factors for reduced salivary flow rate in a Japanese population: the hisayama study. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 381821.
392. Ghezzi EM, Ship JA. Aging and secretory reserve capacity of major salivary glands. *J Dent Res* 2003; 82(10): 844-848.
393. Närhi T. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994; 73(1): 20-25.
394. Streckfus CF, Marcus S, Welsh S, Brown RS, Cherry-Peppers G, Brown RH. Parotid function and composition of parotid saliva among elderly edentulous African-American diabetics. *J Oral Pathol Med* 1994; 23(6): 277-279.
395. Collin HL, Niskanen L, Uusitupa M, Toyry J, Collin P, Koivisto AM, Viinamaki H, Meurman JH. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. A focus on diabetic neuropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90(3): 299-305.
396. Ponte E, Tabaj D, Maglione M, Melato M. Diabetes mellitus and oral disease. *Acta Diabetol* 2001; 38(2): 57-62.
397. Reuterving CO, Reuterving G, Hagg E, Ericson T. Salivary flow rate and salivary glucose concentration in patients with diabetes mellitus influence of severity of diabetes. *Diabete Metab* 1987; 13(4): 457-462.
398. Sreebny LM, Yu A, Green A, Valdini A. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15(7): 900-904.
399. Egan B, Panis R, Hinderliter A, Schork N, Julius S. Mechanism of increased alpha adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension. *J Clin Invest* 1987; 80(3): 812-817.
400. Baum BJ. Principles of saliva secretion. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 694: 17-23.
401. Streckfus CF. Salivary function and hypertension: a review of the literature and a case report. *J Am Dent Assoc* 1995; 126(7): 1012-1017.
402. Rahn KH, van Baak M, van Hooff M, Schols M. Studies on salivary flow in borderline hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1983; 1(2): 77-78.
403. Streckfus CF, Wu AJ, Ship JA, Brown LJ. Comparison of stimulated parotid salivary gland flow rates in normotensive and hypertensive persons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77(6): 615-619.
404. Streckfus CF, Wu AJ, Ship JA, Brown LJ. Stimulated parotid salivary flow rates in normotensive, hypertensive, and hydrochlorothiazide-medicated. *J Oral Pathol Med* 1994; 23(6): 280-283.
405. Markitziu A, Lustmann J, Uzieli B, Krausz Y, Chisin R. Salivary and lacrimal gland involvement in a patient who had undergone a thyroidectomy and was treated with radioiodine for thyroid cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75(3): 318-322.
406. Mahay S, Adeghate E, Lindley MZ, Rolph CE, Singh J. Streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus alters the morphology, secretory function and acyl lipid contents in the isolated rat parotid salivary gland. *Mol Cell Biochem* 2004; 261(1-2): 175-181.
407. Izumi M, Hida A, Takagi Y, Kawabe Y, Eguchi K, Nakamura T. MR imaging of the salivary glands in sicca syndrome: comparison of lipid profiles and imaging in patients with hyperlipidemia and patients with Sjogren's syndrome. *Am J Roentgenol* 2000; 175(3): 829-834.

408. Izumi M, Eguchi K, Nakamura H, Nagataki S, Nakamura T. Premature fat deposition in the salivary glands associated with Sjogren syndrome: MR and CT evidence. *Am J Neuroradiol* 1997; 18(5): 951-958.
409. Sheikh JS, Sharma M, Kunath A, Fritz DA, Glueck CJ, Hess EV. Reversible parotid enlargement and pseudo-Sjogren's syndrome secondary to hypertriglyceridemia. *J Rheumatol* 1996; 23(7): 1288-1291.
410. Manganelli P, Salaffi F, Ambanelli U. [Pseudo-Sjogren's syndrome in type IV hyperlipoproteinemia. Description of a clinical case]. *Minerva Med* 1989; 80(9): 1031-1033.
411. Ferreira WP, Bertolami MC, Santos SN, Barros MR, de Matos Barretto RB, Pontes SC, Jr., Fonseca FH, Carvalho AC. One-month therapy with simvastatin restores endothelial function in hypercholesterolemic children and adolescents. *Pediatr Cardiol* 2007; 28(1): 8-13.
412. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144(6): 2195-2200.
413. Modeer T, Blomberg CC, Wondimu B, Julihn A, Marcus C. Association between obesity, flow rate of whole saliva, and dental caries in adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(12): 2367-2373.
414. Royer M, Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui PA, Danckers L, Bencosme A, Navarro D, Vallejo S, Espinoza MT, Gomez G, Izaguirre H, Ayala F, Martino M, Ojeda E, Onatra W, Saavedra J, Tserotas K, Pozzo E, Manriquez V, Prada M, Grandia E, Zuniga C, Lange D, Sayegh F. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007; 10(2): 164-170.
415. Parvinen T, Larmas M. Age dependency of stimulated salivary flow rate, pH, and lactobacillus and yeast concentrations. *J Dent Res* 1982; 61(9): 1052-1055.
416. Wu SI, Chou P, Tsai ST. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(2): 117-120.
417. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004; 82(2): 391-397.
418. Cho GJ, Lee JH, Park HT, Shin JH, Hong SC, Kim T, Hur JY, Lee KW, Park YK, Kim SH. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause* 2008; 15(3): 524-529.
419. Minicucci EM, Pires RB, Vieira RA, Miot HA, Sposto MR. Assessing the impact of menopause on salivary flow and xerostomia. *Aust Dent J* 2013; 58(2): 230-234.
420. Nagler RM, Hershkovich O. Relationships between age, drugs, oral sensorial complaints and salivary profile. *Arch Oral Biol* 2005; 50(1): 7-16.
421. Baum BJ, Bodner L, Fox PC, Izutsu KT, Pizzo PA, Wright WE. Therapy-induced dysfunction of salivary glands: implications for oral health. *Spec Care Dentist* 1985; 5(6): 274-277.
422. Baum BJ. Evaluation of stimulated parotid saliva flow rate in different age groups. *J Dent Res* 1981; 60(7): 1292-1296.
423. Ghezzi EM, Wagner-Lange LA, Schork MA, Metter EJ. on Parotid Flow Rates in Healthy Women. *J Gerontol* 2000; 55(1): M34-M42.

424. Streckfus CF, Baur U, Brown LJ, Bacal C, Metter J, Nick T. Effects of estrogen status and aging on salivary flow rates in healthy Caucasian women. *Gerontology* 1998; 44(1): 32-39.
425. Taguchi A, Sueti Y, Ohtsuka M, Otani K, Tanimoto K, Hollender LG. Relationship between bone mineral density and tooth loss in elderly Japanese women. *Dentomaxillofac Radiol* 1999; 28(4): 219-223.
426. Suomalainen K, Saxen L, Vilja P, Tenovuori J. Peroxidases, lactoferrin and lysozyme in peripheral blood neutrophils, gingival crevicular fluid and whole saliva of patients with localized juvenile periodontitis. *Oral Dis* 1996; 2(2): 129-134.
427. Podrez EA, Poliakov E, Shen Z, Zhang R, Deng Y, Sun M, Finton PJ, Shan L, Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL, Hoff HF, Salomon RG, Hazen SL. A novel family of atherogenic oxidized phospholipids promotes macrophage foam cell formation via the scavenger receptor CD36 and is enriched in atherosclerotic lesions. *J Biol Chem* 2002; 277(41): 38517-38523.
428. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420(6917): 868-874.
429. Kutter D, Devaquet P, Vanderstocken G, Paulus JM, Marchal V, Gothot A. Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit? *Acta Haematol* 2000; 104(1): 10-15.
430. Sampietro T, Bigazzi F, Dal Pino B, Rossi G, Chella E, Lusso S, Puntoni M, Tuoni M, Bionda A. Up regulation of C3, C4, and soluble intercellular adhesion molecule-1 co-expresses with high sensitivity C reactive protein in familial hypocholeraemia: further evidence of inflammatory activation. *Heart* 2004; 90(12): 1438-1442.
431. Sampietro T, Tuoni M, Ferdeghini M, Ciardi A, Marraccini P, Prontera C, Sassi G, Taddei M, Bionda A. Plasma cholesterol regulates soluble cell adhesion molecule expression in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 96(5): 1381-1385.
432. Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, Minichilli F, Ferdeghini E, Sampietro T. Myeloperoxidase modulation by LDL apheresis in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 185.
433. Camus G, Pincemail J, Ledent M, Juchmes-Ferir A, Lamy M, Deby-Dupont G, Deby C. Plasma levels of polymorphonuclear elastase and myeloperoxidase after uphill walking and downhill running at similar energy cost. *Int J Sports Med* 1992; 13(6): 443-446.
434. Suzuki K, Sato H, Kikuchi T, Abe T, Nakaji S, Sugawara K, Totsuka M, Sato K, Yamaya K. Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise. *J Appl Physiol* (1985) 1996; 81(3): 1213-1222.
435. Kondo E, Kanai K. [Host lipids in tuberculous infection. II. Cholesterol (author's transl)]. *Kekkaku : [Tuberculosis]* 1981; 56(2): 41-47.
436. McGrath LT, Mallon P, Dowey L, Silke B, McClean E, McDonnell M, Devine A, Copeland S, Elborn S. Oxidative stress during acute respiratory exacerbations in cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54(6): 518-523.
437. Kumar AP, Reynolds WF. Statins downregulate myeloperoxidase gene expression in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331(2): 442-451.
438. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, Hazen SL. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003; 108(4): 426-431.

439. Zhou T, Zhou SH, Qi SS, Shen XQ, Zeng GF, Zhou HN. The effect of atorvastatin on serum myeloperoxidase and CRP levels in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2006; 368(1-2): 168-172.
440. van Dielen FM, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 4062-4068.
441. Cottam DR, Schaefer PA, Shaftan GW, Velcu L, Angus LD. Effect of surgically-induced weight loss on leukocyte indicators of chronic inflammation in morbid obesity. *Obesity Surg* 2002; 12(3): 335-342.
442. Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, van Miert JN, Kuivenhoven JA, Schaub RG, Wareham NJ, Luben R, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(2): 159-165.
443. Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(11): 2014-2018.
444. Castellani LW, Chang JJ, Wang X, Lusic AJ, Reynolds WF. Transgenic mice express human MPO -463G/A alleles at atherosclerotic lesions, developing hyperlipidemia and obesity in -463G males. *J Lipid Res* 2006; 47(7): 1366-1377.
445. Zhang C, Yang J, Jennings LK. Leukocyte-derived myeloperoxidase amplifies high-glucose--induced endothelial dysfunction through interaction with high-glucose--stimulated, vascular non--leukocyte-derived reactive oxygen species. *Diabetes* 2004; 53(11): 2950-2959.
446. Ali Z, Sarcia P, Mosley TH, Jr., Kondragunta V, Kullo IJ. Association of serum myeloperoxidase with the ankle-brachial index and peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2009; 14(3): 215-220.
447. Van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, Stehouwer CD, Heine RJ, Teerlink T. Hyperglycemia and oxidative stress strengthen the association between myeloperoxidase and blood pressure. *Hypertension* 2010; 55(6): 1366-1372.
448. Goncalves D, Correa FO, Khalil NM, de Faria Oliveira OM, Orrico SR. The effect of non-surgical periodontal therapy on peroxidase activity in diabetic patients: a case-control pilot study. *J Clin Periodontol* 2008; 35(9): 799-806.
449. Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Goland RS, Lamster IB. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol* 2007; 34(4): 294-298.
450. Klebanoff SJ, Durack DT, Rosen H, Clark RA. Functional studies on human peritoneal eosinophils. *Infect Immun* 1977; 17(1): 167-173.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Esra Sinem	Soyadı:	KEMER
Doğ. Yeri	BAKIRKÖY	Doğ. Tar.	1988
Uyruğu	T.C.	Tel:	00905059405919
Email:	esraa_kemer@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Old. Kurum	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	SDÜ Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD.	2015
Yüks. Lis.		
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2011
Lise	Antalya Anadolu Lisesi	2006

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Araş. Gör	SDÜ Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD	2012-2015

Yabancı Dilleri	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce (orta)	56,25	

EKLER

EK 1. Anket ve Bilgilendirilmiş Olur Formu

Ad Soyadı: Telefon: Bel çevresi: Tarih:
TC no:
Dosya No: Boy/kilo: Tansiyon: Salya Hacmi:

Ön ve arka sayfada yer alan 1-24 arasındaki soruları dikkatli bir şekilde okuyarak cevaplandırınız!

1. Cinsiyetiniz
a. Kadın b. Erkek
2. Yaşınız
a. 20-30 b. 30-40 c. 40-50 d. 50-60 e. 60-70 f. 70'dan fazla
3. Eğitim Düzeyiniz
a. Yok b. İlköğretim c. Lise d. Üniversite
e. Lisansüstü
4. Mesleğiniz.....
5. Gelir düzeyiniz (aylık)
a. Asgari ücret ve altı b. 900-1500 TL c. 1500-2500 TL d. 2500-3500 TL
e. 3500'den fazla
6. Medeni Durumunuz
a. Bekar b. Evli c. Boşanmış d. Vefat nedeniyle eş kaybı
7. Çocuklarınız var ise sayısı
a. 1-3 b. 4-6 c. 6-8 d. 8'den fazla
8. Sağlık Probleminiz (Birden fazla işaretleyebilirsiniz) (Yuvarlak daire içerisine alınız)
a. Sağlıklıyım f. Kolesterol (Hiperlipidemi)
b. Yüksek/düşük Tansiyon g. Kemik erimesi (Osteoporoz)
c. Şeker (Diyabet) h. Hormonal Problem (Tiroid vs.)
d. Kalp Hastalıkları ı. Karaciğer/Akciğer Hastalıkları
e. Obezite (Şişmanlık) i. Böbrek hastalıkları
j. Diğer.....
9. Kullanmakta olduğunuz ilaçları yazınız
10. Kadınlar için "Menopoza girdiyse giriş yaşınız"
a. 40 yaş altı b. 40-45 yaş c. 45-50 yaş d. 50-55 yaş
e. 55 yaş üstü
11. Size osteoporoz (Kemik erimesi) ile ilgili herhangi bir değerlendirme/tetkik daha önce yapıldı mı?
a. Evet yapıldı (Durumunuz:.....) b. Hayır yapılmadı

12. Egzersiz ve spor yapıyor musunuz?
a. Hayır b. Yürüyüş (günlük yarım saat- 1 saat- 1 saatten fazla)
c. Diğer.....
13. Diyet yapıyorsanız ne tür bir program uyguluyorsunuz?
a. Yapmıyorum b. Diyabetik Diyet c. Zayıflatıcı Diyet d. Kolesterol Diyeti
e. Sadece Tuzsuz Diyet
14. Aşağıdaki durumlardan birisine ya da fazlasına sahipseniz işaretleyiniz.
a. Hamilelik/Emzirme b. Böbrek yetmezliği c. Karaciğer yetmezliği
d. Kalp krizi hikayesi e. Radyoterapi/kemoterapi alımı (Işın Tedavisi)
15. Sigara kullanıyor musunuz?
a. Kullanmıyorum b. Bıraktım (kaç sene kullandınız ve günde ne kadar içtiniz)sene /
.....paket
c. Yarım paketten az (kaç senedir ?)... d. Yarım-1 paket arasında (kaç senedir ?)...
e. 1-2 paket arasında (kaç senedir ?)... f. 2 paketten fazla (kaç senedir ?).....
16. Aşağıdaki hastalıklar sizde bulunuyorsa ne zaman teşhis edildi? (altındaki kutucuğa X işareti koyunuz)

	1 yıldan az	1-3 yıl	4-7 yıl	8-10 yıl	>10yıl
a. Diyabet (Şeker)					
()Tip 1 -insülin bağımlı-					
()Tip 2					
()Gebelik Sırasında Diyabet					
()Diğer (Başka hastalıklara bağlı)					
b. Hiperlipidemi (Kolesterol)					
c. Tansiyon					
d. Osteoporoz (Kemik erimesi)					
()Menopoz sonrası					
()Yaşlanma					
()Hastalığa bağlı					
e. Obezite (Şişmanlık)					

17. Uygun seçeneğin yanına X işareti koyunuz

<u>Yemeklerinizde Kullanılan Yağ Türü</u>	Sadece Tereyağı () Sadece Ayçiçek Yağı () Sadece Zeytinyağı ()	Tereyağı+Ayçiçek yağı () Tereyağı+Zeytinyağı () Ayçiçek+Zeytinyağı ()	Diğer () Hepsini Kullanırım () Hiç Yağ Kullanmam ()
<u>Kızartma Yemekleri Yeme Sıklığı</u>	Hiç Kızartma Yemem () Ayda 1-2 kez yerim ()	Haftada 1-2 kez yerim () Her gün kızartma Yerim ()	
<u>Kola ve gazlı içecek kullanım durumu</u>	Hiç içmem () Ayda 1-2 bardak içerim ()	Haftada 1-2 bardak içerim () Her gün 1 bardak içerim ()	Gün içerisinde 1'den fazla içerim ()
<u>Taze meyve sebze yeme sıklığı</u>	Hiç meyve sebze yemem () Ayda 1-2 kez yerim ()	Haftada 1-2 kez yerim () Her gün düzenli olarak meyve ve sebze yerim ()	
<u>Süt tüketimi</u>	Hiç içmem () Günde en az 1 defa ()	Haftada 1 kez () Ayda 1 kez ()	

18. Diş hekimine gitme sıklığınız

- a. 6 ayda 1 defa b. Senede 1 c. Herhangi bir şikayetim olduğu zaman

19. Dişlerinizi ne kadar sıklıkla fırçalıyorsunuz?

- a. Günde 2-3 b. Günde 1 c. Haftada 2-3 d. Aklıma geldikçe

20. Fırçalama haricinde diş temizliği için aşağıdakilerden hangilerini kullanıyorsunuz

- a. Başka bir şey kullanmıyorum b. Diş arası (Ara yüz) Fırçası c. Diş ipi
d. Gargara e. Kürdan f. Diğer.....

21. Fırçanızı hangi sıklıkla değiştiriyorsunuz?

- a. 3 ayda 1 b. 6 ayda bir c. Senede 1

22. Hangi sıklıkla diş macunu alyorsunuz? (Yaklaşık orta boy bir macun için)

- a. 3 ayda 1 b. 6 ayda 1 c. Senede 1 d. Macun kullanmıyorum

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

Araştırmanın Adı :

Metabolik risk faktörlerine sahip bireylerde menopoza göre periodontal sağlık ve oksidatif durumun değerlendirilmesi

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Metabolik hastalıkların ve menopoza durumunun periodontal sağlık ve oksidatif durum ile olan ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1- Dahiliye anabilim dalında rutin muayeneye katılmak
- 2- 30 yaşından büyük olmak
- 3- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmak
- 4- Daha önce kemoterapi, radyoterapi tedavisi almamış olmak
- 5- Hamilelik, emzirme dönemlerinde bulunmamak
- 6- Böbrek hastası olmamak
- 7- Hormon replasman tedavisi almamış olmak

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (*Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.*)

Dahiliye muayenenizi takiben diş muayenesi için ayrılmış olan odaya yönlendirileceksiniz. Burada size cevaplamamız istenen, sağlık durumunuz, kullandığımız ilaçlar, eğitim düzeyi ve ağız bakım alışkanlıklarını içeren bir anket verilecek. Anketi doldurduktan sonra el aletleri kullanılarak ağrılı olmayan ve uyuturma gerekmeyen diş ve dişetlerinizin muayenesi yapılacak ve kayıt alınacaktır. Yemek yedikten en erken 1 saat sonra, ağızınızda tükürüğünüz biriktirilerek, gerektiğinde tükürerek 10dk boyunca tükürüğünüz size verilen kaptan toplanacaktır. Bu esnada emme, yutkunma, çiğneme işlemi yapmamanız gerekmektedir. Anketin doldurulması ve ağız içi muayene kayıt işleminin tamamlanmasını takiben gerekli görüldüğü takdirde diş hekimliği fakültesine yönlendirileceksiniz.

GÖNÜLLÜ Sorumlulukları (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının, vb.).

- 1- Anketi dikkatli bir şekilde okuyup cevaplamamız gerekmektedir.

Bu koşullara uymadığınız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

- 1- Anket formunu doldurmanız istenmektedir
- 2- Gerekli durumda SDÜ Diş Hek Fak Periodontoloji Anabilim Dalına tedaviniz için yönlendirileceksiniz

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı “kesitsel çalışma dizaynına uygun olarak minimalde yaklaşık 200 hastanın dahil edilmesi planlanmaktadır”.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süreyarım (1/2) saat.....dir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn, çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilir olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

Son yıllarda yapılan çalışmalar artmış kan şekeri, kan yağları, yüksek tansiyon, obezite, menopoz gibi hastalıklarla dişeti hastalıkları arasında güçlü ilişki olduğunu göstermektedir. Bu çalışma aşağıdaki sorulara cevap vermek üzere oluşturulmuştur:

- .Siz de dişeti hastalığı var mı?
- .Sizde tıbbi bir hastalık var mı?
- .Dişeti hastalığınız varsa mevcut tıbbi hastalığınızı etkiliyor mu?
- .Tıbbi bir hastalığınız varsa dişeti hastalığınızı etkiliyor mu?

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (allerji, enfeksiyon, baş ağrısı, bayılma, morarma vb.)

1. Kan alınırken geçici şişlik, kızarıklık ve ağrı oluşabilir

Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |

GEBELİK

..... nin doğmamış fetüs ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

- | | |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,

Çalışma programını aksatmanız,

Gebe kalmanız

Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ileride uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

1-	4-
2-	5-
3-	6-

İlgi mevzuat gereğince gerekiyorsa, gönüllüye verilecek tazminat ve/veya sağlanacak tedaviler, yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemelerin miktarı, yöntemleri ve ödeme planı hakkındaki bilgiler

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

--

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz.

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİRİMİM?

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	Arş. Gör. Dt. Esra Sinem KEMER	
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK 2. Etik Kurul İzni

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı


Sayı : 72867572-050- 507
Konu : Etik Kurul Kararı

13 Şubat 2015

Sayın Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

Sorumlu araştırmacı olduğunuz “Metabolik Risk Faktörlerine Sahip Bireylerde Menopoz Durumuna Göre Periodontal Sağlık ve Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi” isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 11/02/2015 tarih ve 33 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. Mustafa AKÇAM
Başkan

Ek : Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Doğu Kampusu 32260 - ISPARTA
Tel : 0 (246) 2113704 Faks : 0 (246) 2371165
e-posta : tipetik@sdu.edu.tr İnternet Adresi : www.tip.sdu.edu.tr

Bilgi İçin : İ.Etem YETİŞEN
Bilgisayar İşletmeni
Tel : 0 (246) 2113704

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu	Metabolik Risk Faktörlerine Sahip Bireylerde Menopoz Durumuna Göre Periodontal Sağlık ve Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi. (11.02.2015 tarih ve 33 sayılı karar)
---	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA			
	TELEFON	246.2113704			
	FAKS	246.2371165			
	E-POSTA	tipetik@sdu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 : <input type="checkbox"/>	FAZ 2 : <input type="checkbox"/>	FAZ 3 : <input type="checkbox"/>	FAZ 4 : <input type="checkbox"/>
		Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>	
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Prospektif Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	30.01.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER	<input checked="" type="checkbox"/>	Hasta Bilgi Formu			

Prof. Dr. Mustafa AKÇAM
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı		Metabolik Risk Faktörlerine Sahip Bireylerde Menopoz Durumuna Göre Periodontal							
Araştırmanın Protokol Kodu		Sağlık ve Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 33		Tarih: 11.02.2015						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mustafa AKÇAM							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mustafa AKÇAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN	Tıbbi Biyokimya	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ	Nöroloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin TOPÇUOĞLU	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Prof. Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hast. ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Doç. Dr. Zeynep Dilek AYDIN	İç Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Uzman Dr. Ahmet Rıfki ÇORA	Kalp Damar Cerrahisi	Isparta Kamu Hastaneleri Birliği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Uzman Dr. Serpil CANPOLAT	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Isparta Kamu Hastaneleri Birliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Bilgi İşlem Daire Başkanı Halil KARAKOÇ	Biyomedikal	SDÜ Rektörlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaf	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma