

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



ERKEN DOĞUM VE PRETERM DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI İÇİN BİR
RİSK FAKTÖRÜ OLARAK PERİODONTAL HASTALIK

TUBA SERT

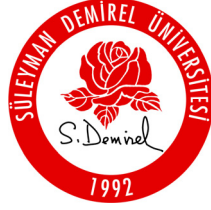
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU

2009-İSPARTA

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



ERKEN DOĞUM VE PRETERM DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI İÇİN BİR
RİSK FAKTÖRÜ OLARAK PERİODONTAL HASTALIK

TUBA SERT
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
1720-D-08 Proje numarası ile desteklenmiştir

Tez. No:

2009-İSPARTA

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Periodontoloji Anabilim Dalı Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Programı** Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 18 / 12 / 2009

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU**
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

İMZA:



Üye : **Prof. Dr. M. Tamer MÜNGAN**
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

İMZA:



Üye : **Prof. Dr. İsmail Marakoğlu**
Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

İMZA:



Üye : **Doç. Dr. Zühal Yetkin Ay**
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

İMZA:



Üye : **Yrd. Doç. Dr. Özlem Fentoğlu**
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

İMZA:



ONAY : Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu' nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

İMZA
Doç. Dr. Nilgün Kapucuoğlu
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Doktora öğrenimim boyunca ve tez çalışmamın hazırlanmasında deneyim ve birikimlerini esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU'na, özellikle tez çalışmam süresince büyük desteği olan sayın hocalarım Doç. Dr. Zuhale YETKİN AY, Yrd. Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ ve Yrd. Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU'na,

Sabır, sevgi ve anlayış içinde her konuda gösterdikleri destekten dolayı sevgili Gülin YILMAZ, Pelin ÖZAT, Yener ÖZAT, Muhsin ÖZDEM, Burak DOĞAN, Gizem TORUMTAY, Yeşim ERDEK, Gizem KILINÇ'a ve bölümdeki diğer arkadaşlarım, Fethiye ÇAĞLAR, Umut YİĞİT, Memduha TÖZÜM'e

Tez çalışmamda bilgi ve tecrübesini her zaman paylaşan ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. M. Tamer MÜNGAN'a

Bilgi ve deneyimleriyle bana destek olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Kurtuluş ÖNGEL'e

SDÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi arkadaşım Firdevs AYLAK'a,

SDÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tez projeme maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (Proje No: 1720-D-08),

Her zaman yanımda olan ve herşeyimi paylaştığım sevgili annem ve abime sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	4
2.1. Periodontal Hastalık	4
2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	6
2.1.2. Cinsiyet Hormonlarının Periodontal Dokulara Etkileri	16
2.1.3. Periodontal Hastalık Patogenezi	24
2.2. Hamilelik ve Doğum	27
2.2.1. Endometriyum/Desidua	27
2.2.2. Plasenta ve Fetal Membranlar	29
2.2.3. İnsan Gelişimi	30
2.2.4. Hormonlar	32
2.2.4.1. Peptid Hormonlar	33
2.2.4.2. Steroid Hormonlar	35
2.2.4.3. Diğer Hormonlar	37
2.2.5. Normal Doğum	38
2.2.5.1. Hormonların Doğumdaki Rolü	39
2.3. Sitokinler	40
2.3.1. Genel Özellikleri	40
2.3.2. Periodontal Hastalıkta Sitokinler	49
2.3.3. Hamilelikte Sitokinler	56
2.3.4. Doğumda Sitokinler	59

2.4. Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri	61
2.4.1. Genel Özellikleri	61
2.4.2. Peridontal Hastalıkta Büyüme Faktörleri	69
2.4.3. Hamilelikte Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri	73
2.5. Erken Doğum	75
2.5.1. Erken Doğumda Sitokinlerin Etkisi	79
2.6. Fetal Gelişim Kısıtlılığı	82
2.7. Periodontal Hastalık ile Erken Doğum ve Fetal Gelişim Kısıtlılığı	84
3. GEREÇ VE YÖNTEM	92
3.1. Periodontal Değerlendirme	93
3.1.1. Gingival İndeks (Gİ)	94
3.1.2. Plak İndeksi (Pİ)	94
3.1.3. Dişeti Kanama İndeksi (Kİ)	95
3.1.4 Periodontal Cep Derinliği (CD)	95
3.1.5 Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	96
3.2 Serum Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Analizleri	96
3.3 İstatistiksel Değerlendirme	97
4. BULGULAR	99
5. TARTIŞMA	119
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	136
ÖZET	137
SUMMARY	138
KAYNAKLAR	139
EKLER	
EK 1. SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu Kararı	
EK 2. Anket Formu	
EK 3. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu	
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A.actinomycescomitans	: Aggregatibacter actinomycescomitans
AAP	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
ACTH	: Adenokortikotropik hormon
α	: Alfa
aFGF	: Asidik fibroblast büyüme faktörü
bFGF	: Bazik fibroblast büyüme faktörü
β	: Beta
BMI	: Vücut kütle indeksi
BMP	: Kemik morfojenik proteinleri
C. rectus	: Campylobacter rectus
CD	: Periodontal cep derinliği
COX	: Siklooksijenaz yolu
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	: C- reaktif protein
Da	: Dalton
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
ED	: Erken doğum
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ELISA	: Enzim bağlı immunosorbant assay
EMD	: Mine matriks proteinleri
ER	: Östrojen reseptörleri
F. nucleatum	: Fusobacterium nucleatum
FAK	: Fokal adezyon kinaz
FIt-1	: FMS-benzeri tirozin kinaz
FSH	: Folikül stimulan hormon
γ	: Gama

Gi	: Gingival indeks
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HO	: Hamile olmayan
hPL	: İnsan Plasental Laktojen
HRP	: Horseradish peroksidaz
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobülin
IGF	: İnsülin-benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
IL- 1ra	: İnterlökin reseptör antagonisti
IP-10	: İndükleyici protein-10
KAS	: Klinik ataçman seviyesi
KDR	: Kinaz bağlı alan içeren reseptör
Kİ	: Kanama indeksi
LH	: Luteinizan hormon
LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitojen-aktive protein kinaz
MCP-1	: Makrofaj kemoatraktan protein
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MIP-1α	: Makrofaj enflamatuvar protein
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NK	: Natural killer hücreler
P. gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PAI-2	: Plazminojen aktivatör inhibitör tip 2
PDDA	: Preterm düşük doğum ağırlığı
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PDL	: Periodontal ligament
PG	: Prostaglandin

Pİ	: Plak indeksi
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PL	: Prolaktin
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PR	: Progesteron reseptörleri
RNA	: Ribonükleik asit
sFlt-1	: Çözünebilir Flt-1
SS	: Standart sapma
sVEGFR	: Çözünebilir vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
TCR	: T hücre reseptörü
TGF	: Transforming büyüme faktörü
Th	: Yardımcı T lenfositler
TIMP	: Matriksmetalloproteinaz doku inhibitörü
TLR	: Toll-like reseptör
TMB	: Kromojenik solüsyon
TNF	: Tümör nekroz faktör
TSH	: Tiroid stimülan hormon
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WWP	: Dünya Periodontoloji Çalıştayı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Doğumun Başlatılması ve Doğum Eyleminin Başlangıcı	38
Şekil 2: Prostaglandin ve Lökotrien Biyosentezi	48
Şekil 3: VEGF ve yüksek afinite gösterdiği reseptörlerinin yapısı	64
Şekil 4: Erken Doğumda Önemli Patojenik Mekanizmalar	77
Şekil 5: Bakteriyel Enfeksiyonun Neden Olduğu Erken Doğum	81

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: 1999'da yapılan AAP'ye göre periodontal hastalık sınıflandırması	7
Tablo 2: Plağa Bağlı Olan Gingival Hastalıklar	9
Tablo 3: Plağa Bağlı Olmayan Gingival Lezyonlar	12
Tablo 4: Menstrüasyon Sırasında Periodontal Dokulardaki Klinik Değişimler	20
Tablo 5: Hamilelik Sırasında Periodontal Dokulardaki Klinik ve Mikrobiyolojik Değişiklikler	22
Tablo 6: Periodontal Hastalıkta Etkin Büyüme Faktörleri	70
Tablo 7: Periodontal Hastalığın Risk Oluşturabileceği Sistemik Durumlar ve Hastalıklar	85
Tablo 8: Tüm bireylerin yaş, boy, kilo ortalamaları ve bebeklerin cinsiyet ve doğum ağırlıklarının dağılımı	98
Tablo 9: Tüm bireylerin hamilelik sonuçları ve periodontal tanıya göre grup dağılımı	99
Tablo 10: Tüm bireylerin öğrenim durumu, meslek ve gelir düzeylerinin dağılımı	100
Tablo 11: Tüm bireylerin hamilelik ile ilgili bulguların dağılımı	101
Tablo 12: Tüm bireylerin ağız-hijyen alışkanlıklarıyla ilgili bulguların dağılımı	102
Tablo 13: Hamilelik durum ve sonuçlarına göre çalışma grupları arasında periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması	103
Tablo 14: Hamilelik durum ve sonuçlarına göre çalışma grupları arasında serum parametrelerinin karşılaştırılması	104
Tablo 15: ND grubunda periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması	105

Tablo 16: ND grubunda serum parametre değerlerinin karşılaştırılması	105
Tablo 17: ED grubunda periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması	105
Tablo 18: ED grubunda serum parametre değerlerinin karşılaştırılması	106
Tablo 19: PDDA grubunda periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması	106
Tablo 20: PDDA grubunun serum parametre değerlerinin karşılaştırılması	106
Tablo 21: HO grubunda periodontal parametre değerleri	107
Tablo 22: HO grubunda serum parametre değerleri	108
Tablo 23: Gingivitis ve HOs gruplarının klinik periodontal parametre değerleri	109
Tablo 24: Gingivitis ve HOs gruplarının serum parametre değerleri	110
Tablo 25: Periodontitis ve HOs gruplarının klinik periodontal parametre değerleri	111
Tablo 26: Periodontitis ve HOs gruplarının serum parametre değerleri	112
Tablo 27: Tüm gruplarda sosyodemografik bulgular ve ağız hijyen alışkanlıkları arasındaki korelasyonlar	114
Tablo 28: Tüm gruplarda sosyodemografik bulgular ile klinik ve serum parametreleri arasındaki korelasyonlar	115
Tablo 29: Tüm gruplarda periodontal ve serum parametreleri arasındaki korelasyonlar	116

1.GİRİŞ

Periodontal hastalık, dental plaktaki özellikle bir grup Gram (-) anaerobik ve mikroaerofilik bakterilerin, subgingival alanda kolonizasyonu, diş ve destek dokuları etkileyen enflamatuvar bir hastalıktır. Enflamasyonun olduğu periodontal dokularda, özellikle interlökin (IL)-1beta (β), IL-6, prostaglandin (PG) E₂ ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi konak dokuyu sistemik olarak etkileyen çeşitli sitokinler üretilir (Goldenberg and Rouse, 1998, Lopez et al., 2002a, Canakci et al., 2007). Gram (-) mikroorganizma kaynaklı lipopolisakkarit (LPS)'ler de sistemik enflamasyonu tetikleyerek, primer olarak IL-1, IL-6 ve TNF- α , sekonder olarak PGE₂ salımına neden olur (Offenbacher 2004).

Bazı sistemik durum ve hastalıklarda, oral mikrofloradaki anaerobik mikroorganizma sayısında ve dental plağa karşı oluşan doku cevabında değişiklikler gözlenir. Bu nedenle, birçok sistemik durum ve hastalık konak doku cevabını etkileyerek periodontal hastalığa yatkınlığı arttırabileceği gibi, periodontal enfeksiyonun da bazı sistemik durum ve hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (Kinane and Bartold 2007). Yapılan birçok araştırmada, periodontal hastalığın kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz, miyokard enfarktüsü), diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi respiratuvar patolojiler ve hamilelik komplikasyonları olan erken doğum (ED) ve/veya düşük doğum ağırlığı (DDA), düşük, ölü doğum için potansiyel bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (Offenbacher et al., 1999, Kim and Amar, 2006, Mealey and Rose, 2008a, Kornman, 2008, Hingorani and D'Aiuto, 2008).

Hamilelikte östrojen ve progesteron gibi hormonların artışına bağlı olarak, subgingival flora, gingival vaskülarite, periyodonsiyumdaki spesifik hücreler ve lokal immün cevapta değişiklikler meydana gelir. Hamilelik sırasında periodontal hastalığın da içinde bulunduğu bazı enfeksiyonlara eğilim artar. Bu artış; hormonal değişikliklere bağlı olarak, T lenfosit cevabının baskılanması, nötrofil kemotaksis ve fagositozunun azalması ve antikor üretiminin baskılanması ile açıklanabilir (Kinane and Bartold 2007).

ED (hamilelik süresi <37 hafta) ve/veya DDA (bebek ağırlığı <2500g)'lı bebek doğumu, neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini oluşturduğu için toplumsal bir sağlık problemi olarak kabul edilir (Williams et al., 2000, Khader and Ta'ani, 2005, Noack et al., 2005). ED ve/veya DDA ile ilişkili maternal risk faktörleri arasında; alkol, sigara, hamilelik sırasında ilaç kullanımı, annenin yaşının düşük veya yüksek olması (>34 yaş veya <17 yaş), ırk, düşük sosyoekonomik durum, düşük vücut kütle indeksi (BMI), hipertansiyon, genitoüriner yol enfeksiyonu, servikal uyumsuzluk, diyabet, beslenme durumu, stres, çoklu gebelik ve generalize enfeksiyon en belirgin olanlarıdır (Buduneli et al., 2005, Agueda et al., 2008b). Ancak bu risk faktörleri belirlenip elimine edilmesine rağmen ED ve/veya DDA'lı bebek doğumuyla karşılaşmaktadır. ED ve/veya DDA ile sonuçlanan hamileliklerde enflamatuvar mediyatörlerin klinik ve subklinik genitoüriner yol enfeksiyonlarından bağımsız olarak yükseldiği gözlenmiştir. Bu da farklı enfeksiyon odaklarının hamilelik sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmüştür (Davenport et al., 2002).

Doğum sonuçlarının, özellikle vasküler yapının gelişimiyle de orantılı gerçekleştiği kabul edilmektedir. Vasküler gelişim; plasantasyon, embriyonel implantasyonun gerçekleşmesi ve başarılı bir hamilelik sürecinin geçirilmesi için kritik önem taşır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plasental büyüme faktörü (PIGF), vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR)-1 ve VEGFR-2; vaskülogenez ve anjiogenez süreçlerinin düzenlenmesinde önemli moleküllerdir. Bu moleküllerin salımının; ED, PDDA, preeklampsi ve düşük gibi hamilelik komplikasyonlarında değişiklik gösterdiği rapor edilmiştir (Canakci et al., 2007).

Hamilelerde kronik periodontal hastalık varlığında fetoplasental ünite, özellikle hematojen yol ile Gram (-) bakteriler tarafından direkt olarak ve/veya biyokimyasal enflamatuvar mediyatörler aracılığıyla indirekt olarak etkilenebilir. Hamile deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, subkütan olarak oluşturulan *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) enfeksiyonunun hamilelik sonuçlarına etkisi değerlendirilmiştir. Periodontal hastalığın primer patojeni olan *P. gingivalis*'in fetal gelişim kısıtlılığına ve fetal mortaliteye neden olduğu belirtilmiştir. Bu durumun biyokimyasal olarak serum TNF- α ve PGE₂ düzeyinde yükselme, IL-10 düzeyinde

ise azalma ile ilişkili olabileceği savunulmuştur (Collins et al., 1994b). Ayrıca LPS uyarımı ile TNF- α , IL-1 β , PGE₂ ve IL-10 düzeylerinde azalma tespit edilmiş, sonuç olarak ED, fetal gelişim kısıtlılığı ve fetal rezorpsiyon gözlenmiştir (Lin et al., 2003). Offenbacher et al. (1996), periodontal hastalığın hamilelik sonuçlarına etkisini değerlendirmişler, periodontal hastalığın enflamatuvar sitokinler aracılığıyla PDDA'lı bebek doğumuna neden olduğunu savunmuşlardır. Collins et al. (1994b), *P. gingivalis* enfeksiyonunun enflamatuvar mediyatör cevabını negatif yönde etkileyerek, ED ve/veya DDA'lı bebek doğumuna neden olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada;

Normal doğum (ND), ED yapan ve PDDA'lı bebeği olan ve hamile olmayan (HO) kadınların;

1. Sosyodemografik durumlarının,
2. Periodontal durumlarının,
3. Hamilelik ve doğum sürecinin düzenlenmesinde etkin rol alan proenflamatuvar (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ve anti-enflamatuvar (IL-10) sitokinlerin, vaskülogenez ve anjiogenezin temel belirleyicileri olan büyüme faktörleri (VEGF, PlGF) ve reseptörlerinin (VEGFR-1, VEGFR-2) serumdaki düzeylerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması,
4. Periodontal parametreleri ile biyokimyasal verileri arasında olası korelasyonların saptanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, primer olarak dental plaktaki bakteriler ve ürünlerinin neden olduğu, diş destek dokularında enflamatuvar durumla karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır (Loesche and Grossman 2001, Gaspersic et al., 2002, Bosnjak et al., 2006, Linden et al., 2008). Gingivitis, dental plak bakterileri ve ürünlerine karşı diş çevresi yumuşak dokularda enflamasyon sonucu gelişir. Klinik olarak gingivada renk, kontur, içerik, yapı, sulkular ısı değişikliği, dişeti oluğu sıvısı (DOS) artışı ve sonlamada kanama gibi değişiklikler gözlenir (Mariotti 1999). DOS ve sulkular ısının artışı, sondlamada kanamaya eğilim gingivitisin en erken bulgularıdır. Sondlamada kanama gingivitis şiddetine göre değişkenlik gösterir ve erken tanı için bir kriter oluşturabilir (Del Fabbro et al., 2001). Histopatolojik olarak gingival kanamaya eğilim kapiller dilatasyonun, sulkular epitelde incelmanın ve ülserasyonların artışı ile karakterizedir. Gingival renk değişimi gingival hastalığın önemli bir bulgusudur. Periodontal sağlıklı durumdan gingivitise doğru geçişte gingiva mercan pembesinden kırmızı ve mavimsi kırmızı renge doğru değişiklik gösterir. Bu renk değişikliği enflamasyona bağlı olarak vaskülarizasyonun artışı ve epitelyal keratinizasyonun azalmasına bağlı olarak gerçekleşir. Yapısal olarak enflame gingiva daha gevşek bir hal alır, ancak kronik enflamasyonun şiddet ve süresine bağlı olarak fibrozis ve epitelyal proliferasyon artar. Sağlıklı gingivanın yüzeyindeki pürüklülüğün kaybolması da gingivitisin erken bulgularındandır. Kronik enflamasyon varlığında gingival yüzey düz, parlak ve nodüler bir görünüm alır (Mariotti 1999).

Periodontitis ise subgingival ve supragingival plak birikimiyle ilişkili olarak diş destek dokuları olan periodontal ligament (PDL)‘ ler, alveol kemiği ve yumuşak dokulardaki enflamasyon sonucu yıkım ile karakterizedir. Periodontitis varlığında cep ve diştaşı oluşumu, ataçman kaybı, dişeti çekilmesi birlikte gözlenir (Flemmig

1999, Buduneli et al., 2005). Klinik olarak gingiva mavimsi mor renktedir, gingival marjinler bıçak sırtı görünümünü kaybederek daha ödemli ve yuvarlak, papiller ise daha düz veya krater tarzı bir görünüm alır. Sondlamada kanama, DOS artışı ve süpürasyon belirgin bulgulardır (Flemmig, 1999).

Periodontal sağlıklı ile periodontal hastalıklı olan alanlar arasında bakteriyel içerik açısından farklılıklar gözlenir. Periodontal sağlıklı alanda Gram (+) çomak ve koklar yoğun olarak bulunur. Gingivitis ve periodontitiste ise bu bakterilerin yoğunluğu azalarak yerini daha çok Gram (-) çomaklara bırakırlar (Feng and Weinberg 2006).

Primer etyolojik faktörü bakteriyel plak olan periodontal hastalığın aktivitesi, özellikle *P. gingivalis* gibi Gram (-) bakteriler olmak üzere çeşitli bakteri türleri ile ilişkilidir. Ancak hastalığın ilerleyişi sadece patojen bakterilerin varlığına değil doku cevabına da bağlıdır. Bakteri ve bakteriyel ürünlerin neden olduğu doku irritasyonu, enflamatuvar cevabı indükleyerek, bölgeye lökosit migrasyonuna neden olur. Etkilenen yüzeyde çeşitli serum faktörleri ve proenflamatuvar mediyatörlerin salınımıyla sert ve yumuşak doku yıkımı meydana gelir. IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler periodontitisin patogenezinde rol oynar. Bu sitokinlerin kontrolü ise yardımcı T (Th) lenfositleri alt grupları tarafından salınan diğer sitokinler tarafından sağlanır. IL-2, interferon-gama (IFN- γ) ve TNF- α gibi sitokinler Th1 lenfositleri tarafından salınırken; IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 Th2 lenfositleri tarafından salınır. Th1 lenfositlerinden salınan sitokinler aracılığıyla, B lenfositlerinin gelişim ve fonksiyonu azalır, makrofaj aktivasyonu sağlanır. Th2 lenfositlerinden salınan sitokinler aracılığıyla ise B lenfosit aktivitesi artar ve antikor üretimi desteklenir. Th1 veya Th2 cevabı enfeksiyonun sonucunu ve enflamatuvar alandaki doku cevabını belirler (Gemmell et al., 1997, Graves 2008).

2.1.1 Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar, en sık olarak gingival hastalıklar ve periodontitisler olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

Periodontal hastalığın etyolojisi, patolojisi ve tedavisinin bilimsel olarak değerlendirilebilmesi ve klinisyenlerin hasta sağlığını korumada organize olabilmesi amacıyla 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından periodontal hastalık sınıflandırması yapılmıştır (Tablo 1). Bu sınıflandırmada klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikler temel alınmıştır (Armitage 1999).

Tablo 1. 1999’da yapılan AAP’ye göre periodontal hastalık sınıflandırması

Gingival Hastalıklar
Plağa bağlı olan gingival hastalıklar (Tablo 2)
Plağa bağlı olmayan gingival lezyonlar (Tablo 3)
Kronik Periodontitis
Lokalizasyonlu kronik periodontitis
Generalize kronik periodontitis
Agresif Periodontitis
Lokalizasyonlu agresif periodontitis
Generalize agresif periodontitis
Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olan Periodontitis
Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
Nekrotizan ülseratif gingivitis (NÜG)
Nekrotizan ülseratif periodontitis (NÜP)
Periodonsiyumun Apseleri
Gingival apseler
Periodontal apseler
Perikoronar apseler
Endodontik Lezyon İle İlişkili Periodontitis
Endodontik- periodontal lezyon
Periodontal- endodontik lezyon
Kombine lezyon
Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite Ve Durumlar
Lokalizasyonlu diş ile ilişkili plağa bağlı gingival hastalıklar veya periodontitis
Diş etrafında mukogingival deformite ve durumlar
Dişsiz krotte mukogingival deformite ve durumlar
Oklüzyal travma

(Armitage, 1999)

Gingival Hastalıklar

Gingival hastalıkların en sık rastlanılan formu, dental plak formasyonu ile ilişkili olan gingivitistir. Gingivitis, dişetinde enflamasyonla karakterizedir. Dişeti ödemli, kırmızı veya mavimsi kırmızı renktedir ve sondlamada kanamaya eğilim gösterir. Ayrıca gingivitis varlığında dişeti yüzeyindeki pürüzlülük kaybolur, bu alanlarda kırmızılık ve deskuamasyon gözlenir. Enflamasyona bağlı dişetindeki değişiklikler, histopatolojik olarak vasküler permeabilite artışı, ödem, lökositik invazyon ve retepeglerde uzama ile birlikte bağ doku-epitel ilişkisinin bozulması nedeniyle meydana gelir. Gingivitis varlığında ataçman kaybı gözlenmez. Ancak daha önce periodontitis nedeniyle periodontal tedavi görmüş ve ilerleyişi durdurulmuş olan bölgelerde de dental plağa bağlı gingivitis gelişebilir (Mariotti 1999).

Gingivitiste, dental plak-konak doku etkileşimine göre doku cevabının şiddet ve süresini lokal faktörler, sistemik faktörler, medikasyonlar ve malnütrisyon gibi durumlar etkileyebilir (Albandar 2002, D'Aiuto et al., 2005).

Lokal faktörler arasında; dental plak retansiyonunu arttırıcı dıştaşı formasyonu, uyumsuz restorasyonlar, dişe ait anatomik faktörler, diş mobilitesi, çürükler, dişin vitalitesi ve kök rezorpsiyonu yer alır (Albandar 2002).

Tablo. 2 Plağa Bağlı Olan Gingival Hastalıklar

I.Yalnızca Dental Plak ile İlişkili Olan Gingivitis	III. İlaç ile Modifiye Olan Gingival Hastalıklar
A. Lokal Faktörlerin Katkısı Bulunmadan Gelişen Gingivitis	A. İlaça Bağlı Gelişen Gingival Hastalıklar
B. Lokal Faktörler ile Birlikte Gelişen Gingivitis	1. İlaça Bağlı Gingival Büyümeler
II. Sistemik Hastalıkların Modifiye Ettiği Gingival Hastalıklar	2. İlaça Bağlı Gingivitis
A. Endokrin Sistem ile İlişkili Olarak Gelişen Gingival Hastalıklar	a. Oral kontraseptif ile ilişkili gingivitis
1. Puberte ile İlişkili Gingivitis	b. Diğerleri
2. Menstrüel Siklüs ile İlişkili Gingivitis	IV. Malnütrisyona Bağlı Gelişen Gingival Hastalıklar
3. Hamilelik ile İlişkili Olan Gingival Hastalıklar	A. Askorbik Asit Eksikliğine Bağlı Gelişen Gingivitis
a. Gingivitis	B. Diğerleri
b. Piyojenik Granülom	
4. Diyabet ile İlişkili Gingivitis	
B. Kan Diskrazileri ile İlişkili Gingival Hastalıklar	
1. Lösemiye bağlı gelişen gingivitis	
2. Diğerleri	

(Armitage 1999)

Gingivitisini modifiye eden sistemik faktörler olarak; puberte, menstrüel dönem, hamilelik ve diyabet gibi endokrin değişikliklerle karakterize durumlar yer alır. Oral kontraseptif kullanımına, puberte döneminde, menstrüel dönemde, hamilelikte hormonal değişime bağlı olarak gingivitis prevalansının ve şiddetinin arttığı belirlenmiştir (Mariotti 1999). Hamilelik sırasında periodonsiyumun mikrobiyal invazyona karşı immünolojik cevabında meydana gelen değişiklikler, hamilelik gingivitisini ve piyojenik granülom gibi periodontal patolojilerin gelişimine yol açabilir. Hamilelik sırasında gingivitis prevalansı ve şiddeti dental plak miktarından bağımsız olarak artış gösterir. Klinik olarak sondlamada kanama, cep derinliği ve DOS miktarında artış gözlenir (Miyazaki et al., 1991, Raber-Durlacher et al., 1994, Tilakaratne et al., 2000b). Piyojenik granülom, hamilelik sırasında herhangi bir irritana karşı bozulmuş enflamatuvar cevap sonrası dişetinde gelişen solid, polip yapıda ve hafif uyarıcı ile kanamaya eğilimli kapiller oluşumdur. Hamilelik

sırasındaki piyojenik granülom prevalansı %0.2-9.6 arasında değişkenlik gösterir. Klinik olarak, ağrısız, mantar görünümünde, yapışık veya saplı dişeti büyümeleri şeklinde gözlenir. Sıklıkla dişeti kenarı, interproksimal alanlarda ve maksillada lokalizasyon gösterirler (Mariotti, 1999, Guncu et al., 2005).

Hamilelik sırasında, östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak IL-1 β , TNF- α ve PGE₂ gibi proenflamatuvar sitokinler ile periodontopatojenler olan *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) ve *P. gingivalis* düzeyinde artış gözlenmiştir (Page, 1991, Page and Kornman, 1997, Terezhalmay et al., 2000, Cappelli et al., 2009). Düşük miktarda dental plak varlığında bile gingival enflamasyonun şiddeti ve prevalansı artabilmektedir. Bu prevalans artışının %30-100 arasında değiştiği belirtilmiştir. Hamilelik gingivitisinin şiddeti özellikle 2. ve 3. aylarda artış gösterir. Dişeti daha hiperemik ve kanamaya eğilimlidir. Ayrıca hamilelik ile birlikte, diş mobilitesi, cep derinliği ve DOS düzeylerinde artış gözlenebilir. Gingivitis şiddeti; doğum sonrası 3. aydan itibaren azalır, bir yılın sonunda hamile olmayan bireyler ile aynı düzeye geriler. Ancak dental plak ve diştaşı gibi lokal faktörlerin varlığına bağlı olarak değişkenlik gösterir (Guncu et al., 2005).

Diyabet ciddi komplikasyonları olan, özellikle sinir sistemi ve vasküler sistem olmak üzere birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda, mikroanjiyopatik ve nöropatik komplikasyonlara bağlı olarak oral kavitede ciddi problemler oluşabilir. Gingivitis, periodontitis, kandidiyazis, glossitis, oral ülserasyonlar, tat duyusu kaybı, diş çürükleri, yara iyileşmesinde gecikmeler ve fırsatçı enfeksiyonlar bu problemlerin önde gelenleridir (Southerland et al., 2006). Diyabette oral ve sistemik belirtiler açısından hastanın yaşı, hastalığın süresi ve metabolik kontrol düzeyi önemli faktörlerdir. Diyabetik hastalarda diyetin düzenlenmesi önemli olduğundan, oral sağlık ciddi önem taşır (Mealey 2006).

Lösemi gibi kan diskrazilerine bağlı gelişen gingivitis, immün fonksiyondaki yetersizliğe bağlı olarak gelişir. Gingival büyüme ve kanama en sık gözlenen bulgulardır. Gingival dokular ödemli ve süngerimsi yapıdadır (Viera et al., 2004, Tjwa and Mattijssen 2008).

Antikonvülsan, immünsüpresif, kalsiyum kanal blokörü ve oral kontraseptif kullanımı gingival hastalıkları modifiye eden medikal faktörlerdir. Bu medikasyonların kullanımı sonrası hastada gingival büyüme gelişebilir ve şiddeti

artabilir. Hastada yoğun dental plak birikimi gözlenebilir (Kinane et al., 1990, Berglundh et al., 1996, Mariotti 1999, Buduneli et al., 2007). Oral kontraseptif kullanan bireylerde gingival enflamasyon ve ilacın bırakılmasıyla geri dönebilen gingival büyüme gelişebilir. Malnütrisyon sonucunda immün fonksiyon negatif yönde etkilenir. Özellikle askorbik asit (C vitamini) eksikliğinde veya Skorbit hastalığında parlak, kırmızı, ödemli ve kanamalı gingival görünüm klinik olarak oldukça belirgindir. Malnütrisyon sonucunda immün fonksiyonun negatif yönde etkilenmesiyle dokunun oksijen radikalleri gibi zararlı hücrel ürünler karşısında savunması zayıflar. Bu nedenle gingivitis veya periodontitis gelişiminde ve şiddetinde artış gözlenir (Mariotti 1999).

Plağa bağlı olmayan gingivitis; bakteriyel, viral, fungal, genetik, sistemik bazı durumlar varlığında gelişebildiği gibi travmaya veya yabancı cisim reaksiyonlarına bağlı olarak da gelişebilir.

Tablo. 3 Plağa Bağlı Olmayan Gingival Lezyonlar

I.	Spesifik Bakteriyel Orijinli Gingival Hastalıklar	V. Sistemik Durumların Gingival Belirtileri
A.	<i>Neisseria gonorrhoea</i>	A. Mukokütanöz Lezyonlar
B.	<i>Treponema pallidum</i>	1. Liken planus
C.	Streptokok Türleri	2. Pemfigoid
D.	Diğerleri	3. Pemfigus vulgaris
II.	Viral Orijinli Gingival Hastalıklar	4. Eritema multiforme
A.	Herpesvirüs enfeksiyonları	5. Lupus eritematozus
1.	Primer Herpetik Gingivostomatit	6. İlaça bağh
2.	Rekürrent Herpesler	7. Diğerleri
3.	Varicella Zoster	B. Alerjik Reaksiyonlar
B.	Diğerleri	1. Dental restoratif materyaller
III.	Fungal Orijinli Gingival Hastalıklar	a. Civa
A.	Kandida Enfeksiyonları: Generalize gingival Kandidozis	b. Nikel
B.	Linear Gingival Eritem	c. Akrilik
C.	Histoplazmozis	d. Diğerleri
D.	Diğerleri	2. Reaksiyona neden olan materyaller
IV.	Genetik Orijinli Gingival Hastalıklar	a. Diş macunları
A.	Hereditör Fibromatozis	b. Gargaralar
B.	Diğerleri	c. Sakız içerikleri
		d. Yiyecekler ve katkı maddeleri
		3. Diğerleri
		VI. Travmatik Lezyonlar
		a. Kimyasal Yaralanmalar
		b. Fiziksel Yaralanmalar
		c. Termal Yaralanmalar
		VII. Yabancı Cisim Reaksiyonları
		VIII. Nedeni Belli Olmayan Gingival Hastalıklar

(Armitage 1999)

Günümüzde gonore (*Neisseria gonorrhoeae*) ve sfiliz (*Treponema pallidum*) gibi spesifik bakteriyel etkenli gingival hastalıkların prevalansı artmaktadır (Holmstrup 1999). Bu bakterilerin direkt enfeksiyonuyla ilk bulgu olarak ya da sekonder olarak oral lezyonlar ile karşılaşılır (Ramirez-Amador et al., 1996, Rivera-

Hidalgo and Stanford 1999, Holmstrup 1999). Streptokokal gingivitis veya gingivostomatit immün sistemi baskılanmış bireylerde nadir olarak karşılaşılan lezyonlardır (Kara et al., 2007). Gingival lezyonlar klinik olarak ağrısız, ödemli, kırmızı ve kanamaya eğilimlidir. Dişeti apsesi sıklıkla gözlenir (Holmstrup 1999).

Özellikle herpesvirüsler olmak üzere çeşitli deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) virüsleri gingival hastalıklara neden olabilmektedir. Lezyonlar sıklıkla latent virüslerin immün savunmanın yetersizliğine bağlı olarak aktive olmasıyla ilişkilidir. Herpes simpleks tip I virüsü oral lezyonlara neden olmasına rağmen herpes simpleks tip II virüsü anogenital enfeksiyonlarla ilişkilidir. Dişetinde ağrılı veziküller ve ülserasyonlar ile karakterize Herpes simpleks tip I viral enfeksiyonuna sıklıkla çocuklarda rastlanır (Rivera-Hidalgo and Stanford 1999, Holmstrup 1999).

Fungal etkenli gingival hastalıklar, sıklıkla immün savunmanın baskılanması veya geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun olarak kullanılması gibi nedenlere bağlı olarak oral floranın bozulması ile ortaya çıkar. En sık rastlanılan fungal enfeksiyon, etkeni "Candida albicans" olan kandidiazistir. Protez kullanımına, oral topikal steroid uygulanmasına, salya akış hızının azalmasına, salya glikoz ve pH değerinin artışına bağlı olarak gelişebilir. Kandidiazis lezyonları, dişetinde zımba deliği tarzında, beyaz membran ile örtülü ve bu membran kaldırıldığında kırmızı ve kanayan bir yüzey ile karakterizedir (Scully et al., 1998, Holmstrup 1999, Stanford and Rivera-Hidalgo 1999).

Genetik etkenli gingival hastalıkların en sık rastlanılan formu sıklıkla otozomal dominant veya nadir olarak otozomal ressesif geçiş gösteren herediter gingival fibromatozistir. Gingival büyüme tüm diş yüzeyini örtebildiği gibi dişlerin sürmesinde gecikmeye de neden olabilir. Ayrıca çeşitli generalize sendromlarla da ilişkili olabilir (Hart et al., 2000, Ye et al., 2009).

Sistemik durumların gingival belirtileri ülserasyonlar ve/veya deskuamatif lezyonlar ile karakterizedir. Alerjik reaksiyonlar sıklıkla çeşitli restoratif materyaller, diş macunları, gargaralar, sakızlar ve yiyecek içeriklerine karşı gelişebilir. Ancak allerjik reaksiyonların etkenlerine yönelik tanı için ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Travmatik lezyonlar; diş fırçalamaya veya yoğun abrazyif madde içeren diş macunu kullanımına bağlı olarak gingival ülserasyonlar ve

çekilmeler şeklinde ortaya çıkabilir. İatrojenik nedene bağlı olarak, restoratif tedaviler sırasında dişetinde lezyonlar oluşabilir. Sıcak yiyecek ve içeceklerin neden olduğu hafif yanmalar dişetinde termal lezyonlara sebep olabilir (Holmstrup 1999). Yabancı cisim reaksiyonları; yabancı cisimlerin epitelyal ülserasyon oluşumuyla birlikte gingival bağ dokuya girmesi ve gingivada lokal enflamatuvar durum oluşturması ile karakterizedir. Amalgam veya polisaj abrazivleri dişetinde reaksiyonlara neden olabilir (Daley and Wysocki 1990, Gordon and Daley 1997).

Periodontitisler:

Periodontitis klinik, radyografik ve laboratuvar bulgularına göre temel olarak 3 tipe ayrılmıştır (Armitage 1999):

- Kronik Periodontitis
- Agresif Periodontitis
- Sistemik Hastalıkların Belirtisi Olan Periodontitis

Periodontitis sınıflandırmasında; en sık rastlanılan form kronik periodontitistir. Temel olarak kronik periodontitisin özellikleri şöyle sıralanabilir:

- Prevalansı erişkinlerde yüksektir.
- Yıkım şiddeti, dental plak miktarı, diştaşı miktarı ve mikrobiyal içerik ile ilişkilidir.
- Subgingival diştaşı sıklıkla gözlenir.
- Yavaş ataçman kaybı ve sıklıkla cep oluşumuyla karakterizedir.
- Etkilenen alanın dağılım ve şiddetine göre sınıflandırılabilir.
- Lokal predispozan faktörlerle ilişkili olabilir. (İatrojenik veya diş ile ilişkili faktörler vb.)
- Genellikle yavaş ve orta derecede ilerler, ancak hızlı ilerleyen formu da gözlenebilir.

- Hastalığın şiddeti sistemik durum (puberte, hamilelik), sistemik hastalık (diyabet, kardiyovasküler hastalık) varlığı, lokal, çevresel (sigara kullanımı, emosyonel stres) ve genetik faktörler tarafından etkilenir (Loesche and Grossman 2001).

Kronik periodontitis etkilenen bölgenin miktarına göre generalize ve lokalize olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Etkilenen bölge \leq %30 ise lokalize form, etkilenen bölge \geq %30 ise generalize formdur. Ataçman kaybı miktarına göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Ataçman kaybı 1-2mm ise hafif, 3-4mm ise orta ve \geq 5mm ise şiddetli kronik periodontitis olarak adlandırılır (Armitage 1999).

Kronik periodontitis prevalansı 30 yaş üzeri bireylerde yüksektir ve lokal, sistemik, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak artış gösterir. Ataçman kaybının şiddeti ve dağılımının erkeklerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Grbic et al., 1991).

Agresif periodontitis; sistemik olarak sağlıklı bireyde yoğun miktarda bakteriyel plak ve diştaşı olmamasına rağmen diş destek dokularında şiddetli ataçman kaybı ve kemik yıkımı ile karakterizedir. Ailevi agresif periodontitis varlığının genetik yatkınlığa bağlı olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında gözlenir (Armitage 1999, Hughes et al., 2006a). Ayrıca hastalıktan etkilenen alanlarda *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) enfeksiyonu varlığı, fagosit fonksiyonlarında defekt, aşırı duyarlı makrofajların TNF- α , IL-1 β ve PGE₂ salımında artış, agresif periodontitisin sıklıkla gözlenen mikrobiyolojik ve immunolojik özellikleridir. Etkilenen alana göre lokalize ve generalize formu bulunur (Tonetti and Mombelli 1999, Gajardo et al., 2005, Toker et al., 2008, Bastos et al., 2009).

Birçok hematolojik ve genetik hastalıktan etkilenmiş bireylerde periodontitis gelişimi gözlenebilir. Temel olarak sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis oluşumu; nötropeni ve lökosit adezyon yetersizliğinde olduğu gibi konak savunma mekanizmalarındaki değişikliğe bağlıdır. Erken yaşta diş ve ataçman kaybı gözlendiği için, klinik tablo agresif periodontitis ile karışabilir. Yoğun miktarda dental plak ve kalkulus akümüasyonu gibi major lokal faktörlerin bulunmadığı, sistemik durumun predispozan faktör olduğu durumlar için "sistemik hastalıkların

belirtisi olan periodontitis"; periodontal yıkımın lokal faktörlerin bir sonucu olduğu, ancak diyabet ve HIV enfeksiyonu gibi faktörler ile birlikte şiddetlenen durumlarda ise, "sistemik durum tarafından modifiye edilmiş kronik periodontitis" tanısı uygundur (Armitage 1999, D'Aiuto et al., 2005).

Sistemik hastalıkların modifiye ettiği gingival hastalıklar spesifik düzenleyici moleküller olan hormonların düzeylerindeki değişiklikler sonucunda gelişir. Özellikle endojen cinsiyet hormonlarındaki değişiklikler periodontal doku cevabının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir.

2.1.2 Cinsiyet Hormonlarının Periodontal Dokulara Etkileri

Hormonlar; üreme, büyüme ve gelişim gibi biyolojik olayları düzenleyen spesifik moleküllerdir. Kimyasal yapılarına göre steroid, glikoprotein, polipeptid ve amin yapıdadırlar (Mascarenhas et al., 2003). Steroid yapıda olan cinsiyet hormonları, sinir sisteminin, kardiyovasküler sistemin, iskelet sisteminin, periodontal dokuları da kapsayan oral kavitenin gelişimini ve devamlılığını sağlarlar (Riggs et al., 2002, Lorenzo 2003). Kadınlarda pubertede cinsiyet hormonlarının üretilmeye başlamasıyla fizyolojik değişiklikler gözlenir. Anterior pitüitar bezden salınan folikül stimulan hormon ve luteinizan hormon aracılığı ile ovaryumdaki siklus, östrojen ve progesteron salımı başlar. Temel olarak ovaryumlar, plasenta ve periferik dokulardan salınan östrojen; sekonder cinsiyet karakteristiklerinin gelişimini, uterus gelişimini, anterior pitüitar bezden luteinizan hormon salımını ve iskeletsel gelişimi sağlar. Progesteron ise korpus luteum, adrenal bez ve plasentadan salınır ve endometriyal gelişim, meme bezlerinin gelişimi, hamilelik durumunun devamı, düşük yoğunluklu lipoprotein salımı ve insülin aktivitesinin azaltılması gibi vital aktiviteler üzerinde etkilidir (Gallagher et al., 1991, Mariotti 1994, Juul 2001, McCauley et al., 2002, Guncu et al., 2005).

Puberte, menstrüel siklus ve hamilelik gibi durumlarda dişetinde ödem, eritem ile birlikte DOS artar ve dişeti kanamaları görülebilir (Mariotti 1994). Bu

linik durum östrojen ve progesteronun vaskülarite üzerindeki etkisiyle açıklanabilir. Özellikle östrojen vasküler permeabilityi artırır. Progesteron ise östrojene göre daha çok lokal vaskülarite üzerine etki gösterir. Östrojenin ve progesteronun vasküler permeabilityi artırmasıyla, özellikle enflamatuvar hücrelerin de dokulara geçişi artar. Dolayısıyla, cinsiyet hormonlarının artışı enflamasyonun şiddetine katkıda bulunabilir (Mariotti 1994, Reinhardt et al., 1999, Mariotti 1999, Mascarenhas et al., 2003).

Hamilelik sırasında cinsiyet hormonlarındaki artışa bağlı olarak dental plağa karşı gingival doku cevabında artmış lokal immünolojik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Cinsiyet hormonlarındaki artış, keratinositler, fibroblastlar, osteoblastlar gibi periodontal doku hücrelerinin proliferasyonu, diferansiyasyonu ve gelişimi üzerine indirekt olarak etki eder. Bu etki hücre yüzeylerinde bulunan intrasellüler östrojen ve progesteron reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. İntrasellüler östrojen reseptörleri (ER) α ve β olmak üzere iki tip olarak tanımlanmıştır (Hall and McDonnell 1999). PDL fibroblastlarında ER β yoğun olarak bulunur. ER α ile birlikte osteoblastik diferansiyasyonu ve aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (Liang et al., 2008, Tang et al., 2008). Progesteron reseptörleri (PR) ise gingival dokularda ER'ye göre daha az oranda bulunur ve kollajen aktivitesinde etkindir. Kawahara and Shimazu (2003), periodontal sağlıklı kadınlarda gingival fibroblastlardaki ER ve PR reseptörlerinin miktarını değerlendirmişler, gingival fibroblastlardan salınan ER'nin PR'ye göre daha fazla olduğunu ve daha etkin role sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Ferris et al. (1993), progesteronun gingival sulkusta PGE₂ üretimini ve polimorfonükleer lökosit (PMNL) akümülyasyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca progesteronun PMNL kemotaksisini arttırdığı, östrojenin en sık rastlanılan formu olan östradiolün düşük konsantrasyonda PMNL kemotaksisini azalttığı tespit edilmiştir. Monositlerin kemotaksisi üzerine ise herhangi bir etkilerinin olmadığı gözlenmiştir (Miyagi et al., 1992). Bazı araştırmalarda ise östrojen ve progesteronun çeşitli sitokinlerin üretimi ile immün sistemdeki değişiklikleri düzenledikleri savunulmuştur. Progesteronun gingival fibroblastlardan IL-6 salımını %50 oranında azalttığı gözlenmiştir (Lapp et al., 1995). Kinnby et al. (1996), östrojen ve progesteronun gingivadaki etkisini IL-6 aracılığıyla gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca hamilelik sırasında progesteron artışı önemli bir doku proteolizis inhibitörü

olan plazminojen aktivatör inhibitör tip 2 (PAI-2) salımını azaltarak fibrinolitik sistem üzerinde negatif etki gösterebilmektedir.

Aboul-Dahab et al. (1994), hamile bireylerde gingival dokularda CD4 T ve B lenfosit sayısının hamile olmayan bireylere göre daha düşük düzeyde bulunduğunu ve bu nedenle daha fazla gingival enflamasyon gözlendiğini tespit etmişlerdir. Diğer araştırmalarda hamilelik sırasında CD4 T lenfositlerin ve CD4/CD8 oranının hamilelik sonrasına göre daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir (Raber-Durlacher et al., 1991, Mealey and Moritz 2003). Özellikle progesteron olmak üzere cinsiyet hormonlarının artışıyla hücrel immünite ve fagositoz baskılanır (Raber-Durlacher et al., 1993). Periferal kandaki lenfositlerin *P. intermedia* gibi primer periodontal patojen ürünlerine karşı cevabı azalır (Mealey and Moritz 2003).

Östrojen ve progesteron PDL ve gingival fibroblastlardan çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin salımını da uyararak, periodontal hastalık şiddetini değiştirebilir. Shu et al. (2008), östrojenin PDL fibroblastlarından LPS uyarımıyla IL-1 β , TNF- α ve IL-6 salımını inhibe ettiğini belirlemişlerdir. Yokoyama et al. (2005) ise östrojenin ve progesteronun *Camphylobacter rectus* (*C. rectus*) gelişimini ve gingival fibroblastlardan VEGF, IL-6 ve IL-8 üretimini arttırdıklarını rapor etmişlerdir. Bu nedenle hamilelik sırasında periodontal hastalık şiddetinin artabileceğini savunmuşlardır.

Östrojenin Periodontal Dokulara Etkisi:

- Epitelyal glikojen artarken keratinizasyon azalır, dolayısıyla epitelyal bariyerin etkinliği de azalır.

- Kan damarlarının sellüler proliferasyonunu artırır.

- PMNL'nin fagositozunu stimüle eder.

- PMNL'nin kemotaksisini inhibe eder.

- Kemik iliğinden lökosit üretimini baskılar.

- Kemik iliği hücrelerinden proenflamatuvar sitokinlerin salımını inhibe eder.

- T hücrelerin düzenlediği enflamasyonu azaltır.
- Gingival fibroblastların proliferasyonunu uyarır.
- Gingival bağ dokunun sentez ve matürasyonunu uyarır.
- PDL hücrelerinin alkalen fosfataz aktivitesini artırır
- PDL hücrelerinin osteokalsin üretimini artırır.
- Plak miktarından bağımsız olarak gingival enflamasyon artar (Mealey and Moritz 2003, Guncu et al., 2005).

Progesteronun Periodontal Dokulara Etkisi:

- Vasküler dilatasyonu arttırarak permeabilitenin de artmasını sağlar.
- PG üretimini artırır.
- DOS'ta PMNL ve PGE₂ miktarının artışını sağlar.
- Glikokortikoidlerin antiinflamatuvar etkisini azaltır.
- Periodontal ligament fibroblastlarının kollajen sentezini inhibe eder.
- Gingival fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder.
- Gingivada kollajen üretim oranını değiştirir.
- Dokunun tamir ve idame sürecinde gerekli olan folatın metabolik yıkımını artırır (Mealey and Moritz 2003, Guncu et al., 2005).

Puberte dönemi, erişkinlikteki matürasyon sağlanıncaya kadar hormonal değişikliklerin başladığı dönemdir ve bayanlarda östrojen hormonunun artışıyla karakterizedir. Çeşitli kesitsel ve uzun dönem araştırmalarda, puberte sırasında plak miktarından bağımsız olarak gingival enflamasyonda artış gözlenmiştir (Mariotti 1994, Nakagawa et al., 1994). Puberte döneminde subgingival mikroflora değerlendirildiğinde *P. intermedia* ve *Capnocytophaga* türlerinin prevalansında artış belirlenmiştir. Ayrıca östradiol ve progesteronun *P. intermedia* tarafından bir substrat olarak kullanıldığı da rapor edilmiştir. *Capnocytophaga* türlerinin subgingival

artışına bağlı olarak gingival dokularda kanamaya eğilimin arttığı da belirtilmiştir (Gusberty et al., 1990, Mariotti 1994, Nakagawa et al., 1994,).

Menstrüel siklus; pubertenin başlamasıyla birlikte östrojen ve progesteron sekresyonunun artışı ile karakterizedir. Normal menstrüel siklus bireysel farklılık göstermekle birlikte 28 gündür ve 2 fazdan oluşur. İlk faz; folikül stimulan hormon ve östrojen salımının yükseldiği, foliküler veya proliferatif fazdır. Östrojen miktarı ovulasyondan yaklaşık iki gün önce artış gösterir. Ovulasyon sonrası siklusun 14. gününde sekretuar veya luteal faz başlar. Korpus luteum oluşumu ile sonlanan bu faz, foliküler hücrelerden östrojen ve progesteron sentez ve salımıyla karakterizedir. Fertilizasyon gerçekleşmezse korpus luteum dejenere olur, östrojen ve progesteron salımı azalır ve menstrüasyon gerçekleşir (Mealey and Moritz 2003).

Menstrüel dönem sırasında progesteron miktarı yaklaşık 10. günde en yüksek seviyeye ulaşır, menstrüasyonun başlamasından hemen önce azalır. Progesteron; gingivada mikrovaskülerite artışı, kollajen oranındaki değişim, folat metabolizmasındaki artış, PG üretiminin stimülasyonu ve PMNL kemotaksis artışı ile ilişkilidir. Menstrüel siklus döneminde, hormonlardaki dengesizlik veya artış gingival inflamasyonun da artışına neden olur (Guncu et al., 2005, Mariotti 1999).

Menstrüasyon sırasında, şiş, kanamalı dişeti, DOS artışı ve minör diş mobilitesi rapor edilmiştir. Ayrıca menstrüasyon öncesi foliküler fazda, östrojen ve progesteron artışıyla birlikte DOS artışı da gözlenmiştir (Tablo 4) (Mariotti 1999). Luteal faz sırasında ise; progesteron konsantrasyonunun yüksek seviyelere ulaşmasıyla rekürrent aftöz ülserler, herpes lezyonları ve kandida enfeksiyonlarının oluşabileceği de gözlenmiştir (Guncu et al., 2005).

Tablo.4 Menstrüasyon Sırasında Periodontal Dokulardaki Klinik Değişimler

Kanamalı ve ödematöz dişeti

DOS artışı

Diş mobilitesinde hafif artış

Hamilelikte; fertilizasyon ve implantasyon sonrasında korpus luteum devamlılığı sağlanır, östrojen ve progesteron artışıyla birlikte plasenta gelişir. Plazmada östrojen ve progesteron salımı artarak 100-600 ng/ml değerlerine ulaşır,

üçüncü trimesterde bu artış sonlanır. Östrojen ve progesteronun periodontal dokulara potansiyel biyolojik etkisi bu dönemde gözlenir (Mariotti 1994).

Hamilelik gingivitisini tüm hamile bireylerin %30-100'ünde gözlenir. İlk olarak, hamilelik durumunda gingival değişiklik, eritem, ödem, hiperplazi ve artan kanama ile karakterize olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki araştırmalarda; hamilelik sırasında, cep derinliği (CD), gingival enflamasyon, DOS akışı, sondlamada kanama ve diş mobilitesi artışları klinik periodontal bulgular olarak tanımlanmıştır (Tablo 5) (Miyazaki et al., 1991, Raber-Durlacher et al., 1994, Mariotti 1999, Guncu et al., 2005). Tüm ağız için, anterior bölgeler ve interproksimal alanlar sıklıkla etkilenen alanlardır. Hamilelikteki gingival enflamatuvar değişiklikler sıklıkla 2. ayda başlar ve 8. aya kadar şiddeti artarak devam eder. Doğum sonrası hormonların azalmasına paralel olarak gingival enflamasyonun şiddeti de azalır (Guncu et al., 2005, Akman et al., 2005).

Hamilelik sırasında piyojenik granülom prevalansı da % 0. 2-9. 6 arasındadır ve sıklıkla 2. ve 3. aylarda gözlenir. Dişeti en sık etkilenen bölgedir, bunu daha sonra dil takip eder. Piyojenik granülom, lokal iritanlara karşı bozulan inflamatuvar cevapla birlikte, hızlı büyüyen ve kolay kanama gösteren dokunun daha sonra hiperplastik ve nodüler yapıya dönüşmesiyle oluşur. Gingivada yapışık veya saplı olarak bulunur, görünümü morumsu kırmızı renkten koyu maviye kadar değişiklik gösterir (Mariotti 1999, Mealey and Moritz 2003).

Hamilelik ile birlikte artan hormonlar, gingival vaskülarite, subgingival mikroflora, periodonsiyumdaki spesifik hücreler ve lokal immün sistem üzerinde etkilidirler. Östrojenin ve progesteronun, dişeti vaskülarizasyonu üzerindeki etkisi klinik olarak; ödem, eritem, DOS artışı ve hemorajik dişeti dokularının oluşumuyla gözlenir (Mealey and Moritz 2003). Kornman and Loesche (1980)'ye atfen Mealey and Moritz (2003) hamilelik sırasında östrojen ve progesteron artışına paralel olarak, *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) miktarının da arttığını rapor etmişlerdir. Özellikle ikinci trimesterde, hamile olan bireylerdeki *P. intermedia* miktarı, hamile olmayanlara göre plak miktarından bağımsız olarak 55 kat artış göstermiştir (Mealey and Moritz (2003)'in belirttiğine göre Jensen et al, (1981)). Ancak Adriens et al. (2009); hamile bireyler arasında, hamileliğin 12. haftasından postpartum 6. haftaya kadar olan süreçte klinik periodontal bulgular ve periodontopatojenler olan *P.*

gingivalis, *P. intermedia*, *T. forsythia* açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemediğini bildirmişlerdir.

Tablo.5 Hamilelik Sırasında Periodontal Dokulardaki Klinik ve Mikrobiyolojik Değişiklikler

Cep Derinliğinde Artış

Dişeti Enflamasyonunda Artış

DOS Artışı

Sondlamada Kanama Artışı

Diş Mobilitesinde Artış

Piyojenik Granülom İnsidansında Artış

Periodontopatojen Sayısındaki Artış (Özellikle *P. gingivalis* ve *P. intermedia*)

Östrojen ve progesteron, dişetinde özellikle keratinositler ve fibroblastlar olmak üzere, hücresel büyüme, proliferasyon ve diferansiyasyon üzerine etki gösterirler (Mariotti 1994). Ayrıca progesteronun sitokin üretiminin düzenlenmesinde rol oynadığı ve dişeti fibroblastlarından IL-6 salımını azalttığı gözlenmiştir. IL-6 üretiminin azalmasına bağlı olarak inflamasyonun lokalize kalmasının da sağlandığı ileri sürülmüştür (Lapp et al., 1995).

Oral kontraseptif kullanımı, hamilelik ile ilişkili hormonları uyararak hamilelik durumunu oluşturur ve böylece ovulasyonu önler (Mealey and Moritz 2003). Oral kontraseptifler düşük dozda östrojen ve progesteron içeren ve sık kullanılan ajanlardır. Oral kontraseptif kullanımı, dişeti dokularında ortadan şiddetliye kadar enflamasyona neden olur (Tilakaratne et al., 2000a). Dişeti hemorajik veya hiperplastik bir görünüm alabilir ve melanin pigmentasyonu hafif artış gösterebilir (Guncu et al., 2005). Oral kontraseptiflerin 12 ay süre ile kullanımının mikrovasküler değişiklikler, permeabilite ve PGE₂ sentezindeki artışa bağlı olarak DOS düzeyininin %50 oranında yükseldiği ve periodontopatojenler olan *Bacteriodes* türlerinin ise 16 kat daha fazla artış gösterdiği rapor edilmiştir (Mealey and Moritz (2003)' in belirttiğine göre Lindhe and Bjorn (1967), Mealey and Moritz (2003)' in belirttiğine göre Jensen et al., (1981)).

Menapoz dönemi, histerektomi ve/veya ovariektomi yapılan bireyler dışında sıklıkla 45-55 yaş arasında başlar (Mascarenhas et al., 2003). Menapoz döneminin yaklaşmasına doğru menstrüel siklusün geç foliküler ve luteal fazında östrojen düzeyi azalmaya başlar. Postmenapozal dönemde osteoporotik fraktür, miyokard enfarktüsü, menstrüel siklus düzensizliği, gece terlemesi, vajinal kuruluk ve Alzheimer hastalığının erken başlama risklerinde artış gözlenir (Guncu et al., 2005). Menapoz döneminde sıklıkla karşılaşılan osteoporoz, kemik kütlelerinde azalma ve fraktür riskinin artışıyla karakterize tüm dünyada yaygın görülen bir hastalıktır. Osteoporoz alveol kemiğini daha az miktarda etkiler, ancak osteoporoz ile birlikte periodontal enfeksiyon varlığında kemik kaybı daha hızlı olabilmektedir. Generalize osteoporoz ile periodontitis insidansının korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca interproksimal alveol kemiği kaybı ile iskeletsel kemik mineral densitesinin ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Geurs 2007). Menapoz ile birlikte epitelyal keratinizasyonun ve salya akış hızının azalması periodonsiyumu negatif yönde etkiler. Oral dokulardaki kuruluk nedeniyle sık olarak gingivostomatit riski artar, dişeti kızarıklık, soluk ve kanamaya eğilimlidir. Postmenapozal bayanların büyük kısmında ağızda yanma hissi, kserostomi ve kötü tat gibi şikayetlere rastlanmaktadır. Periodontal hastalığın şiddeti menopoz varlığında artar, ancak menopoz periodontal sağlıklı olan bir kadın için bir risk faktörü değildir (Mealey and Moritz 2003).

Perimenapozal veya postmenapozal dönemde klinik semptomları azaltmak ve hastanın yaşam kalitesinin arttırmak için hormon replasman tedavisi (HRT) uygulanmaktadır (Wiklund et al., 1993). Bu tedavide ekzojen östrojen ve/veya progesteron verilir. Yapılan araştırmalarda östrojen replasman tedavisinin uygulandığı çalışmalarda diş kaybı riskinin ve gingival kanamaya eğiliminin de daha az olduğu rapor edilmiştir (Norderyd et al., 1993, Grodstein et al., 1996). Haas et al. (2009), premenapoz ve postmenapoz döneminde olan periodontitisli 328 bireyde, HRT'nin periodontal duruma etkisini değerlendirmişler, HRT uygulanan postmenapozal bireyler ile premenapozal bireylerdeki periodontal durumun farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca HRT'nin periodontal sağlık üzerine olumlu etkisinin olabileceğini belirtmişlerdir.

2.1.3 Periodontal Hastalık Patogenezi

Diş destek dokularında temel olarak bir grup bakterinin neden olduğu bilinen enflamatuvar durumla karakterize periodontal hastalığın etyolojisini değerlendirmeye yönelik araştırmalar 1880-1920'li yıllara kadar uzanmaktadır. Periodontal hastalığın bakteriler tarafından oluşturulduğu fikri ilk olarak 1882 yılında ileri sürülmüştür. 1900'lü yılların ortalarında dental plağın içerdiği bakterilerin kümülatif etkisinin periodontitise neden olduğu yaygın olarak kabul görmüştür. 1960'lı yıllarda periodontal hastalığı olan alandaki dental plağın, sağlıklı alana göre farklı morfolojide bakteri içerdiği belirlenmiştir. Daha sonraki yıllarda ise analiz yöntemlerindeki ilerleyişle birlikte periodontal mikroorganizmaların izolasyonu, kültürü ve tanımlanması sağlanmıştır. Böylece periodontal hastalığın açık olarak dental plak patojenitesi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ancak bazı bireylerde yoğun dental plak ve dıştaşı birikimine karşı gingivitis gelişmesine rağmen periodontitise geçişin olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca, periodontitis tanısı konulmuş bireylerde periodontal hastalığın şiddeti ağzın her yerinde aynı değildir; bazı bölgelerde şiddetli ataçman kaybı gözlenirken, bazı bölgeler hastalıktan etkilenmeyebilir. Bu bulgular mikrobiyal dental plağın değişik patojenik potansiyelleri olabileceğini düşündürmüştür (Haake et al. 2002).

1976 yılında Walter Loesche 'spesifik ve nonspesifik plak hipotezini' ortaya atmıştır. Nonspesifik plak hipotezinde; periodontal hastalığın kontrolünün dental plak miktarındaki artış ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Periodontitis tedavisinde, dental plak ve ürünlerinin bölgeden uzaklaştırılması için debridman ve oral hijyen sağlanması temel gerekliliği oluşturur (Loesche (1976)'ye atfen Haake et al., 2002). Spesifik plak hipotezinde ise; dental plağın patojenik olmasıyla birlikte; patojenitesinin dental plak içerisindeki spesifik mikroorganizmaların varlığı ve artışıyla orantılı olduğu kabul edilir. Bu kavramda dental plak, periodontal hastalığı oluşturan spesifik patojenler ve ürünleri için bir ortam oluşturur. Nonspesifik plak hipotezi, spesifik plak hipotezi ortaya atıldıktan sonra kabul görmemiştir (Haake et al. 2002).

Periodontal hastalık patogenezi, Page ve Schroeder tarafından histopatolojik olarak 4 aşamada incelenmiştir (Schroeder et al., 1975):

- 1. Başlangıç Lezyon**
- 2. Erken Lezyon**
- 3. Yerleşmiş Lezyon**
- 4. İlerlemiş Lezyon (Periodontal doku yıkımı gözlenir.)**

1. Başlangıç Lezyon: Dental plak birikimini takiben 2- 4 gün içinde oluşur. Gingival enflamasyonla ilişkili ilk değişiklikler; vasküler dilatasyon ve kan akışında artıştır. Birleşim epiteli ve gingival sulkusa PMNL göçü gözlenir. Birleşim epiteli ve perivasküler bağ dokusunda yıkım görülür, bu alanlarda serum proteinleri ve iltihabi hücreler yer alır.

2. Erken Lezyon: Dental plak birikiminin 4- 7. gününden sonra gelişir. Bu aşamada kapiller proliferasyon, retepegler arası kapiller artış ve buna bağlı eritem görülür. Bu aşamada sondlamada kanama gözlenebilir. Birleşim epiteli altındaki bağ dokusunda yoğun lenfosit infiltrasyonu görülür. Bu lenfositlerin yaklaşık %75'ini T hücreleri oluşturur. Lenfositlerin yanı sıra nötrofil, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri görülebilir. Kollajen yıkım miktarı artarak hücrel infiltrasyon alanında %70'e ulaşır. Birleşim epitelinde retepeg oluşumu da gözlenmeye başlar.

3. Yerleşmiş Lezyon: Dental plak birikiminin 7. gününden sonra gözlenir. Bu aşamada kan damarlarında genişleme ve tıkanma, venöz dönüşte bozulma ve kan akımında yavaşlama görülür. Eritrositlerin bağ dokuya geçişi ve hemoglobin yıkımına bağlı olarak dişetinde renk değişikliği oluşur. Yoğun plazma hücre infiltrasyonu, yerleşik lezyonun primer karakteristik özelliğidir. Enflame gingival dokuda asit ve alkalin fosfataz, β -glukuronidaz, β -glukosidaz, β -galaktosidaz, esteraz, aminopeptidaz ve sitokrom oksidaz enzimlerinde artış görülür. Bu aşamada kollajen yıkımı ve retepeg formasyonunda artış devam eder.

4. İlerlemiş Lezyon: Yerleşmiş lezyonun alveolar kemiğe ilerlemesiyle karakterizedir. Plazma hücre, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu devam eder. Bu aşamada periodontal cep formasyonu ve cep epitelinde ülserasyonlar gözlenir. Bu aşama periodontitis olarak adlandırılır (Tatakis and Kumar 2005).

Gingivittisten periodontitise ilerleyište mekanizmalar tam olarak belirlenememiştir. Ancak periodontitisten önce gingivitis oluşumu gözlenmesine rağmen, gingivitis her zaman periodontitis ile sonuçlanmaz.

Periodontitis; gingivittisten klinik olarak bağ doku ataçman kaybı varlığı ile ayrılır. Periodontal ligament ve alveolar kemikte yıkım gözlenir. Epitelyal ataçman kök yüzeyi boyunca apikale doğru migrasyon gösterir ve kemikte rezorpsiyon meydana gelir. Histopatolojik olarak periodontitis lezyonunda plazma hücreleri baskındır (Page and Kornman 1997, Loesche and Grossman 2001).

Periodontitise ilerleyište; konak doku cevabı, bakteriyel virülans faktörleri, genetik duyarlılık ve çevresel faktörler belirleyici rol oynar. Periodontal hastalık patogenezinde temel olarak Gram (-) anaerob bakteriler etkin olmasına rağmen, hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde konak doku cevabının önemli olduğu ortaya konmuştur. Buna göre; birçok sistemik durum ve hastalığın konak doku cevabını etkileyerek periodontal hastalığa yatkınlığı arttırabileceği ve periodontal enfeksiyonun da bazı sistemik hastalıklar için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (Kim and Amar 2006).

Bakteri ve ürünleri periodontal dokularda, vasküler değişimle birlikte enflamasyona karşı immün yanıt oluşturur. Periodontal hastalıkta bakteriler tarafından; endotoksinler, proteazlar ve kemotaktik peptidler gibi ürünler salınır. Bakteriyel ürünler enflamasyon ile birlikte, epitelyal cep tabanında oluşan ülsere alanlardan derin dokulara geçiş gösterir (Bascones et al., 2004). Böylece konak cevabı uyarılır; IL-1, TNF- α , IL-6, IL-17, PGE₂ gibi proenflamatuvar sitokinlerin, matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi konak enzimlerinin salımı artar ve buna bağlı olarak da periodontal doku yıkımı görülür (Gemmell et al., 1997, Reynolds and Meikle 1997, Tsai et al., 2005).

Tedavi edilmemiş şiddetli periodontal hastalıkta, ülsere cep epitelinin toplam yüzey alanının 8-20 cm² civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bu yüzölçümü, yaklaşık olarak erişkin bir insanın avuç içi kadardır. Dolayısıyla, bakteriyel ürünler ve çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin ülsere alanlardan dolaşıma geçme riski artar (D'Aiuto et al., 2005, Mealey and Rose 2008a). Periodontitisli bireylerde, özellikle periodontal yıkımın şiddetli olduğu durumlarda serumdaki enflamatuvar mediyatörlerin arttığını gösteren birçok çalışma vardır (Gemmell et al., 1997,

Drugarin et al., 1998, Araya et al., 2003, Blach et al., 2009). Ayrıca, periodontal tedaviyi takiben; serumda IL-6, TNF- α ve C-Reaktif Protein (CRP) gibi enflamatuvar mediyatör düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu durum periodontal enflamasyonun sadece oral kaviteyle sınırlı kalmadığını göstermektedir (Mealey and Rose 2008).

2.2 HAMİLELİK ve DOĞUM

2.2.1 Endometriyum/Desidua

Endometriyum/desidua blastosistlerin bir araya geldiği, implantasyon ve plasental büyümenin gerçekleştiği anatomik bölgedir. Endometriyum uterin kavitenin mukozal katmanıdır, desidua ise gebelikte özelleşmiş ve modifiye olmuş endometriyumdur. Endometriyal gelişim özel spiral arterler aracılığıyla gerçekleşir. İmplantasyon ve plaseenta oluşumu esnasında uteroplasental damarları oluşturmak için blastosistin trofoblastları endometriyal arterleri invaze ederler (Craven et al., 1998).

Menstrüasyon, kanamayla birlikte endometriyal dokunun dökülmesidir ve steroid cinsiyet hormonlarının spiral arterlerdeki kan akımında meydana getirdiği değişikliklere bağlı olarak gerçekleşir. Ovaryan/endometriyal siklus, anterior pitüitar bezden salınan folikül stimulan hormon ve luteinizan hormon aracılığıyla kontrol edilir. Gonadotropin hormon ise hipotalamustan salınır. Ovaryan ve gonadotropin hormon düzeylerindeki değişiklikler aylık menstrüel siklus sırasında meydana gelir. Folikül stimulan hormon ve luteinizan hormon kontrolündeki steroid hormonlar olan östrojen ve progesteron, menstrüel siklus sırasında ovaryumlarda üretilir. Östrojen ve progesteron blastosistin uterusu implantasyonu için uygun endometriyal ortam oluşumunu sağlar (Cunningham et al., 2005).

Aylık menstrüel siklus foliküler ve luteal olmak üzere iki fazdan oluşur. Foliküler fazda; folikül gelişimi için folikül stimulan hormon ve östrojenin majör formu olan östriolE2 sentezi artarak ovulasyondan 2 gün öncesine kadar en yüksek değere ulaşır. Östrojen, ovülasyonu ve endometriyal proliferasyonu uyarır. Luteal fazda ise; korpus luteumda östrojen ve progesteron sentezi artar. En yüksek değere ulaşarak fertilize ovumun endometriyuma implantasyonu tamamlanır. Ovumda fertilizasyon olmazsa; korpus luteumun hacmi ve ovaryan hormon düzeyi azalır, menstrüasyon meydana gelir. İnsanlarda blastosist implantasyonunun gerçekleşebileceği zaman aralığı oldukça dardır, bu günler menstrüel siklusün 20-24. günlerine tekabül etmektedir (Magiakou et al., 1997).

Blastosist ve maternal endometriyum arasındaki direkt hücresel temas ovumun fertilizasyonundan 6 gün sonra gerçekleşmektedir. Bu esnada blastosist endometriyal yüzey epiteline temas eder, bu olaya 'blastosistin yaklaşması' denir. Yakınlaşmanın hemen ardından blastosist endometriyuma yapışır ve implantasyon başlar (Dmowski et al., 1997).

Biyolojik olarak uterusun temel fonksiyonu gebeliği sağlamaktır. Endometriyum ve miyometriyumun gebelikten bağımsız olarak bilinen endokrin veya fizyolojik bir fonksiyonu bulunmamaktadır. İnsan endometriyumunun kendine özgü büyüme ve fonksiyonel özellikleri bulunmaktadır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda epitelyal (glandular) hücreler, stromal (mezenkimal) hücreler ve endometriyum damarları hızlı bir şekilde çoğalırlar. Endometriyum, her endometriyal (ovaryan-menstrüel) siklus esnasında rejenere olur. Endometriyum/desiduanın tek metabolik ve fizyolojik fonksiyonu, gebelikte maternal dokuyu sağlama görevidir. Endometriyum, blastosist implantasyonu ve embriyo-fetal/plasental gelişim için en uygun bölgedir. Desidual hücreler progesteron ve diğer uyarıların etkisiyle endometriyumun stromal hücrelerinden farklılaşırlar. Buna ek olarak normal endometriyum ve desidua kemik iliği kaynaklı birçok hücre (lenfositler ve lökositler) bulunmaktadır (Yoshinaga 2008).

Endometriyal kavitenin yüzeyinde blastosistin implantasyonu fetüsün ortaya çıkabileceği anatomik bir alan sağlamaktadır. Desidua doğum kanalıyla devamlılık gösterir ve endometriyum/desiduanın yüzeyinden servikal kanala geçişi bulunur. Bu anatomik düzen doğumda serviksin dilatasyonu ve fetüsün inişini kolaylaştıran

miyometriyal kontraksiyonlar yoluyla fetüsün doğurtulmasına da imkan sağlar (Cunningham et al., 2005).

Endometriyum ve desidua birçok fonksiyona sahip özelleşmiş dokulardır:

1. Endometriyal/desidual hücrelerin hormonal duyarlılıkları ve fenotipik değişiklikleri blastosistin yakınlaşmasını ve implantasyonunu kolaylaştırır.
2. Desidua immunolojik yönden özelleşmiş bir doku olarak görev yapar.
3. Endometriyum/ desidua ve spiral arterler trofoblast (spesifik plasental hücre) invazyonuna açıktır, bu durum embriyonel-fetal nütrisyonuna olanak tanır.
4. Desidua; plasental fonksiyon, büyüme ve apoptozis (trofoblast) inhibisyonunu destekleyen sitokinlere ve büyüme faktörlerine katkıda bulunur (Saito, 2000, Cunningham et al., 2005).

Desiduanın plasentanın büyüme ve fonksiyonları üzerinde destekleyici etkisi vardır. Desidua içinde üretilen sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin trofoblastların çoğalması ve farklılaşması veya trofoblastların içindeki büyüme faktörlerinin reseptörlerinin değişimi üzerine olan etkileri incelenmektedir. Trofoblastlar desiduaiyi indükleyen ajanlar sekrete eder, buna bağlı olarak desidua trofoblastların büyüme ve farklılaşmalarını hızlandırıcı faktörler üretebilmektedir (Engert et al., 2007).

2.2.2 Plasenta ve Fetal Membranlar

Fetal membranlar ve plasenta, fetüsü anneden ayıran yapılar olmalarına karşın, anne ile fetüs arasında madde geçişine izin verirler. Amniyon, vitellüs, allantois ve koryon keseleri fetal membranlardır ve zigottan gelişirler. Ancak vitellüs ve allantois dışındaki diğer membranlar embriyonun yapısına katılmazlar (Bowen, 2002).

Intrauterin dönem boyunca fetus plasentaya bağımlıdır. Plasenta bu özelliğini fetus uterus dışında yaşamaya yetecek olgunluğa ulaşınca kadar sürdürür. Türler

arasında plasentanın fonksiyonları değişiklik göstermekle birlikte, temel fonksiyonları şöyle sıralanabilir:

- 1) Hamilelikteki maternal adaptasyonun düzenlenmesi,
- 2) Anne ve fetus arasında oksijen, besin ve atık ürünlerin değişiminin sağlanmasıdır (Huppertz and Peeters 2005).

Plasentanın temel hücre grubunu oluşturan trofoblastlar; tüm plasental oluşumlar içerisinde yapı, fonksiyon ve gelişim açısından en değişken olan hücrelerdir. Annenin gebeliğe adaptasyonu ve gebeliği sürdürebilmesi için endokrin bir organ gibi görev yapar (Huppertz and Peeters 2005).

Plasental anjiogenez ve vaskülogenez aşamasında, plasentada asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü (aFGF, bFGF), VEGF ve PlGF belirteçleri tanımlanmıştır (Khaliq et al., 1996, Vuorela et al., 1997, Havas et al., 1997).

Deneyisel fare çalışmalarında VEGF ve PlGF'lerin reseptörleri olarak VEGFR-1 (FMS-benzeri tirozin kinaz (Flt-1)) ve VEGFR-2 (Fetal karaciğer kinaz-1 (Flk-1)/ Kinaz bağlı alan içeren reseptör (KDR)) tesbit edilmiştir (Smith, 2000). VEGFR-2 (Flk-1/KDR) umbilikal kapillerlerde hemanjioblastik prekürsör hücrelerin erken diferansiyasyonu ve özelleşmesinde, VEGFR-1 ise endotelial hücrelerin tüp benzeri bir yapı oluşturarak düzenlenmesi ve organizasyonunda temel rol oynar (Ferrara et al., 1997). Maternal desidua ve kan ile embriyonik hücreler ve fetal kan arasında direkt bir temas bulunmaz. Plasentanın temel hücre grubu olan trofoblastlar aracılığıyla anne-fetüs iletişimi gerçekleşir (Huppertz and Peeters 2005).

2.2.3 İnsan Gelişimi

Zigot: Ovumun spermatozoan tarafından fertilizasyonu sonucu oluşan hücre.

Blastomerler: Zigotun mitoz bölünme geçirmesi sonucu oluşan hücre grubu.

Morula: 16 ya da daha fazla blastomerden oluşan hücreler yumağı.

Blastosist: Morula uterusu ulaştıktan sonra sıvıyla dolu bir kavite oluşur ve morulayı blastosiste çevirir.

Embriyo: Embriyoyu oluşturan hücreler bir hücre kitlesi içinde grup oluştururlar ve embriyonun oluşumuna neden olurlar. Embriyonik dönemin başlangıcı ovulasyon / fertilizasyondan sonraki üçüncü haftanın başıdır. Embriyonik periyot major yapıların olduğu 7. haftanın sonuna kadar sürer.

Fetüs: Çoğu embriyolojiste göre, embriyonik dönemin sonu ve fetal dönemin başlangıcı olarak fertilizasyondan sonraki 8. hafta kabul edilir. Fetal akciğer gelişiminin büyük kısmı gerçekleşmiştir. Hamileliğin fetal dönemindeki gelişim genellikle embriyonik periyotta oluşmuş yapıların büyüme ve olgunlaşması şeklinde olur.

12. Gestasyonel Hafta: Hamileliğin 12. haftasının sonunda; fetüsün gövde uzunluğu 6-7 cm arasındadır. Fetal kemiklerin çoğunda kemikleşme odakları oluşmaya, el ve ayak parmakları farklılaşmaya başlar. Cilt, tırnak ve saçların temelleri dağınık olarak oluşmuştur. Dış genital yapı özelliklerini göstermeye başlamıştır. Fetüsün kendiliğinden hareketler yaptığı gözlenebilir.

16. Gestasyonel Hafta: 16. haftanın sonunda, fetüsün gövde boyu 12 cm, ağırlığı 110 gramdır. 14. haftada cinsiyet doğru olarak belirlenebilir.

20. Gestasyonel Hafta: 20. haftanın sonunda fetüsün ağırlığı 300 gramdan biraz fazladır. Fetal cilt daha az şeffaf olmaya başlar ve kafatasının bir kısmında saç çıkmıştır.

24. Gestasyonel Hafta: 24. haftanın sonunda fetus yaklaşık 630 gramdır. Cilt karakteristik olarak buruşuktur ve yağ depolanması başlamıştır. Baş halen gövdeye kıyasla oldukça büyüktür; kaş ve kirpikler genelde farkedilir. Bronş dalları ve bronşiyollerin genişlediği, alveoler keselerin olduğu görülür, akciğer gelişiminin kanaliküler evresi neredeyse tamamlanmıştır. Bu evrede doğan fetüsün akciğer gelişimi tamamlanmadığı için yaşama şansı yoktur.

28. Gestasyonel Hafta: 28. haftanın sonunda fetus boyu 25 cm'ye ulaşmıştır ve fetus yaklaşık 1100 gram ağırlıktadır. Deri, ince ve kırmızıdır. Pupiller membran, gözlerden henüz kaybolmuştur. Bu dönemde doğan bir bebek uzuvlarını hareket ettirir ve zayıfça ağlar.

32. Gestasyonel Hafta: 32. gestasyonel haftanın sonunda fetüsün gövde boyu 28 cm'ye ve ağırlığı da yaklaşık 1800 grama ulaşmıştır. Cilt yüzeyi halen kırmızı ve buruşuktur.

36. Gestasyonel Hafta: 36. haftanın sonunda fetüsün ortalama gövde boyu 32 cm'dir ve ağırlığı da yaklaşık 2500 gramdır. Cilt altında yağ dokusu depolanması nedeniyle cildin buruşuk yapısı kaybolmuştur.

40. Gestasyonel Hafta: Term döneme son menstrüel dönemin başlangıcından itibaren 40. haftada ulaşılır. Bu dönemde fetus tam olarak gelişmiştir (Cunningham et al., 2005).

2.2.4 Hormonlar

Hamilelik süresince fetüsün gelişimi, doğumu ve uterus dışında da yaşamını devam ettirebilmesi için annede endokrinolojik ve metabolik değişiklikler oluşur. Fetüsün maturasyonu ve anneye adaptasyonu çeşitli hormonlar tarafından düzenlenir. Anne ve fetüsü içeren fetoplasental ünite, fetüsün gelişimi ve matürasyonu için gerekli tüm yapıları kapsar. Hamilelik sırasında fetal ve maternal kaynaklı çeşitli hormonların üretimi ve etkileşimi fetoplasental ünite de gerçekleşir (Cunningham et al., 2005).

Adrenal bez fetüsün en önemli endokrin yapısıdır. Adrenal bez, hamileliğin orta evrelerinde fetal böbrekten daha büyüktür. Fetal yaşam boyunca adrenal bezin dış tabakasından büyük oranda glikokortikoidler, iç tabakadan ise büyük oranda androjen salgınır (Cunningham et al., 2005).

Annenin hamileliğe adaptasyonu major endokrinolojik ve metabolik değişiklikler sonucunda gerçekleşir. Hamileliğin erken evresinde ovaryumlar, plasental gelişim tamamlanmaya kadar progesteron üretimini sağlarlar. Maternal hipotalamus ve posterior pitüitar bez, uterus kontraksiyonu ve süt çıkışı için oksitosin sentezler. Süt üretiminin sağlanması için ise anterior pitüitar bezden prolaktin (PL) sentezi uyarılır (Jabour and Critchley 2001).

Fetoplasental ünite; fetüsün matürasyonunu ve annenin adaptasyonunu desteklemek amacıyla çeşitli hormonlar üretir (Cunningham et al., 2005, Carsten and Lu 2007).

2.2.4.1 Peptid Hormonlar

İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG)

İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG) plasenta trofoblastik hücreler tarafından ve hamilelik süresince salgılanır. 40-45 bin moleküler ağırlıkta ve glikoprotein yapıdadır. α ve β olmak üzere iki alt grubu vardır. Alfa alt grubu; luteinizan hormon (LH) ve tiroid stimulan hormon (TSH) olarak görev yapar. Beta alt grubu ise radyoimmünojenik değerlendirme yönteminde spesifik olarak yanıt verir. Beta-insan koryonik gonadotropin pozitif olarak belirlendiğinde, hamilelik, hCG üreten tümör, koryokarsinom ve embriyonel karsinom varlığı düşünülebilir. Ayrıca hCG hormonu; plasenta ve fetal adrenal bezden steroid biyosentezini düzenler ve fetal testesteron üretimini uyarır (Carsten and Lu 2007).

Beta-insan koryonik gonadotropin, VEGF salımını uyararak implantasyon ve plasentasyon üzerinde düzenleyici etki sağlar. İn vitro olarak fertilizasyonu attırmak için β -hCG uygulanan bireylerde üriner VEGF konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir (Robertson et al., 1995).

İnsan Plasental Laktojen (hPL)

İnsan plasental laktojen (hPL) hormonu, plasentadan köken alır. 22,300 moleküler ağırlıkta ve tek polipeptid zincir özelliğindedir. Pitüitar büyüme hormonu ve insan PL hormonlarına benzer özellik gösterir. Maternal serum konsantrasyonu plasental ağırlık ile paralellik gösterir. Düşük değerlerde erken doğum ve intrauterin gelişim geriliği riski oluşturabilir. İnsan plasental laktojen, insülinin hücresel aktivitesi ile antagonist etki gösterir ve maternal glikoz kullanımının da azalmasına neden olur. Bu gestasyonel diyabet patogenezinde önemli rol oynayabilir (Cunningham et al., 2005, Carsten and Lu 2007).

Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH) ve Ürokortinler

Kortikotropin salgılatıcı hormon fetal hipotalamustan ve plasentadan köken alır. 41 aminoasit içeren CRH, adenokortikotropik hormon (ACTH) salımını uyarır ve böylece fetal adrenal bezden kortizol salımı gerçekleşir. Fetal kortizol de plasental CRH üretimini uyararak fetal ACTH salımını sağlar. Bu 'geri besleme' mekanizması doğum aktivasyonunda önemli bir role sahiptir. Hamileliğin orta evrelerine doğru artan CRH düzeyleri ED için bir risk faktörü oluşturur. Kortikotropin salgılatıcı hormon, kortikotropin salgılatıcı faktör olarak da adlandırılır. Proenflamatuvar ve antienflamatuvar etkinliğe sahiptir. Antienflamatuvar etkinliği, stres gibi uyarımlarla artan kortizol ve katekoleminlere karşı hümmoral cevabı düzenleyerek gösterir. Proenflamatuvar etkiyi ise, enfeksiyon alanındaki immün hücrelerin üzerine direkt etkiyle lokal enflamasyonun gelişmesini sağlayarak gösterir (Agelaki et al., 2002).

Ürokortinler; yapısal olarak CRH'a benzeyen nöropeptidlerdir. Ürokortinler, immün düzenleyici faktörlerdir ve daha çok antienflamatuvar etkiye sahiptirler. Ürokortinler ve reseptörleri, makrofajlar/monositler ve T lenfositleri gibi çeşitli immün hücrelerde tespit edilmiştir. Enflamatuvar durumda artan ürokortin salımının, Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-18, IL-6, IL-1 β) cevabını baskıladığı ve Th2 (IL-10, TGF- β) cevabını uyardığı bildirilmiştir. Ürokortinler enflamatuvar cevabın aktivasyonunu engelleyerek immün toleransın devamını sağlayan faktörlerdir (Agelaki et al., 2002, Challis et al., 2009).

Prolaktin (PL)

Prolaktin, anterior pitüitardan salınan 20 bin moleküler ağırlığa sahip bir hormondur. Hamilelikte östrojen artışına bağlı olarak artış gösterir. Desidua, PL üretimine sekonder olarak katkıda bulunur. Prolaktin hormonunun temel etkisi doğum sonrası süt üretimidir (Telleria et al., 1998).

2.2.4.2 Steroid Hormonlar

Progesteron

Hamilelik sırasında endometriyum ve desidua da belirgin derecede salgısal değişikliklere neden olan bir hormondur. Spontan düşük ve uterus kontraksiyonlarını önler ve hamilelik ürünlerine karşı immün tolerans gelişimine yardımcı olur. Progesteron bu fonksiyonlarını α ve β olmak üzere çeşitli reseptörleri aracılığı ile sağlar. Progesteron mitojenik aktivasyona bağlı olan lenfosit proliferasyonunu inhibe eder ve böylece bir allogreft olan fetüsün canlı kalmasını sağlar. Ayrıca antikor üretiminin, monositlerdeki oksidatif patlamanın ve bakteriyel ürünlerin uyarımına bağlı olarak makrofajlardan proenflamatuvar sitokin üretiminin azalmasını sağlar ve Th2 hücrelerinden IL-10 üretiminin artmasına neden olur. Hücre kültürü araştırmalarında proenflamatuvar sitokin üretiminin inhibisyonuna bağlı olarak MMP-1 ve MMP-3 salımının da azaldığı rapor edilmiştir (Challis et al., 2009).

İntrauterin enfeksiyon/enflamasyon varlığında ise progesteronun fonksiyonları değişiklik gösterir. Bu değişikliğe bağlı olarak, amniyon sıvısında, desidua da, fetal membranlarda ve miyometriyumda, IL-1 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokin düzeylerinde artış gözlenmiştir (Allport et al., 2001).

Östrojen

Fetüs ve plasentada östrojenik hormonlar olarak östron, östradiol ve östriol sentezi gerçekleşir. Kolesterol, plasentada çeşitli evrelerden sonra testesteron aracılığıyla östrojenik hormonlara dönüştürülür. Östrojen, plasenta ve fetal karaciğer tarafından yoğun olarak sentezlenir. Maternal sirkülasyonda östriolün azalması fetüste nörolojik problemlere neden olur. Östrojen miyometriyal kontraksiyonu düzenler ve doğum sırasında yüksek miktarda salınır (Carsten and Lu 2007).

Östrojen endotelial hücreleri direkt veya indirekt olarak etkileyerek endometriyal anjiogenezi sağlar. Progesteron ve östrojen uterin stromal hücrelerden

VEGF salımını arttırır. Östrojen, etkinliğini hücre yüzeyinde bulunan reseptörler aracılığıyla sağlar. Endometriyal vasküler düz kas hücrelerinde α ve β olmak üzere östrojen reseptörleri (ER) izole edilmiştir. Endometriyal endotelial hücrelerde ise yalnızca ER α izole edilmiştir. Hücre gruplarında ER α salımı, ER β 'ya göre daha düşük düzeydedir. Ayrıca ER β 'nın endometriyumun fonksiyonel ve bazal tabakalarında ER β 1 ve ER β 2 olmak üzere iki yeni tipi de izole edilmiştir. Bu alt tipler endometriyal anjiogenezi düzenlemektedirler. Temel olarak östrojen, uterusu anjiogenez ve vasküler permeabilite artışını sağlar. Östradiol ise endometriyal endotelial hücrelerden VEGF salımını arttırır (Demir et al., 2009).

Östrojen, hamilelik sırasındaki immün fonksiyonun düzenlenmesinde önemlidir. Th1 proenflamatuvar sitokin (IL-12, TNF- α , IFN- γ) cevabını inhibe eder, Th2 antienflamatuvar sitokin (IL-10, IL-4, TGF- β) cevabını uyarır (Challis et al., 2009).

Androjen

Androjen hormonu, hamilelik boyunca fetal adrenal bezin korteksinden salınır. Androjen salımı, ACTH ve hCG tarafından uyarılır. Fetal androjen, östradiol ve östriol prekürsörü olarak umbilikal ve plasental dolaşıma katılırlar (Carsten and Lu 2007).

Glikokortikoidler

Kortizol kaynağını dolaşımdaki kolesterolden alır. Maternal plazma kortizol seviyesi hamilelik boyunca artar. Kortizol, fetal akciğer matürasyonunda önemli rol oynar. Ayrıca kortizol, plasental CRH ve PG salımını arttırarak doğumun aktivasyonunu sağlamaktadır (Carsten and Lu 2007).

2.2.4.3 Diğer Hormonlar

Oksitosin

Oksitosin hormonu peptid yapıda değildir. Posterior pitüitardan salınır. Doğum sırasında uterus kontraksiyonlarının oluşmasını sağlar. Özellikle term dönemde olmak üzere hamile bireye oksitosin enjeksiyonu doğumu uyarır, spontan doğum sırasında ise kontraksiyonların frekans ve şiddetini artırır. Oksitosin doğum sırasında kontraksiyonu sağlayan anahtar bir hormondur. Ayrıca oksitosin, doğum sırasında reseptörleri aracılığıyla enflamatuvar mediyatörleri düzenler. IL-1 β ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salımını artırır (Terzidou et al., 2006).

Relaksin

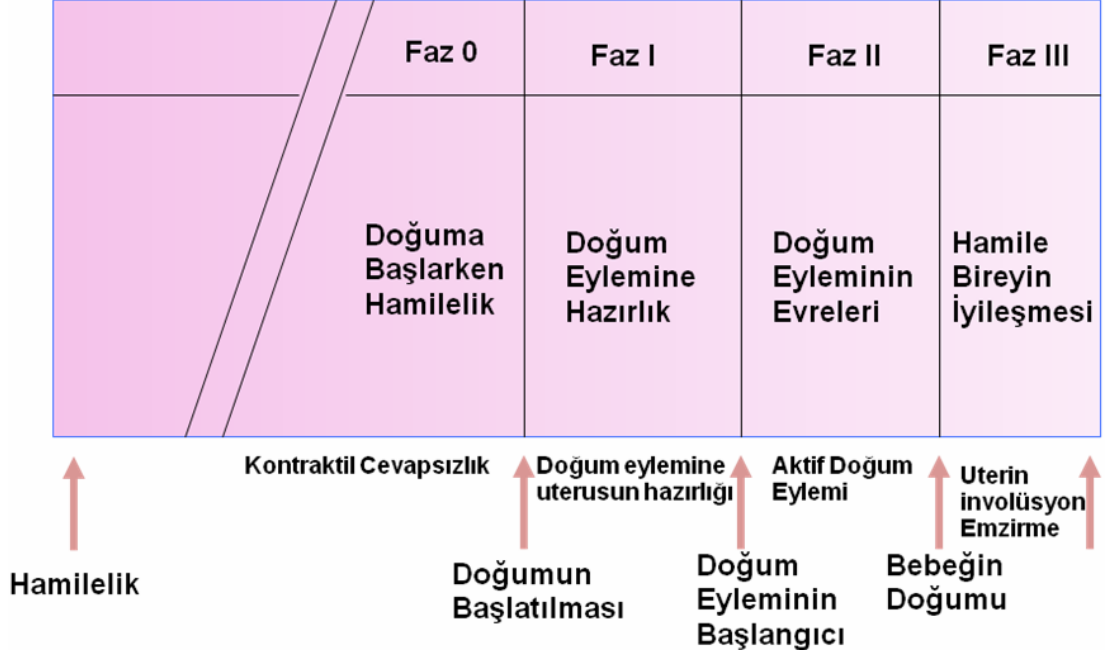
Relaksin en yoğun olarak ovaryumlardan salınan peptid özellikte bir hormondur. Maternal dolaşımında ilk 10 haftada en yüksek değere ulaşır daha sonraki haftalarda azalma gösterir. Temel fonksiyonu embriyonun implantasyonunu sağlamaktır. Relaksin hormonunun serviks relaksasyonunda herhangi bir etkinliği bulunmamasına karşın, hamilelik sırasında miyometriyum aktivitesinin inhibisyonunu sağladığı düşünülmektedir. Hamilelik sırasında relaksinin görevleri şöyle sıralanabilir (Cunningham et al., 2005):

- *Uterin büyüme ve gelişim
- *Miyometriyal kontraksiyon
- *Servikal açılma

Kollajenolitik bir hormon olan relaksin, MMP ve proenflamatuvar sitokin salımını artırır. Bu artış sonucunda hamilelik ED ile sonuçlanabilmektedir (Bryant-Greenwood et al., 2007).

2.2.5 Normal Doğum

Aktif Doğum eyleminin üç fazı vardır.



Cunningham et al. (2005)'dan modifiye edilmiştir.

Şekil 1: Doğumun Başlatılması ve Doğum Eyleminin Başlangıcı

Faz I; yeterli sıklıkta, yoğunlukta ve sürede olan uterus kontraksiyonları ile serviksin artan dilatasyonu ile karakterizedir. Serviks tam dilate olduğunda, yani fetüsün başının geçmesi için yeterli derecede genişlediğinde faz I sona erer.

Faz II; serviksin dilatasyonu tamamlandığında başlar ve fetüsün doğması ile sonlanır. Faz II fetüsün dışarı çıkma evresidir.

Faz III; fetüsün doğmasından hemen sonra başlar ve plasenta ile fetal membranların çıkışıyla biter. Faz III; plasentanın ayrılma ve atılma evresidir (Cunningham et al., 2005).

Memeli plasentası maternal ve fetal sistem arasında, respiratuvar gaz, besin ve atıkların değişimini sağlayan bir organdır. Bu transplasental geçiş, fetal büyüme ve gelişim için metabolik gereksinimleri sağlar. Transplasental değişimin oranı öncelikle, uterin (maternal-plasental) ve umbilikal (fetal-plasental) kan akımı oranına bağlıdır. Temel olarak; uterusun vasküler rezistansı ve uterin kan akımının azalması,

düşük, fetal gelişim geriliği ve fetal ölüm gibi hamilelik komplikasyonları ile ilişkilidir. Plasental kan akımı oranı da plasental vaskülarizasyon ve anjiogeneze bağlıdır. Ayrıca uterin kan akımındaki bozukluk, ED, preeklampsi ve intrauterin gelişim geriliği nedeniyle perinatal mortalite ve morbidite ile yüksek oranda ilişkilidir. Dolayısıyla sağlıklı fetal gelişim için vaskülogenez ve anjiogenezi sağlayan çeşitli faktörler önem kazanmaktadır. Endometriyum, desidua ve plasenta anjiogenik büyüme faktörleri açısından zengin birer kaynaktırlar. Genel olarak bFGF, VEGF ve PlGF anjiogenik sürecin başlamasında görevli büyüme faktörlerini oluştururlar. Tirozin kinaz reseptörleri (VEGFR-1, VEGFR-2) aracılığıyla maternal damarlardaki permeabilite artarak endotelial hücrelerin gelişimi ve invazyonu sağlanmış olur. Endotelial hücrelerin kemotaktik migrasyonu, damar lümenlerinin formasyonu ve yeni kapillerlerin oluşmasıyla anjiogenik süreç tamamlanır (Torry et al., 2004).

2.2.5.1 Hormonların Doğumdaki Rolü

Hamilelik boyunca fetal-maternal etkileşim devam eder. Gestasyonel sürecin miktarını ve doğumun başlama zamanını hormonal etkiler belirler. Hamilelik sırasında miyometriyum yüksek düzeyde progesteron ve östrojen etkisinde kalır. Doğum sırasında ise östrojen miktarı artarken, progesteron miktarında artış gözlenmez. Miyometriyumdaki progesteron hormon reseptörlerinin, progesteron miktarındaki değişikliklere yanıtıyla doğum gerçekleşir. Ayrıca progesteron; doğum sırasında artış gösteren ER α inhibisyonunu da gerçekleştirir (Cunningham et al., 2005).

Östrojen; fetal membranlar ve desidüadan PG biyosentezini artırır. Hamilelik süresince, fetal membran ve miyometriyumdaki artan siklooksijenaz (COX)-2 yolu aktivasyonu doğuma kadar devam eder. Östrojen, miyometriyumdaki oksitosin reseptörlerinin sentezini de aktive eder. Miyometriyumun oksitosin miktarına

duyarlılığı içerdiği oksitosin reseptör miktarına bağlıdır. Dolaşımdaki oksitosin artışı doğum başlayıncaya kadar gözlenmez (Carsten and Lu 2007).

Doğumun başlamasında, vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve nöropeptidler gibi moleküller etkindir. Bu moleküller, uterus kan akımının kontrolü ve miyometriyal düz kas hücrelerinin mekanik aktivitesini sağlarlar. Ayrıca fetal membranlarda lökotrienler ve trombosit aktive edici faktörlerin (PAF) sentezi artar. Bu moleküller PG'ler gibi uterus kontraksiyonunun artışı sağlarlar. PG ve PAF molekülleri fetal akciğerler tarafından da salınır. Ayrıca fetal kaynaklı olarak salınan kortizol, PG sentez ve salımını artırarak uterus kontraksiyonunu artırır (Carsten and Lu 2007).

2.3 SİTOKİNLER

2.3.1 Genel Özellikleri

Düşük molekül ağırlıklı çözünebilir özellikte polipeptidler olan sitokinler, immün, hematopoiezis ve enflamatuvar süreçte hücreler arası iletişimi sağlayan haberci moleküllerdir. Sitokinler, immün sistemin ve enflamasyonun farklı aşamalarında rol oynarlar. Konak cevabının şiddetini ve süresini belirlerler. Aynı zamanda, hücre büyümesi ve farklılaşmasında da etkindirler (Offenbacher et al., 1996). Sitokinlerin salımı ve etkileri, inhibitörler ve reseptörler ile düzenlenen kompleks olaylardır. Birçok sitokin üretildiği hücreyi uyarabilme özelliği taşıdığı için, kendisiyle birlikte diğer sitokinlerin yapımını da düzenleyebilir. Sitokinlerin etkinlikleri hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Makrofajlar ve T lenfositler sitokinlerin temel kaynağını oluştururlar, ancak endotelial hücreler, fibroblastlar ve bazı epitelyal hücreler tarafından da sentezlenirler. Mononükleer fagositler tarafından üretilen sitokinler "monokin", lenfositler tarafından üretilenler ise "lenfokin" olarak adlandırılabilirler. Enfeksiyöz ajana karşı başarılı bir immün

cevabın oluşabilmesi enflamatuvar hücrelerin etkinliğine bağlıdır (Gemmell et al., 1997).

İmmün sistemin hücreleri pluripotent kök hücreden köken alarak lenfoid ve myeloid olmak üzere iki yönde farklılaşır. Lenfoid yöne farklılaşan hücrelerden lenfositler gelişir. Myeloid yöne farklılaşan hücrelerden fagositler (monosit/makrofaj, nötrofil) ve diğer hücreler (trombosit, dendritik hücreler vb.) gelişir (Özbal 2000).

Lenfositler; T lenfositler, B lenfositler ve natural killer (NK) hücrelerdir. T lenfositler, kemik iliğinden köken alır ve timüste gelişirler. İmmün yanıtın düzenlenmesi, virüsle enfekte hücrelerin elimine edilmesi, makrofajlar ve NK gibi hücrelerin aktivitelerinin artırılması, antikor üretimi için B lenfositlerinin diferansiyasyonuna yardımcı olmak gibi görevleri vardır. B lenfositleri bakteriyel, fungal ve viral ekstraselüler antijenlerin eliminasyonunda görev alırlar. B lenfositleri antijene yüksek afinite gösteren spesifik reseptörleriyle antijeni tanıyarak bağlanırlar. Kemik iliğinden salınan B lenfositlerin yüzeyinde bulunan reseptörlerin bir kısmı sadece immünglobülin (Ig) M salımı gerçekleştirir. B lenfositleri antijen ile karşılaştıktan sonra Ig G, Ig E ve Ig A antikorlarının ve izotiplerinin üretimi için plazma hücrelerine ve T lenfositlerinin yardımı ile hafıza B lenfositlerine farklılaşırlar. Hafıza B lenfositleri, ikincil olarak antijen ile karşılaşmalarında plazma hücrelerine göre daha fazla miktarda ve uygun antikor üretimini gerçekleştirirler. NK hücreleri ise çeşitli tümör ve viral olarak enfekte hücreleri tanıyarak elimine ederler. Yüzeylerindeki reseptörler aracılığıyla major histocompatibility complex (MHC) sınıf I molekülü ile sunulan antijenleri ve çeşitli yüzey glikoproteinlerini tanırlar (Özbal 2000).

T lenfositlerin yüzeyinde immunoglobulin bulunmaz. Bunun yerine antijenleri özgül olarak tanıyan T hücre reseptörü (TCR) yer alır. T lenfositler sadece işlenmiş ve antijen sunan hücreler tarafından MHC aracılığıyla sunulan antijenleri tanırlar (Özbal 2000).

CD4 yüzey markerı taşıyan T lenfositleri (Th lenfositleri):

- * Antijeni MHC Sınıf II molekülleri ile sunulduğunda tanırlar.
- * Uyarım sonucunda hücreler proliferer olur ve sitokin salımı gerçekleşir.

- * Çeşitli sitokinlerle immün cevapları arttırırlar.
- * MHC Sınıf II ile sunulan antijenler, dış ortamdan endositoz ile alınır.

Bu lenfositler monosit-makrofaj ve diğer bazı hücrelerin sayıca ve aktivite olarak güçlenmelerini sağlarlar.

CD8 markeri taşıyan T lenfositleri (Sitotoksik T lenfositleri):

- * Antijeni MHC sınıf I molekülleri ile birlikte tanır.
- * MHC I ile sunulan antijenler viral proteinler gibi hücre içinden kaynaklanır.
- * Antijeni sunan hücreyi öldürürler.

Supressor T lenfositler ise sitotoksik ve Th lenfosit etkinliğini baskılayarak immün cevabın dengede kalmasını sağlarlar (Özbal 2000).

Hücrel immun cevap, makrofajların aktivasyonu ile CD4 ve CD8 T lenfositlerin aktivasyonunu içerir. Hümorale immunite ise antikor üretimi ile karakterizedir. Farklı sitokin salımlarına göre CD4 Th hücreleri, Th1 ve Th2 olarak alt gruplara ayrılırlar. Th1 hücreleri, IL-2, IFN- γ ve TNF- β ; Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 üretiminden sorumludurlar. Ayrıca her iki hücre tipi de IL-3, TNF- α ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) sitokinlerini de üretirler. Th1 sitokinleri hücrel enflamatuvar reaksiyondan sorumludurlar, makrofajların intrasellüler ve ekstrasellüler patojenleri eliminasyonunu ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarını düzenlerler. Th2 sitokinleri ise güçlü antikor cevabı ve alerjik reaksiyonlarla ilişkilidirler. Mast hücreleri, eozinofillerin uyarımı ve Ig E üretiminden sorumludurlar. Enfeksiyona karşı gelişen immun cevap Th1 ve Th2 sitokinleri arasındaki denge ile düzenlenir (Gemmell et al., 1997).

Kısa sürede ve çok düşük konsantrasyonlarda üretilen sitokinler, dokuda lokal olarak etki gösterirler. Uyarımın uzun süre devam etmesiyle, sitokin reseptörleri yetersiz kalır ve sitokinler dolaşıma geçebilir (Offenbacher et al., 1996). Sitokinlerin genel özellikleri şöyle sıralanabilir:

- Düşük konsantrasyonlarda üretilirler ve sınırlı etkiye sahiptirler.
- Sıklıkla pleiotropik etkiye sahiptirler.

- Diğer sitokinlerin sentez ve aktivitesini de etkilerler.
- Aktiviteleri lokal veya sistemik olabilir.
- Polipeptid hormonlar gibi hedef hücre yüzeyindeki spesifik membran reseptörlerine bağlanarak aktivite gösterirler.
- Çeşitli antijenler tarafından düzenlenen spesifik sitokin reseptörlerinin ekspresyonu, sitokine karşı hücre cevabının gelişimini sağlar.
- Birçok sitokin hedef hücredeki gen ekspresyonunda değişikliğe neden olarak hücrelere yeni fonksiyonlar kazandırabilir (Page and Kornman 1997).

Sitokinler fonksiyonlarına göre; hücrel immüneyi düzenleyenler, hümorale immüneyi düzenleyenler ve hematopoiezisi uyarılar olarak üç gruba ayrılır (Abbas et al., 2000).

Hücrel immüneyi düzenleyen sitokinler, sıklıkla enfeksiyöz ajana karşı mononükleer fagositlerden üretilirler. LPS gibi bakteriyel ve çift sarmallı RNA gibi viral uyarılara karşı salınırlar. Ayrıca aynı sitokinler antijen tarafından uyarılmış T lenfositlerin aktive ettiği makrofajlardan da salınırlar. Bu grupta bulunan sitokinler mikroorganizmalara karşı erken enflamatuvar cevaptan ve bu cevabın kontrolünden sorumludurlar (Abbas et al., 2000).

Hümorale immüneyi düzenleyen sitokinler, sıklıkla yabancı antijenleri spesifik tanımayaya yönelik olarak T lenfositlerden üretilirler. T lenfosit sitokinlerinin çoğunun temel görevi özellikle gelişim ve diferansiyasyonun düzenlenmesi olduğu için T lenfositlere bağlı immün cevap aktivasyonunda önemlidirler. Hümorale immüneye diğer T lenfosit kaynaklı sitokinler ise; mononükleer fagositler, nötrofiller, eozinofiller gibi özelleşmiş hücreleri aktive ederek antijen eliminasyonunu sağlarlar (Abbas et al., 2000).

Hematopoiezisi uyarılar sitokinler, kemik iliği stromal hücreler, lenfositler ve diğer hücreler tarafından üretilirler. İmmatür lenfositlerin gelişimini ve diferansiyasyonunu uyarırlar (Abbas et al., 2000).

Genel olarak, hücrel ve hümorale immüneyedeki sitokinler farklı hücreler tarafından üretilerek farklı hedef hücreleri etkilerler. Ancak bu ayırım kesin

olmamakla birlikte uyaranlara ve reaksiyonlara bağı olarak değişkenlik gösterir (Abbas et al., 2000).

TNF: Özellikle Gram (-) bakterilere ve diğer mikroorganizmalara karşı akut enflamatuvar cevabın temel düzenleyicisidir. Alfa ve β olmak üzere iki alt grubu bulunur. Major kaynağı, aktive mononükleer fagositler olmasına rağmen antijen ile uyarılmış T lenfositleri, NK hücreleri ve mast hücreleri tarafından da salınır. En fazla Gram (-) bakteriyel ürün olan LPS uyarımıyla üretimi artar. T lenfositleri ve NK hücreleri tarafından üretilen IFN- γ , LPS ile uyarılmış makrofajlardan TNF sentezini artırır. Temel fizyolojik fonksiyonu, nötrofil ve monositlerin enfeksiyon alanına migrasyonunu sağlamaktır. Ayrıca vasküler endotelial hücreler ve lökositlerin çeşitli aktivitelerini düzenler. Vasküler endotelial hücrelerinin yüzeyinde bulunan adezyon molekülleri olarak adlandırılan yüzey reseptörlerinin ekspresyonunu sağlarlar. Adezyon molekülleri, enfeksiyon alanına öncelikle nötrofillerin, daha sonra monosit ve lenfositlerin migrasyonundan sorumludurlar. TNF, endotelial hücrelerden ve makrofajlardan lökosit kemotaksisini indükleyen ve kemokin adı verilen sitokinlerin salınımını uyarır. Mononükleer fagositlerin IL-1 salımı da benzer aktivite gösterir (Abbas et al., 2000).

Şiddetli enfeksiyonlarda yüksek düzeyde TNF salımı çeşitli klinik ve patolojik düzensizliklere neden olur. Yüksek düzeyde TNF'nin üretimi ve dolaşıma girişiyle ayrı organ sistemlerinde endokrin hormonlara benzer bir etkisi söz konusudur. TNF, IL-1 ve IL-6, hepatositler üzerine etki ettiğinde serum amiloid A protein ve fibrinojen gibi moleküllerin sentezinin artışına neden olarak akut faz cevabını uyarır. Ayrıca TNF'nin uzun süre üretimi kas ve yağ hücrelerinde apoptozis ile karakterize kaşeksiye, kas kontraksiyonunun azalmasına, intravasküler trombozise ve karaciğeri de etkileyerek kan glikozunda düzensizliğe neden olur (Badger et al., 1992).

IL-1: TNF'ye benzer olarak enfeksiyon ve diğer enflamatuvar uyaranlara karşı doku cevabını düzenler. Major hücre sel kaynağı, LPS gibi endotoksinler ve TNF gibi diğer sitokinler tarafından uyarılmış aktive mononükleer fagositlerdir. Ayrıca nötrofiller, epitelyal hücreler ve monositler tarafından da üretilirler. Alfa ve β olmak üzere %30 homolog özellik gösteren iki alt grubu bulunur. Düşük konsantrasyonda lokal enflamasyonu düzenler. Endotelial hücrelerin yüzey moleküllerinin

ekspresyonu ile lökosit adezyonunu arttırır. Yüksek konsantrasyonda ise; dolaşıma girerek endokrin etki gösterir ve akut faz reaksiyonunu uyarır (Gemmell et al., 1997).

IL-1' in farklı genlerle kodlanan, IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki alt grubu tanımlanmıştır. Bu iki molekülün proenflamatuvar, katabolik ve diğer biyolojik aktiviteleri benzemekle birlikte, IL-1 β daha fazla etkindir. IL-1 β , IL-1 α ' ya göre 10-50 kat daha fazla üretilmektedir. Lenfositlerin yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak etkinliklerini gösterirler. IL-1 için tanımlanan iki reseptörden IL-1RI, sinyal iletiminden sorumludur. IL-1RII plazmada IL-1' e bağlanarak antagonist rol oynar. IL-1 reseptörlerinin sinyal iletimi ve biyolojik aktiviteleri, IL-1 ailesinde yer alan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) tarafından kontrol edilmektedir. Antienflamatuvar sitokinler olan IL-10, IL-4 ve transforming büyüme faktörü (TGF)- β ' nın IL-1 üzerinde inhibitör etkileri tespit edilmiştir (Austgulen et al., 1994).

Kemokinler: Endotelyal hücreler, epitelyal hücreler ve fibroblastlar tarafından salınan, lökosit migrasyonunu düzenleyen polipeptid moleküllerdir. Özellikle IL-8 enflematuvar hücrelerin enfeksiyon alanına migrasyonunu sağlayan güçlü bir kemokindir. Kemokinler, deneysel çalışmalarda patolojik anjiogenez ve fetal gelişim defektlerine neden olduğu gözlenmiştir. IL-12 intrasellüler mikroorganizmalara karşı gelişen erken doğal immüneyi düzenleyen bir kemokindir. Temel olarak aktive mononükleer fagositler ve dendritik hücreler tarafından üretilir. NK hücrelerinden ve T lenfositlerden IFN- γ salımını uyarır. Ayrıca sitotoksik T lenfositlerin ve NK hücrelerinin sitolitik fonksiyonlarının artmasını sağlar. Diğer bir kemokin olan IL-10, aktive makrofajların potansiyel bir inhibitörüdür. Aktive makrofajlardan IL-12 ve TNF salımını inhibe eder. T hücre aktivasyonunu inhibe eder, B hücre proliferasyonunu arttırır (Gemmell et al., 1997, Gemmell and Seymour 2004).

IL-6: Aktive mononükleer fagositler, vasküler endotelyal hücreler ve fibroblastlar gibi hücreler tarafından üretilir. Akut faz proteinlerinin sentezini uyararak sistemik enflamasyonun etkisini arttırır. B lenfositlerinin matürasyonunu, dolayısıyla Ig üretmelerini sağlar (Aris et al., 2008).

IL-15: Viral enfeksiyonlara karşı mononükleer fagositlerden salınır. NK hücrelerinin ve CD8 T lenfositlerinin oluşumlarını uyarır (Chaouat et al., 2004).

IL-18: LPS gibi mikrobiyal ürünlerin uyarımıyla salınır, NK hücrelerinden IFN- γ salımını sağlar ve IL-12 ile sinerjistik etki gösterir. Hümmoral immünitenin aktivasyon fazında, antijen sunumundan sonra lenfositlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu çeşitli sitokinler düzenler (Delaleu and Bickel 2004).

IL-2: Antijen ile uyarılmış T lenfositleri için bir büyüme faktörüdür. Özellikle CD4 T hücreleri ve daha az olarak da CD8 T lenfositleri tarafından üretilir. NK hücrelerin gelişimini ve sitolitik fonksiyonlarını artırır. İnterlökin-2, B lenfositlerinin bir büyüme faktörüdür ve antikor sentezi için bir uyarandır (Bennett et al., 1999).

IL-4: CD4 T lenfositleri, aktive mast hücreleri ve bazofillerden salınır. B lenfositlerinden Ig E, Ig G salımını ve CD4 Th lenfositlerinin proliferasyonunu sağlar. IL-2 aktivitesini inhibe ederek NK hücrelerinin oluşumunu engeller. İnterferon- γ ' nın salımını artırarak makrofaj aktivitesini sağlar (Fujihashi et al., 1993b).

IL-5: Th2 hücreleri ve aktive mast hücreleri tarafından salınır. Eozinofillerin gelişimini, diferansiyasyonunu ve B lenfositlerinin proliferasyonunu, Ig A üretimini uyarır (Fujihashi et al., 1993a).

IFN- γ : NK, CD₄ Th1, CD₈ T hücreleri, endotelial hücreler, mast hücreleri ve fibroblastlar tarafından salınır. T lenfositleri ve NK hücrelerinin fagositöz aktivitesini uyarır. CD4 Th lenfositlerin diferansiyasyonunu sağlar, Th2 proliferasyonunu inhibe eder. B lenfositlerinin matürasyonu ve Ig salımı üzerinde de etkilidir. Özellikle Ig G salımını sağlar. Ayrıca nötrofilleri aktive eder ve NK hücrelerin sitolitik aktivitesini uyarır. IL-4' ün aktivitesini inhibe eder (Bennett et al., 1999).

TGF- β : Prekürsör olarak sentezlenen proteolitik ayrılma sırasında aktive olan bir proteindir. Antijenle uyarılmış T lenfositleri, LPS ile aktive olmuş mononükleer fagositler ve bazı hücre tipleri tarafından salınır. T lenfositlerin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve makrofajların aktivasyonunu inhibe eder. PMNL ve endotelial hücrelerden salınan proenflamatuvar sitokinlerin etkinliğini engeller. B lenfositlerinden Ig A üretimini uyarır. Ayrıca kollajen gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin, matriks metalloproteinaz gibi matriksi modifiye eden enzimlerin, integrin gibi hücresele reseptörlerin sentezlenmeleri sağlar (Bennett et al., 1999).

Lenfotoksinler: Makrofaj kaynaklı TNF ile yapısal olarak %30 oranında benzerlik gösterirler. TNF reseptörlerine bağlanarak etkinlik gösterirler. Akut enflamatuvar cevapta, endotelial hücreler ve nötrofillerin aktivasyonunu sağlarlar. Özellikle antijenle uyarılmış T lenfositleri tarafından ve daha az olarak da LPS ile aktive olmuş mononükleer fagositler tarafından salınır. Dolaşımında izole edilemediğinden lokal etkili bir sitokindir (Page, 1991).

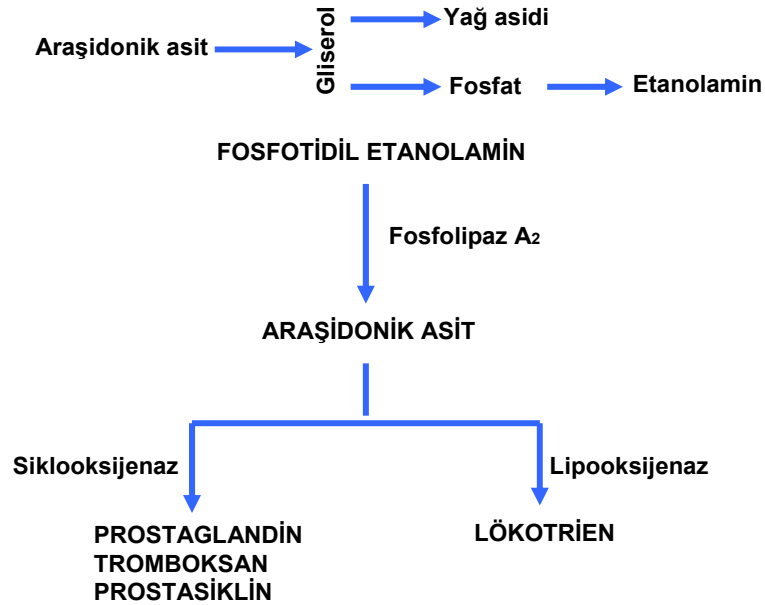
IL-13: Monosit ve B lenfosit fonksiyonlarının temel düzenleyicisidir. CD4 ve CD8 T hücreleri ve bazı epitelyal hücreler tarafından üretilen bir sitokindir. İnterlökin-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α sentezinin inhibisyonunu ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) sentezinin artışına neden olur. IL-4 ve IL-10 sitokinlerine benzer olarak antiinflamatuvar etki gösterir. İnterlökin-12 üretimini inhibe ederek Th2 cevabının gelişmesini sağlar, Ig G4 ve Ig E sentezini artırır (Zourbas et al., 2001).

IL-10: İmmün ve enflamatuvar cevabın baskılanmasında en önemli role sahip bir sitokinlerden biridir. Th0, Th1 ve Th2 olmak üzere T lenfosit alt gruplarından, B lenfositlerinden, monosit ve makrofajlardan aktivasyon sonrasında salınır. IL-10, Th1 ve Th2 hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin üretimlerini inhibe eder. Ayrıca makrofajlar aracılığıyla patojenin yıkımını sağlayan IFN- γ üretimini de engeller. B lenfositlerinin gelişim ve diferansiyasyonunda etkindir. Monosit kaynaklı proenflamatuvar sitokinler olan IL-1 α , IL-6 ve IL-8' in inhibisyonu ve IL-1ra'nın üretimini artmasını sağlar (Goodwin et al., 1998).

IL-12: Temel olarak NK hücrelerinin ve sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu sağlayan, monositler/makrofajlar, dendritik hücreler, PMNL, keratinositler, Langerhans hücreleri ve B lenfositlerinden üretilen bir sitokindir. NK hücreleri ve T lenfositleri üzerinde pleiotropik etkisi vardır. Bu etki, NK hücrelerinin ve T lenfositlerin öncelikle sitotoksik aktivitelerini daha sonra da proliferasyonlarını arttırarak gerçekleştirir (Tsai et al., 2005).

Sitokin cevabı birçok hastalığın immünopatolojisinde önem taşımaktadır. Sitokin salımının yetersizliği ve/veya düzensizliği hastalığın ilerleyişine ve doku yıkımına neden olabilir. Patojenlere karşı oluşacak immün cevabın niteliği enfeksiyöz hastalıkların patogenezinin anlaşılması için önemlidir (Gemmell et al., 1997).

Sitokinler etkinliklerini çeşitli reseptörlere bağlanarak gösterirler. Böylece ikincil bir cevap gelişir. Bu ikincil cevabın bir grubu membran fosfolipitlerinin hidrolizinden kaynaklanır. Membran fosfolipitlerinin fosfolipaz A₂ enzimiyle hidrolizi sonucu araşidonik asit oluşur. Araşidonik asitin yıkımı, lipoksijenaz ve COX olmak üzere iki yol ile gerçekleşir (Coonrod et al. 2008). Lipooksijenaz yolu ile yıkımda lökotrienler, COX yolu ile yıkımda ise prostanoidler (PG'ler ve prostasiklinler) ve tromboksanlar açığa çıkar. COX yolunun, COX-1 ve COX-2, son yıllarda COX-3 olmak üzere üç tipi izole edilmiştir (Carsten and Lu 2007).



Carsten and Lu (2007) 'dan modifiye edilmiştir.

Şekil 2: Prostaglandin ve Lökotrien Biyosentezi

PG: PG'ler D, E, F, G, H ve I en önemlileri olmak üzere 10 alt sınıf içerirler. PG'lerin geniş bir proenflamatuvar etkinliği vardır. Vazodilatasyonu ve kapiller permeabiliteyi arttırmırlar. Özellikle TNF ve IL-1, araşidonik asit metabolizmasını aktive ederek PGE₂ üretimini sağlarlar. Proenflamatuvar sitokinlerin COX-2 yolunu

aktive etmesinden dolayı, bu yolun inhibisyonuna yönelik olarak antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmaktadır (Gemmell et al., 1997).

2.3.2 Periodontal Hastalıkta Sitokinler

Periodontal hastalık, dental plaktaki bakteriler ve immün sistem arasındaki etkileşime bağlı olarak gelişen patolojik bir hastalıktır. Histolojik araştırmalarda, periodontal lezyonların çeşitli lenfosit ve makrofajlar içerdiği tespit edilmiştir. Kronik periodontitisli, periodontal sağlıklı ve gingivitisli bireylerden alınan doku örneklerinde, kronik periodontitisli bireylerde CD4/CD8 oranının azaldığı ve buna bağlı olarak hücresel cevabın baskılandığı savunulmuştur (Gemmell and Seymour 2004).

Periodontal hastalığın varlığı ve şiddeti, bireyler arasında ve aynı bireydeki yüzeyler arasında değişkenlik gösterir. Bu değişkenlik ise çeşitli sitokinler tarafından düzenlenir. Sitokinlerin tespitinin özellikle periodontal hastalığın tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Sitokinler, farklı hücreler tarafından salınırlar ve periodontal hastalıkta bakteriyel patojene karşı immün cevabın tipini belirlerler. T lenfositleri ve makrofajlar sitokinlerin temel kaynağını oluşturan hücrelerdir. İnterlökin-2 gibi bazı sitokinler T lenfositler gibi sınırlı bir hücre grubundan salınırken, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler ise birçok hücre grubundan salınırlar. Sitokinler salındığı hücreyi etkiledikleri gibi hücre yüzeyindeki reseptörleri de düzenlerler. Ayrıca hücre fonksiyonlarının etkisini arttırabildikleri gibi, hücreler arasında sinerjistik ve antagonistik etki de gösterirler. Periodontal enfeksiyona karşı immün cevap Th1 ve Th2 sitokinleri arasındaki denge ile düzenlenir. IFN- γ ve IL-2 gibi Th1 sitokinleri proenflamatuvar; IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 gibi Th2 sitokinleri ise antiinflamatuvar özellik gösterir. Ayrıca Th2 sitokinleri B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşerek antikor üretmelerini sağlarlar (Gemmell et al., 1997).

Bakteriyel akümülyasyon ile birlikte makrofajlar, patojene yönelik olarak antijen-spesifik immün cevabın başlatılması için sitokinler aracılığıyla yüzey reseptörlerini etkilerler. Temel olarak makrofajlar LPS' lere karşı IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, MCP-1, MIP, MMP ve PGE₂ gibi mediyatörler üretirler. Özellikle monositlerden salınan IL-1 β , TNF- α ve PGE₂ periodontitis patogeneğinde önemli sitokinlerdir. Makrofajlar periodontal dokulardaki lokal etkinliklerini üç yoldan gösterirler. İlk olarak, enflamasyon alanına monosit ve lenfositlerin migrasyonu için gerekli kemokinleri üretirler. İkinci olarak, LPS gibi bakteriyel ürünler tarafından uyarılıp bölgenin kollajen yıkımını sağlamak için PGE₂, MMP ve çeşitli sitokinler üretirler. Gingival makrofajlar, ekstrasellüler matriks yıkımı sürecinin belirlenmesinde önemli olan MMP ve TIMP'leri üretirler. Ayrıca deneysel araştırmalarda, LPS ile uyarılan makrofajların IL-1 β üretimiyle PDL ve gingival fibroblastlardan kollajenaz salımını uyardığı ve kollajen sentezini azalttığı gözlenmiştir. PGE₂'nin ise gingival fibroblastlardan kollajen sentezini azalttığı gözlenmiştir. Üçüncü olarak ise, makrofajlar, antijen-spesifik CD4 T lenfositlerinin aktivasyonu ile T lenfositlerinin sitokin üretebilmeleri için farklılaşmalarını sağlarlar. Ayrıca T lenfositleri B lenfositlerinin antikor üretebilen plazma hücrelerine farklılaşmalarına yardımcı olur. Monosit/makrofajlar, periodontal hastalığın başlaması ve şiddetinin artmasında düzenleyici hücrelerdir. Enflamasyon durumunda çeşitli mediyatörler üreterek bölgeye lökosit infiltrasyonunu ve kompleman aktivasyonunu sağlarlar. Bu mediyatörlerden özellikle IL-1, monosit ve PMNL'lerden kompleman ve Fc reseptörlerinin aktivasyonunu sağlar ve osteoklastik aktiviteyi artırır. PMNL, fibroblast ve makrofajlardan MMP ve PG salımını artırır. Ayrıca IL-6 ile birlikte akut faz proteinlerinin üretimini artırır (Kornman et al., 1997, Mathur et al., 1997).

Antijene non-spesifik mekanizma ile bağlanan makrofajlar ve dendritik hücreler daha sonra B lenfositlerin antikor üretimi için diferansiyasyonunu sağlayan T lenfositleri aktive ederler (Ebersole et al., 1993). Periodontal hastalıkta özellikle Th1 cevabı belirgindir. Enflame dişeti dokularında Th1 sitokinleri olan IFN- γ ve IL-2 sitokinleri izole edilmiş, ancak Th2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-5' e rastlanmamıştır (Ebersole and Taubman, 1994). Diğer bir araştırmada periodontitis hastalarında DOS PGE₂, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ ve IL-2 düzeyinin yüksek, IL-4, IL-6 düzeylerinin ise

düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca periodontal sağlıklı ve periodontitisli bireylerden alınan kültüre edilmiş monositlerden LPS uyarımına bağlı olarak PGE₂, IL-1 β , TNF- α salımının arttığı belirlenmiştir (Salvi et al., 1998). Deneysel olarak oluşturulan *P. gingivalis* enfeksiyonunun ise CD4 hücre cevabıyla ilişkili olarak alveol kemik kaybına neden olduğu ve alveol kemik kaybının şiddetinin ise IFN- γ ve IL-6 ile direkt ilişkili olduğu gözlenmiştir (Baker et al., 1999).

Çeşitli araştırmacılar, periodontal hastalık varlığında Th1 cevabının azalıp Th2 cevabının daha belirgin olduğunu rapor etmişlerdir. IL-2 düzeyi, periodontitisli alandan alınan DOS örneklerinde sağlıklı alana göre daha düşük olarak tespit edilmiştir (Dennison and Van Dyke 1997). Fujihashi et al. (1993a), kronik periodontitisli hastalardan izole edilen dişeti mononükleer hücrelerden IL-4 ve IL-5 üretildiğini ancak IL-2 üretilmediğini tespit etmişlerdir. Ek olarak, periferik kan hücrelerinin mitojenik uyarımı sonucunda IFN- γ ve IL-2 üretiminin de azaldığı gözlenmiştir. Diğer bir araştırmada ise periodontitis varlığında gingivitise göre IL-4 ve IL-5 salımının daha yoğun olduğu rapor edilmiştir. Bu da periodontal hastalığın şiddetinin yoğun olduğu durumlarda Th2 cevabının daha baskın olmasıyla ilişkilendirilmiştir (Seymour et al., 2007).

Fujihashi et al. (1996), periodontal hastalıklı alandan izole ettiği T lenfositlerinden IFN- γ , IL-6 ve IL-13 salımının gerçekleştiğini belirlemişler, ancak IL-2, IL-4 ve IL-5 sitokinlerini tespit etmemişlerdir. Sitokinlerin salımının Th1 ve Th2 hücre profillerine bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini belirtmişlerdir. Th1 ve Th2 arasındaki immün patolojik olayların düzenlenmesinde regülatör T hücreleri rol oynar. Periodontal hastalıkta Th1 sitokinleri daha çok yıkıma neden olurken, Th2 sitokinleri ise koruyucu özelliktedir. Periodontal hastalığın oluşumu ve şiddetini IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler ile birlikte IL-4 ve IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinler de belirler (Dennison and Van Dyke 1997).

IL-1: Keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerin proliferasyonunu ve fibroblastlardan Tip I kollajen, hyaluronat, fibronektin ve PGE₂ sentezini arttırdığı için periodontal dokuların homeostazisi için önemli bir sitokindir. Üretiminin artmasıyla kemik rezorpsiyonu, plazminojen aktivatör üretimi ve PG sentezi artar (Noguchi et al., 1999). İnterlökin-1 β , IL-13 ve TNF- α 'nın salımını arttırarak kemik rezorpsiyonunu uyarır, formasyonunu ise inhibe eder. İnterlökin-1 periodontitis

patolojisinde MMP üretimi üzerine de etkilidir. Çinko bağlı enzimler olan MMP' ler çeşitli LPS ve sitokinlerin uyarımıyla makrofajlar, fibroblastlar ve keratinositlerden salınırlar (Kornman et al., 1997). Ekstraselüler matriks komponentlerinin yıkımından sorumludurlar. Salımları IL-1, TGF- α ve EGF uyarımıyla artarken, TGF- β ve IFN- γ ile azalır. Aktiviteleri makrofajlardan salınan TIMP' ler aracılığıyla baskılanır (Gemmell et al., 1997, Reynolds and Meikle 1997, Kornman et al., 1997, Delaleu and Bickel, 2004). Wassenaar et al. (1999), IL-1 β ve TNF- α ' nın gingival fibroblastlardan MMP-1 ve MMP-3 salımını uyardıklarını tespit etmişlerdir. Ayrıca TNF- α ' nın gingival fibroblastlardan MMP-3, MMP-8 ve MMP-9; IL-1 β ve TNF- α ' nın ise osteoblastlardan MMP-13 sentezini uyardıkları gözlenmiştir (Beklen et al., 2007). Deneysel periodontitis oluşturularak sitokinlerin MMP ve TIMP salımı üzerine etkisi değerlendirilmiş, IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ düzeylerinin MMP-1, MMP-2 ve MMP-9; IL-4 ve IL-10 düzeylerinin ise TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve osteoprotegerin ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca oral PMNL'lerin periodontal hastalıkta önemli bir IL-1 β ve keratinositlerin ise IL-1 α kaynağı oldukları tespit edilmiştir (Garlet et al., 2004). Periodontal yıkımın olduğu alanlardan alınan DOS örneklerinin yüksek düzeyde IL-1 β ve TNF- α içerdiği belirlenmiştir. DOS'ta IL-1 β düzeyleri, sağlıklı periimplanter, periimplantitisli ve perimukositisli dokularda değerlendirilmiş, özellikle periimplantitis varlığında IL-1 β düzeylerinin belirgin düzeyde yükseldiği gözlenmiştir. Ayrıca IL-1 β düzeyinin periimplantitis tanısının ve şiddetinin belirlenmesi için önemli bir diyagnostik kriter oluşturabileceği savunulmuştur (Murata et al., 2002).

TNF- α : IL-1 ile birlikte, periodontal hastalıkta doku yıkımının başlamasında ve kemik yıkımının oluşumunda temel düzenleyici sitokindir. Gingival fibroblastlardan kollajenaz enziminin salımını uyardıkları ve özellikle tip I kollajen yıkımını düzenledikleri gözlenmiştir. Ayrıca sinerjistik etki göstererek kemik rezorpsiyonunu ve bağ doku yıkımını uyardıkları belirlenmiştir (Beklen et al., 2007). Tümör nekroz faktör- α ve IL-6' nın, osteoklastik proliferasyon ve diferansiyasyon üzerine etki ederek periodontitis oluşumunu ve şiddetini arttırdığı tespit edilmiştir (Shapira et al., 1994). Dişeti oluğu sıvısı TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin kronik periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı ve gingivitisli bireylere göre daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir (Gemmell and Seymour 2004). Suchett-Kaye et al. (1998),

şiddetli periodontal hastalık varlığında gingival keratinositlerden proenflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve IL-8 üretiminin PMNL'lerin sulkusa geçişini sağlayan adezyon molekülerinin salımını arttırdığını tespit etmişlerdir. Literatürde perimplantitis varlığında DOS' ta TNF- α , IL-4, IL-10, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) ve osteoprotegerin düzeyleri değerlendirilmiştir. Özellikle periimplantitis tedavisi sonrası TNF- α ve osteoprotegerin/ RANKL düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir (Duarte et al., 2009).

IL-6: İmmün cevapta ve enflamatuvar reaksiyonlarda pleiotropik özellik gösteren IL-6, periodontal dokuda monositler, fibroblastlar, endotel hücreler ve LPS ve IL-1 gibi çeşitli uyarılar ile makrofajlar, T ve B lenfositleri tarafından üretilirler. IL-6'nın, enflame gingival dokularda sağlıklı dokulara göre daha yüksek düzeyde salındığı rapor edilmiştir. Temel fonksiyonu B lenfositlerin plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlamak olan IL-6, serumda Ig G1' in 200-400 kat artışını sağlamıştır (Gemmell et al., 1997). Fujihashi et al. (1993a), B hücrelerinin/plazma hücrelerinin periodontitis lezyonunda artışını IL-6 salımının artışına bağlı olduğunu savunmuştur. Ayrıca IL-6 kemik metabolizmasında lokal olarak düzenleyici bir rol oynar. Özellikle östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik yıkımına neden olan önemli bir sitokindir. Deneysel olarak osteoklast formasyonunu uyardığı ve osteoklastik kemik rezorpsiyonuna neden olduğu gözlenmiştir (Johnson et al., 1997). Ayrıca IL-6'nın periodontitis şiddetinin yüksek olduğu alanlarda alveol kemik rezorpsiyonunu düzenleyen temel bir sitokin olduğu da belirtilmiştir. (Lapp et al., 1995).

IL-8: Özellikle lökositler için güçlü bir kemoatraktan moleküldür. Monositler, fibroblastlar, lenfositler ve endotel hücreler gibi çeşitli hücrelerden salınırlar. Temel hedef hücreleri nötrofillerdir. İnterlökin-8, proenflamatuvar ve kemotaktik özelliğinden dolayı periodontitis patogeneğinde önemli rol oynar. Enflame dişeti dokusunda epitel hücreler, makrofajlar ve fibroblastlardan salındığı gözlenmiştir (McGee et al., 1998). İnterlökin-8, nötrofillerin enflamasyon alanına migrasyonunu sağlar ve bölgenin savunmasına katkıda bulunur. Ancak salımının artışı bölgede lokal doku yıkımına neden olur. Polimorfonükleer monositler, hem kendilerinden hem de monositlerden IL-8 sentezinin inhibisyonuna yönelik olarak IL-1ra salımı yaparlar. Böylece enflamasyon alanındaki nötrofiller, monositler ve T lenfositleri

gibi hücre gruplarının aktivitelerini düzenlerler (Gemmell et al., 1997). DOS IL-8 düzeyleri, kronik periodontitisli, gingivitisli ve periodontal sağlıklı bireylerde dental plak bakterilerinin birikimine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Periodontitisli bireylerde sulkular epitel hücrelerinin IL-8 salımına bağlı olarak MMP-8 ve MMP-9 sentezinin arttığı belirtilmiştir. Monosit kemoatraktan protein-1 ise monositler için potansiyel bir kemotaktik proteindir ve enflame dişeti hücrelerinden yoğun olarak salınır. İnterlökin-8 ve MCP-1 salımı, nötrofil ve makrofaj akümüasyonu gingivitisten periodontitise doğru değişiklik gösterir (Lee et al., 2003).

TGF-β: Aktive T lenfositlerinden yoğun olarak üretilir. Monositler için güçlü bir kemoatraktandır. Ayrıca monositlerin aktivasyonlarını da baskılayıcı özelliğe sahiptir. B lenfositlerinden Ig A ve Ig G üretimini uyarırlar. Makrofajlardan da üretilen TGF-β, fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler için mitojenik özellik gösterir (Page 1991, Kornman et al., 1997).

IL-1ra: Monositler, PMNL'ler ve keratinositler tarafından üretilen ve IL-1' e diğer hücreleri aktive etmesini engelleyecek şekilde bağlanan bir sitokindir (Taylor et al., 2004). Kronik periodontitisli bireylerde DOS IL-1ra düzeyinde artış tespit edilmiştir (Rawlinson et al., 2000). Deneysel olarak *A. actinomycetemcomitans* endotoksini (LPS) uyarımına karşı IL-1ra üretiminin arttığı ve periodontitis gelişiminde önemli bir mediyatör olabileceği belirtilmiştir (Schytte Blix et al., 1999).

IL-10: İmmün ve enflamatuvar cevabın baskılanmasında temel role sahip antiinflamatuvar bir sitokindir. Aktive CD8 T hücreleri, B hücreleri ve LPS ile aktive olmuş monositlerden üretilir. İnterlökin-10, enflame dişeti dokusunda antikollajenaz sentezleyen hücre sayısını artırır (Gemmell et al., 1997). İnterlökin-10' nun PMNL ve monositlerden IL-1β ve TNF-α sentezini baskılayarak periodontal yıkımın şiddetini azalttığı gözlenmiştir (de Waal Malefyt et al., 1993). Ayrıca in vivo olarak *A. actinomycetemcomitans*'ın yoğun olarak izole edildiği enflame gingival dokularda IL-10 mRNA ekspresyonunun da azaldığı gözlenmiştir (Hirose et al., 2001). Ren et al. (2009), 44 kronik periodontitisli ve 15 periodontal sağlıklı bireyden aldıkları dişeti biyopsilerinde IL-1β ve IL-10 düzeylerini değerlendirmişlerdir. Periodontitisli bireylerde IL-1β/ IL-10 oranının azaldığını tespit etmişlerdir.

IL-4: Monosit/ makrofajlardan salınan TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin, reaktif oksijen türlerinin ve PG'lerin üretimlerini inhibe eder. Ayrıca IL-1ra üretimini arttırarak antienflamatuvar özelliğini etkinleştirir ve makrofajların apoptozisini uyarır (Orino et al., 1992). İnterlökin-4' ün gingival makrofajların apoptozunu indüklediği ve dolayısıyla periodontal yıkımın şiddetlenmesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Yamamoto et al., 1997). Kabashima et al. (1996), şiddetli periodontitis bulunan alanlarda DOS' ta IL-4' ün tespit edilemediğini belirtmişlerdir. Pradeep et al. (2008) ise periodontal hastalıktan sağlıklıya doğru DOS IL-4 düzeyinin arttığını ve DOS IL-4 seviyesinin periodontal hastalığın iyileşme sürecini değerlendirmede diyagnostik bir kriter olabileceğini savunmuşlardır. İnterlökin-4; IL-2, IL-3 ve IL-5 gibi sitokinler ile birlikte lenfositlerin klonal ekspansiyonunu ve B hücrelerinin antikor üreten plazma hücrelerine diferansiyasyonunu sağlar (Gemmell et al., 1997).

Prostaglandin ve lökotrienlerin en önemli kaynağını enflame periodontal dokulardaki makrofajlar ve fibroblastlar oluşturur. Temel olarak PGE₂ periodontitiste alveol kemik yıkımından sorumludur. Lökotrien ise nötrofiller için potansiyel bir kemotaktik faktördür. Sitokinler ve LPS' ler aracılığıyla aktive olmuş endotelial hücreler vazodilatasyonu uyaran, trombosit agregasyonunu ve degranülasyonunu sağlayan PAF (Trombosit aktive edici faktör) biyoaktif lipid molekülü salımını gerçekleştirir. Ayrıca bu hücreler, vazodilatasyonu sağlayan ve trombosit agregasyonunu inhibe eden prostasiklin ve vazokontrüksiyonu sağlayan ve trombosit agregasyonunu neden olan tromboksan salımından sorumludurlar (Noguchi and Ishikawa, 2007). Deneysel olarak oluşturulan periodontitis varlığında serum PGE₂ düzeyinin arttığı ve PGE₂ düzeyindeki artış ile klinik periodontal bulguların korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca periodontal parametreler ve DOS PGE₂ düzeyi 6 ay boyunca değerlendirilmiş ve DOS PGE₂ düzeyinin ataçman kaybı için önemli bir diyagnostik kriter olabileceği belirtilmiştir (Smith et al., 1993).

Yapılan çeşitli araştırmalarda, LPS ile uyarılmış gingival dokulardaki enflamasyon varlığında, östrojen ve progesteron artışı ile birlikte PG sentezinin de arttığı tespit edilmiştir (Morishita et al., 1999). İnterlökin-1 β ve TNF- α tarafından uyarılan gingival ve periodontal ligament fibroblastlarının PGE₂ ürettikleri gözlenmiştir (Yucel-Lindberg et al., 1999). İnterferon- γ ' nın, IL-1 β ve TNF- α

sitokinlerine sinerjistik etki göstererek PDL fibroblastlarından PGE₂ üretimine neden olduğu saptanmıştır (Noguchi and Ishikawa 2007).

Peridontal tedaviye yönelik olarak Thunell et al. (2009), 6 generalize kronik periodontitisli bireylerin sağlıklı ve hastalıklı alanlarından aldıkları DOS örneklerinde, başlangıç periodontal tedaviyi takiben 8 haftanın sonunda IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, MCP-1 ve MIP-1 düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca bu mediyatörlerin periodontal hastalığın başlamasını ve şiddetini belirlemede önemli olduklarını da vurgulamışlardır. Gamonal et al. (2000), benzer olarak kronik periodontitisli hastalarda periodontal tedavi sonrası 2. ayda DOS IL-1, IL-8 ve IL-10 seviyelerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

2.3.3 Hamilelikte Sitokinler

Sitokinler, biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde pleiotropik özellikte polipeptidlerdir. Hamilelikte ilk olarak sperm-bağlı endometriyal enflamatuvar reaksiyon gelişir ve infiltrasyonun devam etmesiyle makrofajlar, dendritik hücreler ve granüositler aktive olur (Robertson et al., 1996). Bu sınırlı ve sürekli enflamatuvar cevap durumu, maternal immün sistemin hamileliği tolere etmesini, embriyonun gelişimi ve implantasyonu için endometriyal sellüler/moleküler organizasyonun gerçekleşmesini sağlar. Daha sonra endometriyal blastosistler proliferer olur, bu aşamada endometriyal lökositler immünopermisif fenotiptedirler (Robertson et al., 1997, Orsi and Tribe, 2008). Bu enflamatuvar cevap TGF- β , T lenfositler, makrofaj enflamatuvar protein-1 α/β ve PG'ler tarafından düzenlenir. Uterin epitelyal hücrelerin uyarılması ise proenflamatuvar sitokinler ve granüosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) salımı ile sağlanır. GM-CSF, makrofajları, granüositler ve dendritik hücreleri aktive eder. İnterlökin-1 β , IL-4, IL-9 ve granüosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) endometriyal immün hücrelerin kemotaksis ve lokalizasyonlarını düzenler, IFN- γ salımını uyarır (Gopichandran et al., 2006).

Daha sonraki servikal açılma IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-12 tarafından düzenlenir. IL-10/IL-12 oranındaki değişikler gibi sitokin salımındaki farklılıklar alt genital yoldaki hücrel immüitenin baskılanmasını ve uterin NK hücrelerin aktivitesini düzenler (Srivastava et al., 1996, Kelly et al., 1997, Orsi and Tribe, 2008).

Endometriyal sitokinler; erken implantasyon fazında, desidüaya trofoblast invazyonunu ve maternal vaskülaritenin gelişimini düzenlerler (Sjoblom et al., 1999). İnterlökin-1, embriyonel implantasyonu; IL-11 ise blastosist proliferasyonunu ve uterin desidualizasyonunu sağlar (Krussel et al., 2003). İnterlökin-12, IL-15 ve IL-18 endometriyal lökositler ve NK hücreleriyle ilişkili olarak lokal anjiogeneziste görevli sitokinlerdir. Preimplantasyon periyodunda; NK hücrelerinden salınan IFN- γ , ekstrasvillöz trofoblast hücrelerinin apoptozunu artırır ve aktif proteaz düzeyini azaltır (Orsi 2008). Ayrıca IL-8, VEGF ve PlGF anjiogenezi artırırken, TNF- α endotelial ve düz kas hücrelerinin apoptozunu artırır, fetüsün beslenmesi için oluşan spiral arterin vazokonstriktif özelliğini sağlar (Hanna et al., 2006). Maternal immün sistemin fetal allogreftte karşı toleransının gelişmesinde çeşitli hormonlar da etkilidir. Progesteron, IL-3, IL-4, IL-5 ve IL-10 salımını artırarak ve Th1 cevabını inhibe ederek maternal toleransın gelişmesine katkıda bulunur. Th2 sitokinleri özellikle trofoblastlar olmak üzere plasental/desidual dokular tarafından üretilirler (Chaouat et al., 1999).

İmplantasyonu takiben fetüsün gelişmesi için uterin düz kas hücreleri ve fetal membran gelişmeye başlar. Ortaya çıkan mekanik gerilim miyometriyal hücrelerden IL-1 β ve IL-8 salımına neden olur. Serviks ve mukus tıkaç mikroorganizmaların uterin invazyonuna karşı önemli bir bariyer oluşturur. Erken hamilelik döneminden doğum sonrası sürece kadar serviks hormonlardan ve sitokinlerden etkilenerek dinamik bir özellik gösterir. Doğum sürecinde, özellikle sitokinlerin MMP'leri indüklemesi ve kollajen yıkımı ile servikal yumuşama üzerinde odaklanan araştırmalarda, bu aşamaların IL-1 α , IL-1 β , TNF- α ve IL-8 salımı ile uyarıldığı belirlenmiştir (Fichorova and Anderson 1999, Orsi and Tribe 2008).

Prostaglandinler fizyolojik ve patofizyolojik cevapta biyolojik olarak aktif lipidlerdir. Hormonlar gibi herhangi bir bezde değil, daha çok bu hormonal aktivite alanlarının yakınında veya çevresinde sentezlenirler. PGE₂, PGF₂, prostasiklin ve

tromboksan A₂ endometriyum, miyometriyum, fetal membranlar, desidua ve plasentadan salınırlar. Temel olarak, PGE₂ ve PGF₂ uterus kontraksiyonlarına neden olurlar ve hamilelik süresince artarak doğum sırasında en yüksek değere ulaşırlar. Çeşitli sentetik türleri doğumu uyarmak amaçlı olarak kullanılmaktadır (Carsten and Lu 2007).

Prostaglandinler doğumun başlaması ve kontrolünde önemli rol oynarlar. Prostaglandin sentezi araşidonik asit formasyonu ile başlar. Araşidonik asit trofoblastik membranlarda esterize formda bulunur. Başlangıçta, hidrolize olarak gliserofosfolipidlere; daha sonra da katalizasyon sonucu fosfolipaz A₂ veya C'ye dönüşür. Fosfolipaz A₂ özellikle koryonik fosfotidil etanolamin üzerine etki ederek araşidonik asit oluşumunu sağlar. Östradiol hormonunun uyardığı çeşitli enzimler, araşidonik asit metabolizmasının aktivasyonu ile PG sentezini sağlarlar. Bu enzimler COX-1 ve COX-2 enzimleridir. COX-1, durağan hücrelerden salınırken, COX-2 enflamasyon sonrası aktif hücrelerden salınır. Hamilelik süresince COX-1 mRNA ekspresyonu değişmezken, COX-2 mRNA miktarı artar (Carsten and Lu 2007).

Prostaglandin oluşumu ve hormonlara ek olarak sitokinler tarafından da düzenlenir. Özellikle IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler amniyon , koryon, desidua ve miyometriyum hücrelerinden PG sentezini uyarırlar (Jana et al., 2008). Lokal LPS uyarımıyla artan TNF- α ve IL-6 sitokinleri amniyon, koryon ve desidua hücrelerinden PG sentezini sağlarlar. İnterlökin-10 ise, IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin sentezini azaltarak, PG inaktivasyonunu sağlayan 15-hidroksiproglandin dehidrogenaz enziminin salımına neden olur (Sato et al., 2003, Keelan et al., 2003).

Endoservikal, intrauterin ve üriner enfeksiyonlarda fosfolipaz A₂ artışı, sıklıkla prematür doğuma neden olabilmektedir. Ayrıca enfeksiyon sonucu bazı organizmaların fosfolipaz A₂ aktivitesi de doğumu tetikleyebilmektedir. İntrauterin enfeksiyon varlığında, amniyon sıvısında MMP-9 konsantrasyonunun yüksek olması, lökosit infiltrasyonunun artışına bağlanmıştır (Athayde et al., 1998). Özellikle IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve GM-CSF salımının MMP sentezini arttırdığı, MMP doku inhibitörlerini (TIMP) azalttığı gözlenmiştir (Meisser et al., 1999). Amniyotik sıvıda LPS uyarımının sitokin salımının yükselmesine neden olarak, MMP-2 sentezini arttırdığı, TIMP'yi azalttığı rapor edilmiştir (Fortunato et al., 2000).

ProstaglandinF2 α 'nın ise desidua dokularından MMP-2 ve MMP-9 sentezini arttırdığı bildirilmiştir (Ulug et al., 2001).

Araşidonik asit metabolizmasındaki diğer bir yol da lipooksijenaz enzimi aracılığıyla lökotrienlerin oluşumudur. Glukokortikoidler ve progesteron uyarımıyla fetal membranlardan lökotrienlerin salımı uyarılır (Zicari et al., 1997). Hem PG'ler hem de lökotrienler, desidua oluşumunu ve fertilize ovumun endometriyuma implantasyonunu sağlarlar.

2.3.4 Doğumda Sitokinler

Fetüs doğumunun başarısı için reproduktif yolun açıklığı gerekli olsa da doğumun başlangıcına kadar bu açıklık problemlili bir durumdur. Hamilelik boyunca servikal kanal, öncelikli olarak fetal membranlar ve desidua dokularının enfeksiyondan korunması için, mukus tıkaçla fonksiyonel olarak kapalıdır.

Maternal immün cevap hamilelik boyunca baskılanır. Bu da fetüsün bir allogreft olarak canlılığını devam ettirmesini sağlar. Hamilelik boyunca, maternal immün sistem daha çok hücresel değil humoral yönde aktivite gösterir. Bu nedenle Th1/Th2 oranında azalma gözlenir (Challis et al., 2009).

Sitokinler; enflamasyon gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte sorumlu, çözünebilir özellikte proteinlerdir. Bu proteinler, servikal açılma, fetal membran rüptürü ve miyometriyal kontraksiyonun artışı olmak üzere, doğum sürecinde üç aşamada düzenleyici rol alırlar. Özellikle hamileliğin orta ve geç aşamalarında maternal enflamatuvar cevap artar (Orsi 2008). Deneysel araştırmalarda, doğum sırasında dolaşımdaki IL-1 β , IL-6, GM-CSF ve IL-12 gibi sitokinlerin arttığı belirlenmiştir (Orsi et al., 2006, Orsi et al., 2007). Doğumun başlayışının tam mekanizması bilinmemekle beraber fetüsün pulmoner matürasyonunun gerçekleşip, amniyon sıvısına surfaktan protein A salımıyla başladığı düşünülmektedir (Orsi 2008). Ayrıca amniyotik sıvıda makrofajların RANKL ve IL-1 β salımı ile PGE₂ üretimi ve uterus kontraksiyonu artar. Doğum sırasında servikal dilatasyon ve

miyometriyum kontraksiyonu, lökositik infiltrasyon, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve MMP sentezinin artışıyla gerçekleşir (Osman et al., 2003). Adezyon moleküllerinin miyometriyumda artışı lökosit infiltrasyonunu artırır, dolayısıyla enflamatuvar durumun varlığı PG sentezinin artışına neden olur (Ledingham et al., 2001).

Sitokinler, hamileliğin oluşmasında, sürmesinde ve spontan ED gibi hamilelik komplikasyonlarında etkin moleküllerdir. Normal hamilelik sürecinde "hümmoral immün cevap" (Th2 sitokin cevabı) baskın durumdadır, ancak periferik kanda bu durumun süresi belirgin değildir (Stewart et al., 2007, Aris et al., 2008). Bazı araştırmacılar ise rekürrent spontan düşük, preeklampsi, ED ve/veya DDA ile karşılaşılmasının, Th1 sitokinlerin baskın olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir (Kruse et al., 2003, Lin et al., 2003, Romero et al., 2006, Orsi and Tribe 2008).

İntrauterin enfeksiyonlar büyük oranda ED nedenini oluşturmaktadırlar. Bakteriler, hamilelik öncesinde ve sırasında fetal membranları ve desiduyu enfekte ederler ve enflamatuvar cevabı indükleyerek ED' ye neden olurlar (Romero et al., 2006). Asemptomatik enfeksiyon olan histolojik koryoamniyonitis nedeniyle oluşan bu sonuçlar; amniyon sıvısı, fetal kordon kanı veya plasental doku incelenerek belirlenebilmiştir (Holzman et al., 2007, Gargano et al., 2008). Maternal metabolik veya vasküler hastalıklar nedeniyle, plasantasyonun etkilenmesi veya bozulması ED gelişiminin diğer enflamatuvar nedenlerini oluşturabilir (Catov et al., 2007).

Plasenta ve ekstraplasental membranlar çeşitli sitokinlerin kaynağını oluşturur. Yapılan araştırmalarda, term doğumda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin plasenta, amniyon, koryodesidua ve fetal membranlarda arttığı gözlemlenmiştir (Keelan et al., 2003). Ayrıca, mikrobiyal invazyon, LPS, TNF- α veya IL-1 β uyarımı sonucu amniyon sıvısında da bu sitokinlerin arttığı belirtilmiştir (Bowen et al., 2002). İntrauterin enfeksiyonla ilişkili ve indirekt plasental etkileşimin düşünüldüğü ED olgularında ise maternal serum IL-6 düzeyinin diagnostik bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (Goodwin et al., 1998).

Gestasyonel dokularda proenflamatuvar sitokinlerin yanında IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinler de üretilir. Endojen IL-10, koryodesidua tarafından LPS'nin uyarımıyla oluşan TNF- α ve PGE2' nin etkisini azaltmak amacıyla salgınır (Sato et al., 2003). Ayrıca deneysel farelere uygulanan IL-10 tedavisinin, LPS' nin indüklediği erken doğumu önlediği rapor edilmiştir. Term doğumun hemen

öncesinde ise plasental IL-10 salımının azaldığı ve doğum sırasında da düşük seviyede olduğu rapor edilmiştir (Hanna et al., 2000). İn vitro olarak IL-10, insan koryon, desidua ve plasenta hücrelerinde sitokin ve PG üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir (Fortunato et al., 1997, Fortunato et al., 2000). Diğer bir antienflamatuvar sitokin olan IL-4'ün desidual ve trofoblastik hücre kültürlerinden IL-1ra ve PG salımını azalttığı gözlenmiştir (Bry and Hallman 1992). Ayrıca antienflamatuvar sitokinler olan IL-1ra ve TGF-β1' in, IL-1 uyarımı sonucu oluşan PG üretimini baskıladıklarını belirtilmiştir (Todd et al., 1996).

2.4 BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE RESEPTÖRLERİ

2.4.1 Genel Özellikleri

Polipeptid büyüme faktörleri; hücre proliferasyonu, kemotaksis, diferansiyasyon ve matris sentezi gibi hücresel olayları düzenleyen doğal biyolojik mediyatörlerdir. Büyüme faktörleri ve reseptörleri, fibroblastlar, endotelial hücreler, enflamatuvar hücreler, osteoblastlar gibi hücrelerden salınırlar ve etkinliklerini bu hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörler aracılığıyla sağlarlar. Yara iyileşmesi, kemik kırıklarının iyileşmesi, korpus luteum formasyonu, endometriyal gelişim ve plasantasyon gibi fizyolojik durumlarda görevlidirler. Ayrıca tümör gelişimi ve metastaz, romatoid artrit, retinopati, psöriazis ve preeklampsi (Sharkey et al., 1996) gibi patolojik ve kronik enflamatuvar durumlarda da rol alırlar. Büyüme faktörlerinin genel özellikleri şöyle sıralanabilir:

* Doğal hücre ürünleridir. Hücre bölünmesi durumunda salgılanırlar veya aktive olurlar. Bu aktiviteleri doku rejenerasyonu veya yara iyileşmesi gibi süreçlerde gözlenir.

* Birkaç durum dışında lokal aktivite gösterirler.

* Etkinliklerini hedef hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere yüksek afinite ile bağlanarak gösterirler. Hücrenin büyüme faktörüne vereceği cevap yüzeyindeki reseptörün varlığına bağlıdır.

* Hücre fonksiyonları üzerinde düzenleyici etkiye sahiptirler.

* Gelişim, migrasyon, diferansiyasyon ve ekstraselüler matriks proteinlerinin üretimi gibi çeşitli hücre fonksiyonlarını uyarırlar.

* Bazı durumlarda sentezlediği hücreyi (otokrin etki) bazı durumlarda ise çevresindeki başka bir hücreyi (parakrin etki) etkilerler.

* Birbirleriyle etkileşime girerek fonksiyonlarını arttırabilirler (Raja et al., 2009).

Büyüme faktörleri ve reseptörleri fizyolojik ve patolojik süreçte vasküler gelişimi uyararak etkinlik sağlarlar. Vaskülogenez; hemanjiogenik progenitör hücrelerinin farklılaşması, migrasyonu ve yeni kan damarlarının oluşmasıyla karakterizedir. Anjiogenez; temel vasküler ağ oluştuktan sonra yeni kan damarlarının oluşmasını sağlar, dallanma gösteren ve göstermeyen olmak üzere iki yapıda gelişir. Anjiogenez, özellikle embriyonik ve fetal gelişim sırasında gözlenir. Ancak erişkinlerde yara iyileşmesi, menstrüel siklus, diyabetik retinopati ve tümör gelişimi gibi fizyolojik durumlar ve spesifik hastalıklarda da gözlenir (Augustin 2000, Torry et al., 2004). Terapötik anjiogenez ise iskemik kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi durumlarda yeni kan damarlarının gelişiminin uyarılması için biyolojik ajanlar veya biyoaktif materyallerin kullanılması olarak tanımlanır (Arroyo and Winn 2008, Demir et al., 2009).

Genel olarak anjiogenik süreç, VEGF, PlGF, bFGF gibi büyüme faktörleri ve reseptörleri tarafından düzenlenir. Büyüme faktörleri; vasküler permeabilityi artırır, spesifik proteazlar aracılığıyla ekstraselüler matriks proteinlerinin yıkımını uyarır ve endotel hücrelerin proliferasyonunu sağlarlar. Vasküler sistemin tam olarak oluşum süreci; endotel hücrelerin kemotaktik migrasyonu, ekstraselüler matrikse invazyonu, lümen oluşumu, endotel hücrelerin perisitlere ve düz kas hücrelerine matürasyonu ile tamamlanır. Endotel hücrelerin migrasyonu özellikle integrin olmak üzere çeşitli adezyon moleküllerinin salımı ile gerçekleşir (Torry and Rongish 1992, Zygmunt et al., 2003).

Anjiogenezin başlaması ve düzenlenmesinde çeşitli anjiogenik faktörler ve inhibitörleri önemli rol oynar. Bu faktörler şöyle sıralanabilir:

*Sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri

*Hipoksi ve hipoglisemi

*Mekanik stres ve gerilim

*Laminin, fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinleri ve integrin alfa V gibi reseptörleri

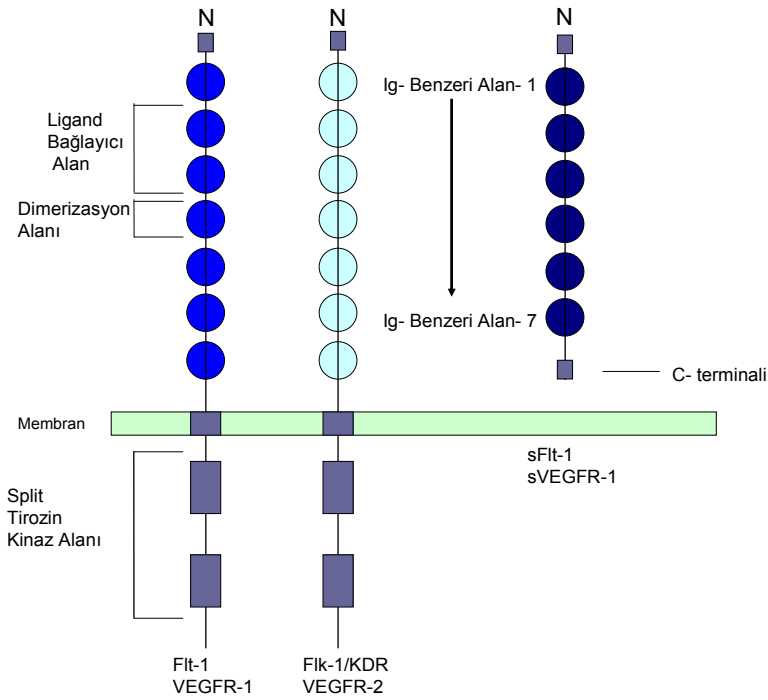
*MMP ve TIMP' ler

*Doku-tip plazminojen-aktivatör gibi diğer proteazlar

*Fibrin

*Enflamatuvar hücreler ve perisitler (Zygmunt et al., 2003)

VEGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve PIGF ile homolog özellik gösteren, glikoprotein yapıda bir moleküldür. VEGF-A, PIGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve svVEGF (yılan venomu VEGF) olmak üzere çeşitli alt grupları bulunur. VEGF-A, heparin bağlayıcı aktivitesinden dolayı diğerlerinden farklılık gösterir. VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆ olmak üzere 6 izoformu bulunur. Endotelyal hücre proliferasyonunu indükler, vasküler permeabilite artışı ve anjiogenez uyarımını sağlar. Tümör gelişimi ve kronik enflamasyon gibi patolojik durumlarda artış gösterir (Ferrara and Davis-Smyth 1997, Smith 2001).



Shibuya (2006)'dan modifiye edilmiştir.

Şekil 3. VEGF ve yüksek afinite gösterdiği reseptörlerinin yapısı

VEGF'lerin etkinliği; tirozin kinaz reseptör ailesinden olan, VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1) ve VEGFR-3'lerin özel ligandlarına yüksek afinite göstermesiyle gerçekleşir (Zygmunt et al., 2003). Reseptörler, ekstrasellüler olarak Ig-7 benzeri alan, transmembran bölge ve ayrı tirozin kinaz alanları içerirler. Flt-1 reseptörünün mRNAsı, yeni oluşan forma bağlanarak tam uzunlukta membran-kapsayıcı reseptöre veya çözünebilir forma kodlanır. Ucu küt (kesilmiş) çözünebilir Flt-1 (sFlt-1 veya sVEGFR-1) C-terminal üzerindedir (Şekil 3). VEGF reseptörleri de diğer tirozin kinaz reseptörleri gibi ligand-uyarıcı dimerizasyon ile geçiş yolunu aktive eder. sFlt-1 ve tam uzunluktaki VEGF reseptörleri dimerlerinin blok sinyal yolları intrasellüler tirozin kinaz dimerizasyonuna bağlıdır. Flt-1 ve Flk-1 (KDR) reseptörlerinin ayrı sinyal geçiş yolu olabileceği ve aktivasyonlarındaki farklılıkla biyolojik cevabı düzenleyebildikleri düşünülmektedir. Flk-1/KDR reseptörü endotelial hücre proliferasyonunu ve vasküler permeabilityi düzenler. Flt-1 ise VEGF'nin stimüle ettiği hücrel cevabı önler (Shibuya 2006).

VEGFR-1: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2' ye göre VEGF' ye 10 kat daha yüksek afinite göstererek bağlanır. Vasküler endotelyal hücreler, monositler/makrofajlar ve hematopoietik kök hücrelerden salınır, VEGF-A' ya ve PIGF' ye yüksek afinite gösterir. Umbilikal ven endotelyal hücrelerinin migrasyonunu engeller, aktivasyonu p38 mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) aracılığıyla gerçekleşir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2 ise fokal adezyon kinaz (FAK) fosforilasyonu aracılığıyla vasküler organizasyona katkıda bulunur. VEGFR-1 monosit/makrofaj ve hematopoietik hücrelerin migrasyonlarını sağlar. VEGFR-1' in çözünebilir formu olan sVEGFR-1, kanser, iskemi, preeklampsi, romatoid artrit ve kronik enflamasyon gibi patolojik durumlarda salınır ve VEGF-A'nın aktivitesini inhibe eder (Takahashi and Shibuya, 2005). Preeklampitik hastalarda sVEGFR-1' in dolaşımdaki VEGF ve PIGF düzeyini azaltarak endotelyal disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir (Maynard et al., 2003).

VEGFR-2: Özellikle VEGF-A, VEGF-E ve svVEGF olmak üzere, VEGF-C ve VEGF-D'ye yüksek afinite gösterir. Vasküler ve lenfatik endotelyal hücreler, megakaryositler ve hematopoietik kök hücrelerden salınır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A' nın mitojenik, anjiogenik ve permeabilite arttırıcı etkilerini düzenler. Ayrıca hücre adezyonu ve migrasyonunu da düzenleyici etki gösterir. Çözünebilir formu olan sVEGFR-2, VEGFR-1 ile birlikte VEGF' ye bağlı anjiogeneze düzenleyici role sahiptir. VEGFR-3 ise; VEGF-C ile etkileşerek lenfoanjiogenezi uyarır. Deneysel araştırmalarda VEGFR-3' ün çözünebilir formunun fetal lenfoanjiogenezi ve lenfatik damarları inhibe ettiği rapor edilmiştir (Takahashi and Shibuya 2005).

PIGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A ile %42 oranında aminosit zincirleri açısından benzerlik gösterir. Ancak fonksiyonel olarak birbirlerinden oldukça farklıdır. İnsanlarda dört izoformda (PIGF-1, PIGF-4), farelerde bir izoformda (PIGF-2) bulunur. PIGF temel olarak plasentada bulunmasına rağmen, kalp, akciğer, tiroid bezi ve iskelet kaslarında da bulunur. Etkinliğini VEGFR-1 aracılığıyla gösterir. Normal durumlarda dolaşımdaki PIGF düzeyi çok düşük miktardadır, ancak kanser, ateroskleroz, kütanöz yara ve kemik kırığı iyileşmeleri gibi çeşitli durumlarda artış

gösterdiği rapor edilmiştir (Luttun et al., 2002). Günümüzde sirkülasyondaki PIGF düzeyleri inflamasyon ve sepsis durumlarında da değerlendirilmiş, her iki durumda da PIGF düzeylerinde artış saptanmıştır (Yano et al., 2008).

FGF: Anjiogenez ve mezenşimal hücre mitogenezinde aktif rol oynayan, polipeptid yapıda bir büyüme faktörüdür. Heparin bağlayıcı büyüme faktörleri ailesindedir. Heparin ve heparan sülfata bağlanır. En önemlileri aFGF (FGF1) ve bFGF (FGF2) olmak üzere 18 alt grubu bulunur. Endotelial hücrelerin proliferasyonu, fonksiyonlarının düzenlenmesi, apoptozilerinin inhibisyonu ve kemotaktik özellikleri üzerine etkilidir. Ayrıca fibroblast ve osteoblastların proliferasyonunu uyarır. Etkinliğini tirozin kinaz reseptörleri aracılığıyla gösterir ve FGF₁, FGF₂, FGF₃ ve FGF₄ olmak üzere 4 reseptör grubu bulunur (Zygmunt et al., 2003). FGF ailesinden olan aFGF ve bFGF yara iyileşmesinin düzenlenmesinde önemlidirler. Yoğun olarak vasküler endotelial hücrelerden, fibroblastlardan, keratinositlerden, kondrositlerden ve miyoblastlardan salınırlar. FGF, ekstrasellüler matriks ve biyolojik sıvılarda çözünebilir formlarda gözlenebilir. Kemik iliği stromal hücreleri üzerinde güçlü mitojenik etki gösterir. (Hughes et al., 2006b).

Son yıllarda büyüme faktörlerinin osteoblastik diferansiyasyon üzerine etkisinin gözlenmesi terapötik olarak kemik rejenerasyonunu sağlamada önemli olabileceklerini düşündürmüştür. TGF- β , FGF, PDGF, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) osteojenik hücrelere etkisi olduğu bilinen büyüme faktörleridir.

TGF: Kemik morfojenik proteinlerini (BMP) de içeren TGF' ler hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve ekstrasellüler matriks üretiminden sorumlu protein yapıda bir moleküldür. 50 tek aminoasit zincirinden oluşur ve moleküler ağırlığı 5600 Dalton (Da)' dur. Temel olarak TGF α ve TGF β olmak üzere iki alt grubu bulunur (Janssens et al., 2005). Epidermal büyüme faktörü'ne %80 oranında homolog özellik gösterir ve EGF hücre reseptörlerine bağlanabilir. Bu nedenle epitelyal ve endotelial hücreleri uyarabilir. Transforming büyüme faktörü- β , özellikle fibroblastları etkileyen önemli bir faktördür. Hücre replikasyonu ve diferansiyasyonunu uyarır. Ayrıca pleiotropik ve bifonksiyonel etki gösterdiği için hücre gelişimini hem uyarıcı hem de inhibe edici etkisi vardır. En fazla trombositler, kemik ve kıkırdak hücreleri olmak üzere birçok hücre grubu tarafından sentezlenir.

Transforming büyüme faktörü- β , PDGF, TGF- α , EGF ve FGF gibi diğer büyüme faktörlerinin hücrel etkinliklerini ve salımlarını düzenler. Mezenşimal hücrelerin uyarımı, epitelyal hücrelerin inhibisyonunu, fibroblastların kemotaksisini ve iyileşme sürecinde fibroblast akümülyasyonunu sağlar. Kollajen ve fibronektin gibi ekstra sellüler matriks komponentlerinin sentezini uyarır ve matriks yıkımına neden olan enzimlerin üretimini inhibe eder. Özellikle kemik yapımının erken fazında osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonunu uyarır, geç fazda ise osteoblast diferansiyasyonunu ve mineralizasyonunu bloke eder (Hughes et al., 2006b). Yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonunun farklı fazlarında diğer büyüme faktörleriyle etkileşime girer. Yara iyileşmesinde eksojen olarak uygulanan TGF- β fibrozis veya skar formasyonuna neden olabilmektedir. Ayrıca TGF- β in vivo olarak anjiogenezi uyarmasına karşın in vitro endotelial hücrelerin proliferasyonunu bloke eder. Bu nedenle TGF- β 'nin uyarıcı ve inhibitör etkinliği arasındaki dengenin belirlenmesi önem taşımaktadır (Raja et al., 2009). Periosta yakın bir alana TGF- β 'nin enjekte edildiği deneysel bir araştırmada ise kemik formasyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Bu kemikleşme tipinin önce kıkırdak formasyonuyla ve daha sonra kemik oluşumuyla karakterize endokondral kemikleşme şeklinde gerçekleştiği belirtilmiştir (Ripamonti et al., 2008).

Kemik Morfojenik Proteinleri (BMP): Embriyonik gelişimde ve erişkinlik döneminde salınır. BMP'ler; iskeletsel kaynaklı olmayan mezenşimal hücrelerden kıkırdak ve kemik formasyonunu uyarır. Mezenşimal hücrelerin gelişimi ve diferansiyasyonu için çeşitli sinyal moleküllerinin sentezlenmesini sağlar. Biyolojik aktivitelerine göre 20'den fazla BMP tanımlanmıştır. Özellikle BMP-2, BMP-4 ve BMP-7 molekülleri mezenşimal hücrelerin ve osteoblastların diferansiyasyonunda aktif role sahiptir. Temel etkisi pluripotent hücrelerin diğer mezenşimal hücrelere farklılaşmasını sağlamaktır. Kemik morfojenik protein-2, BMP-4 ve BMP-6 özellikle osteoblastik farklılaşmayı ve matürasyonu düzenleyen moleküllerdir (Miyazono et al., 2005, Hughes et al., 2006b).

FGF: Erişkinlerde FGF-1 (aFGF) ve FGF-2 (bFGF) formlarında bulunur. FGF-2 osteoblastlardan salınır ve FGF-1'e göre daha etkindir. FGF'nin, in vitro olarak osteoblast diferansiyasyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Ancak aşırı artışının hücre apoptozisine neden olduğu rapor edilmiştir. Kısa süreli FGF uygulamasının

osteoblastik aktiviteyi arttırdığı ve bunun kemik formasyonunda terapötik olarak kullanılabileceği düşünülebilmektedir (Hughes et al., 2006b).

PDGF: Disülfid bağlı polipeptid zincirlerinden oluşur ve özellikle kırık iyileşmesinin erken fazlarında trombositlerden salınan bir büyüme faktörüdür. İçerdiği polipeptid yapılarına göre AA, BB ve AB olmak üzere alt grupları bulunur. Hücrel kemotaksis, proliferasyon ve matriks sentezini uyarır. Özellikle bağ doku hücreleri için mitojenik özellik gösterir. Mezenşimal ve osteoblast hücrelerini uyararak osteoblastik aktiviteyi artırır (Hughes et al., 2006b). Osteoblastlardan kollajenaz enzimlerinin ve IL-6'nın sentezini uyararak kemik rezorpsiyonunu direkt ve indirekt olarak etkiler (Franchimont et al., 1997). Transforming büyüme faktörü- β gibi diğer büyüme faktörleri ile de etkileşime girer. Kemik metabolizmasının düzenlenmesi ile birlikte yara iyileşmesinde hücrelerin kemotaksisi ve vaskülogenez üzerinde de önemli etkiye sahiptir. Özellikle yara iyileşmesinde nötrofillerin kemotaksisi ve pıhtının oluşumunda etkin rol oynar (Hughes et al., 2006b).

IGF: Pro-insülin ile % 49 homolog özellik gösteren tek zincir protein içeren bir büyüme faktörüdür. Serumda yüksek konsantrasyonda bulunan IGF'nin moleküler ağırlıkları 7700 ve 7500 Da olan, IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki alt grubu tanımlanmıştır. IGF yüzeyinde üç ligand ve yüzey reseptörü bulunur. Bu ligandlar IGF bağlayıcı proteinlere yüksek afinite ile bağlanarak biyolojik aktivite gösterir (Raja et al., 2009). Özellikle IGF-1 pitüitar bezden salınan büyüme hormonları aracılığıyla sentezlenir. Bu hormon öncelikle hücre diferansiyasyonunu başlatır, daha sonra IGF-1 salınır ve hücre bölünmesi meydana gelir. IGF, iskeletsel gelişimin düzenlenmesinde önemli role sahiptir. İnsülin benzeri büyüme faktörü-2 kemikte yoğun olarak bulunur, ancak IGF-1 IGF-2'ye göre daha fazla etkinlik gösterir. İnsülin benzeri büyüme faktörünün kemik metabolizmasındaki düzenleyici etkisi net olarak anlaşılmasına rağmen BMP-2, TGF- β ve FGF gibi osteoblastik aktivite üzerinde etkin faktörler ile etkileşime girdiği ve kemik metabolizmasını önemli ölçüde etkilediği gözlenmiştir. İnsülin benzeri büyüme faktörü temel olarak osteoblast proliferasyonunun uyarımını sağlar (Werner and Katz 2004, Hughes et al., 2006b).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, trombositlerde de bulunur ve pıhtı oluşumu aşamasında yoğun olarak salınır. Vasküler endotelial hücreler için potansiyel bir

kemotaktik faktör olan IGF-1 fibroblastlar ve trombositlerden salınarak vasküler endotelial hücrelerin yara alanına migrasyonunu uyardığı ve vaskülarizasyonu sağladığı gözlenmiştir. Ayrıca fibroblastların, osteoblastların ve kondrositlerin mitotik aktivitelerini uyarır (Raja et al., 2009).

EGF: Osteoprogenitör hücrelerin, keratinositlerin ve endotelial hücrelerin proliferasyonunda etkindirler. Matür osteoblastik hücrelerin aktivitelerinin baskılanmasını da sağlarlar (Hughes et al., 2006b). Ayrıca EGF' nin PDGF ile de etkileşime girerek osteoblastik aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir (Kratchmarova et al., 2005).

Mine matriks proteinleri (EMD) de biyolojik aktiviteleri açısından büyüme faktörlerine benzer özellik gösterirler. EMD içeriğinde yoğun olarak bulunan amelogenin, hücre yüzey matriks bağlayıcı bir proteindir. Lösünden zengin amelogenin özellikle sementoblastlar ve daha az olarak da osteoblastlar üzerine etkili olduğu gözlenmiştir (Hughes et al., 2006b).

2.4.2 Periodontal Hastalıkta Büyüme Faktörleri

Periodontal hastalık ile ilişkili olarak, periodontal dokularda (alveol kemiği, sement, gingival dokular ve periodontal ligament) yapılan araştırmalarda, TGF- β , bFGF, IGF, PDGF, BMP, EGF ve VEGF gibi moleküllerin etkin rol oynadığı gözlenmiştir (Tablo 6). Periodontal hastalıkta etkin büyüme faktörleri; periodontal doku rejenerasyonu, periodontal doku enflamasyonu ve/veya yıkımında aktif role sahiptirler (Hughes et al., 2006b, Raja et al., 2009).

Tablo. 6 Periodontal Hastalıkta Etkin Büyüme Faktörleri

Transforming Büyüme Faktörü- β (TGF- β)

Kemik morfojenik proteinleri (BMP 1- 15)

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF 1- 9)

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-I ve -II)

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

Doğal biyolojik mediyatörler olan büyüme faktörleri, hücrel olarak proliferasyon, kemotaksis, diferansiyasyon ve matriks sentezi üzerinde etkilidirler. Bu etkileri ise hücre yüzeyinde bulunan spesifik hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla sağlarlar.

Periodontal hastalığın teşhisine ilişkin olarak, DOS ve salya EGF, TGF- α , TGF- β , PDGF ve VEGF düzeylerinin diyagnostik bir kriter oluşturabilecekleri belirtilmektedir. Mogi et al. (1999), periodontal hastalığı olan ve periodontal sağlıklı bireylerde DOS EGF ve TGF- α konsantrasyonlarını karşılaştırmışlar, EGF konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, şiddetli periodontal hastalığı olan bireylerde TGF- α konsantrasyonlarının anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Dişeti oluğu sıvısı TGF- α konsantrasyonunun cep derinliği, sondlamada kanama ve radyografik kemik kaybı ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Ancak TGF- α 'nın yara iyileşme sürecinde etkin olduğu bilinmesine rağmen periodontal hastalık şiddetindeki mekanizması belirgin değildir. Genel olarak TGF- β osteoblastik hücreler üzerinde zayıf mitojenik etki gösterir. Hücre tipine göre uyarıcı veya inhibe edici etki gösterir. Kemik matriks formasyonunu artırır. Ayrıca PDL fibroblastlarında IL-1 uyarımıyla TGF- β ve PDGF salımının etkisi değerlendirildiğinde TGF- β 'nın PDL fibroblastları için zayıf mitojenik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Hughes et al., 2006b). Ayrıca siklosporin kullanımına bağlı gelişen dişeti büyümelerinde dişeti fibroblastlarından TGF- β ve MMP salımının etkinliği

değerlendirilmiş. Dişeti fibroblastlardan salınan TGF- β 1' in otokrin olarak proteolitik aktiviteyi azalttığı ve ekstrasellüler matriks akümülyasyonu ile dişeti büyümesinin geliştiği tespit edilmiştir (Cotrim et al., 2002).

Büyüme faktörlerinin periodontal rejenerasyona yönelik olarak periodontal tedavide yararlı olabileceği düşünülerek yapılan deneysel araştırmalarda, PDGF ve PDGF/IGF kombinasyonu uygulanan bölgelerde etkinlikleri değerlendirilmiştir. Rejenere olan total doku miktarı, IGF uygulanan alana göre PDGF/IGF kombinasyonu uygulanan alanda daha fazla artış göstermiştir (Lynch et al., 1991, Rutherford et al., 1992).

Osteoblastlar üzerinde yoğun miktarda PDGF reseptörleri bulunur. Bu reseptörler özellikle PDGF-AA ve PDGF-BB' ye duyarlıdır. PDGF osteoblastlar üzerinde mitojenik ve kemotaktik aktivite gösterir. Eksojen olarak PDGF uygulanan deneysel bir araştırmada öncelikle kemik rezorpsiyonunun, daha sonra da yeni kemik formasyonunun uyarıldığı gözlenmiştir (Graves and Cochran 1994). Nevins et al. (2005), periodontal kemik defektlerine β -trikalsiyum fosfat greftle birlikte PDGF-BB ve yalnızca β -trikalsiyum fosfat greft uygulamışlardır. PDGF-BB uygulanan alanlarda kemik ve ataçman kazancının daha yüksek düzeyde olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca deneysel bir araştırmada, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve PDGF-BB' nin birlikte uygulanmasının, PDL fibroblastlarının proliferasyonunu, migrasyonunu arttırdığı ve ankilozu önlediği gözlenmiştir (Park et al., 1995). PDGF kemik formasyonu ve periodontal rejenerasyon için etkinliği yüksek bir büyüme faktörüdür. Bu nedenle PDGF'nin periodontal cerrahinin başarısını olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (Raja et al., 2009).

Yeni kemik oluşumunu artırıcı etkisinden dolayı BMP' ler de periodontal cerrahiye ek olarak uzun süredir kullanılmaktadırlar. Çeşitli deneysel araştırmalarda BMP'lerin kemik metabolizmasının düzenlenmesinde ve periodontal rejenerasyon üzerinde olumlu sonuçlar verdiği gözlenmiştir (Ripamonti and Reddi 1997, Wikesjo et al., 2003).

IGF-1 ve IGF-2 sıklıkla osteoblastlardan salınır ve kemik formasyonunu artırır. Ayrıca IGF kemik matriksinde depolanır. Böylece kemik rezorpsiyonunun başladığı durumda kemik formasyonu da gerçekleşir. Trombositlerden salınan IGF osteoblast prekürsör hücrelerin farklılaşmasını sağlar (Hughes et al., 2006b). Blom et

al. (1992), IGF-1' in PDL fibroblastları üzerindeki yüzey reptörlerine bağlanarak DNA sentezini arttırdıklarını tespit etmişlerdir. İn vivo olarak IGF-1' nin, apoptotik ölümü inhibe ederek PDL fibroblastlarının artışı sağladığı rapor edilmiştir. Ayrıca IGF-1'in amelogenin ve ameloblastin gibi mine matriks proteinlerinin salımını uyardığı ve pulpa iyileşmesi ve dentinogenez aşamasında etkin olduğu bildirilmiştir (Raja et al., 2009).

Özellikle osteoblastik aktivitesi aFGF' ye göre daha güçlü olan bFGF, deneysel araştırmalarda, üç duvarlı kemik ve furkasyon sınıf II defektlerine lokal olarak uygulanmıştır. bFGF' nin kemik kazancını ve periodontal rejenerasyonu olumlu yönde etkilediği rapor edilmiştir. Ayrıca bFGF' nin PDL hücreleri için güçlü bir mitojen ve kemoatraktan olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle topikal bFGF' nin periodontal rejeneratif tedaviye ek olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür (Takayama et al., 2001).

Periodontal hastalığı olan ve sağlıklı bireylerde DOS EGF konsantrasyonu değerlendirilmiş ve periodontal hastalığı olan bireylerde DOS EGF düzeyinin anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir. Ayrıca sıg periodontal ceplerde, derin olanlara göre EGF konsantrasyonunun daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Chang et al., 1996). Uematsu et al. (1996), aktif ortodontik diş hareketliliği olan bölgelerde DOS EGF düzeyinin artış gösterdiğini ve EGF düzeyinin alveol kemik kaybını belirlemek için diyagnostik bir kriter olabileceğini bildirmişlerdir.

Başarısız olan dental implantların çevresinden alınan DOS örneklerinde, TGF- β ve PDGF düzeyleri değerlendirilmiş, PDGF düzeylerinin sağlıklı implant alanlarına göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak bu araştırmada, TGF- β değerleri klinik olarak tanımlanabilir düzeyde bulunamamıştır (Salcetti et al., 1997). Başka bir araştırmada ise peridontal ceplerin derin olduğu alanlarda sıg olanlara göre DOS TGF- β değerlerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Ancak deneysel periodontitis oluşturularak yapılan bu çalışmada; DOS TGF- β artışı, periodontal hastalık ilerleyişi orta derecede olan bölgelerde gözlenmesine rağmen, şiddetli ilerleyiş gösteren alanlarda azalma tespit edilmiştir. Bu sonuç periodontal hastalıkta TGF- β 'nin tamir sürecinde etkin olduğunu göstermektedir (Skaleric et al., 1997).

Kronik bir enfeksiyon olan periodontal hastalık varlığında ve ilerleyişinde vasküler etkilenim de söz konusudur. Son zamanlarda; VEGF' nin enflame

gingivada sağlıklı gingivaya göre daha yüksek düzeyde bulunduğu belirlenmiştir (Booth et al., 1998). Dişeti oluğu sıvısı VEGF düzeyleri, periodontal hastalığı olan ve periodontal sağlıklı gruplarda değerlendirilmiş, VEGF değerleri periodontal hastalıklı alanlarda oldukça yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir (Lee et al., 2003). Vasküler endotelial büyüme faktörü, endotel hücreler, osteoklast ve osteoblastlar üzerine etki ederek, anjiogenez, kemik yapım ve yıkım sürecinde düzenleyici rol oynar. Bu da periodontal cep derinliği 4-6 mm olan alanlarda VEGF konsantrasyonunun yüksek derecede bulunmasıyla desteklenmiştir (Johnson et al., 1999). Ayrıca, periodontal hastalık varlığında ön plana çıkan TNF- α , IL-1 ve PGE₂ gibi sitokinler aracılığıyla gingival fibroblastlar ve PDL hücrelerinden VEGF salımının arttığı gözlenmiştir (Chu et al., 2004, Bando et al., 2009). VEGF'nin; enflamasyonun vasküler yapı ile birlikte ilerleyişi düşünüldüğünde, gingivitisten periodontitise geçişte önemli bir faktör olabileceği vurgulanmaktadır (Giannobile et al., 2003).

2.4.3 Hamilelikte Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri

Büyüme faktörleri ve reseptörleri hamilelikte implantasyon, plasental ve embriyonel gelişim süreçlerinde düzenleyici polipeptidlerdir. Hamilelikte en sık rastlanan moleküller, EGF, TGF- α , IGF, PDGF, VEGF, FGF, PIGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 gibi büyüme faktörleri ve spesifik reseptörleridir.

Embriyonel implantasyon sonrası blastosist formasyonunu oluşturmak için epitelyal hücrelerin proliferasyonu artar. Reprodüktif sistemdeki çeşitli hücreler EGF, TGF- α , heparin bağlayıcı-EGF, IGF-1 ve PDGF-B gibi büyüme faktörleri üretirler (Hardy and Spanos 2002). Erken dönem embriyonik hücre kültür araştırmalarında, embriyonik hücrelerden EGF, TGF- α , IGF-2 ve VEGF salımının gerçekleştiği tespit edilmiştir (Moller et al., 2001). Embriyonik süreçte EGF, IGF, PDGF ve çeşitli sitokinler etkinliklerini spesifik reseptörler aracılığıyla sağlar. Ayrıca blastosist gelişimiyle birlikte IGF-1 salımının da arttığı tespit edilmiştir.

İnsülin metabolizmasındaki artış protein sentezi ve hCG üretimini uyarır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 hücre üzerinde antiapoptotik etki göstererek morula ve blastosist aşamalarında hücre sayının artışı sağlar. Endometriyal epitel hücrelerden IL-8, IL-1 α ve IL-1 β salımını da uyararak blastosistin endometriyuma implantasyonunu kolaylaştırır (Hardy and Spanos 2002).

İmplantasyon sonrası fetüs gelişimi için endometriyal ve plasental vasküler gelişim başlar. Hamilelikte vasküler sistemin gelişimi vaskülogenez ve anjiogenez olmak üzere iki ayrı süreçte gerçekleşir. Vaskülogenez, endotelyal progenitör hücrelerin (anjioblastlar) temel vasküler ağı oluşturmasıyla karakterizedir ve fetal gelişim sırasında gözlenir. Anjioblastlar kaynağını kemik iliğinden ve periferel kandan alır. Vaskülogenez üç aşamada tamamlanır:

* Hemanjioblast ve anjioblastların uyarılması (FGF tarafından düzenlenir.)

* Başlangıç kan damarlarının oluşumu (VEGF ve VEGFR tarafından düzenlenir.)

* Vaskülogenezden anjiogeneze geçiş (Zygmunt et al., 2003, Arroyo and Winn 2008)

Plasental vasküler gelişim implantasyondan 21 gün sonra başlar ve hamilelik süresince devam eder. İlk olarak plasentanın iç dokusunu, kalın sinsityotroblast tabakasıyla örtülü, sitotrofolastlardan oluşan primer villus oluşturur. Daha sonra hemen bu tabakanın yanında homojen bağ doku hücrelerinden oluşan sekonder villus tabakası gözlenir. Vaskülogenez ilk olarak, tersiyer villus aşamasında gelişir. İmplantasyondan sonraki 28. günde lümen yapıları izlenebilir. Lümen yapıları içinde ise eritrositler ve perisitler, etrafında bazal lamina ve villöz kapillerin gelişimi için gerekli hemanjioblastik hücreler gözlenir. Hamileliğin ikinci yarısından sonra kapiller gelişim ve diferansiyasyon anne ve fetüs arasındaki besin-gaz değişimine olanak sağlar (Zygmunt et al., 2003).

İnsan plasentası, plasental vasküler gelişim ve hamileliğe vasküler adaptasyon için gerekli anjiogenik madde açısından zengin bir kaynaktır. Hamileliğe uterusun vasküler adaptasyonunda direkt olarak hCG etkili olsa da vaskülogenez ve anjiogenez aşamalarında VEGF' nin indirekt etkisi gözlenmektedir (Zygmunt et al., 2003).

Vasküler formasyon ve trofoblastik invazyonu sağlayan VEGF' nin salımı, villöz trofoblastlar ve fetal makrofajlardan; reseptörleri olan VEGFR-1' in ve VEGFR-2'nin salımı ise villöz endotelyal hücreler ve sitotrofoblastlardan gerçekleşir. Plasental gelişim aşamasında VEGF ile birlikte villöz trofoblastlardan salınan PIGF ve bFGF molekülleri de rol alır. Ayrıca VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinin dolaşımında bulunan çözünebilir formları da biyolojik aktiviteye katkıda bulunurlar (Clark et al., 1996).

Fetal gelişimde önemli olan IGF-1 ve IGF-2 plasenta ve fetus tarafından sentezlenir. Hamilelik boyunca makrofajlar ve endotelyal hücreler gibi plasentadaki çeşitli hücre grupları tarafından salınırlar. Trofoblastlardan salınan IGF-1, özellikle hamileliğin ilk üç ayında önemli düzeyde belirlenmesine rağmen son dönemlerde izole edilememiştir. Ayrıca sitotrofoblastlardan yüksek miktarda salınan IGF-2 uterusun anjiogenez aktivitesini uyarır. Bu nedenle miyometriyal ve endometriyal vaskülariteyi endotelyal hücrelerden salınan IGF-2' nin düzenlediği düşünülmektedir (Street et al., 2006).

Ovaryum kanseri, preeklampsi ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu gibi patolojik durumlarda VEGF, bFGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR2 oranlarında artış rapor edilmiştir (Geva and Jaffe 2000, Tsatsaris et al., 2003, Molskness et al., 2004). Ayrıca spontan düşük, preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı ve erken doğum gibi hamilelik sonuçlarında vasküler gelişime paralel olarak VEGF, PIGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR2 gibi moleküllerde artış gözlenmiştir (Vuorela et al., 2000, Tsatsaris et al., 2003, Galazios et al., 2004, Szukiewicz et al., 2005).

2.5 ERKEN DOĞUM (PRETERM DOĞUM)

Dünya sağlık örgütü (WHO) 1961 yılında, hamilelik yaşını da prematür bebekler için bir kriter olarak belirlemiş ve 37 hafta öncesinde doğan bebekler için bir grup oluşturmuştur. Buna göre; DDA 2500 gram ve daha az ağırlıkta olan, ED ise

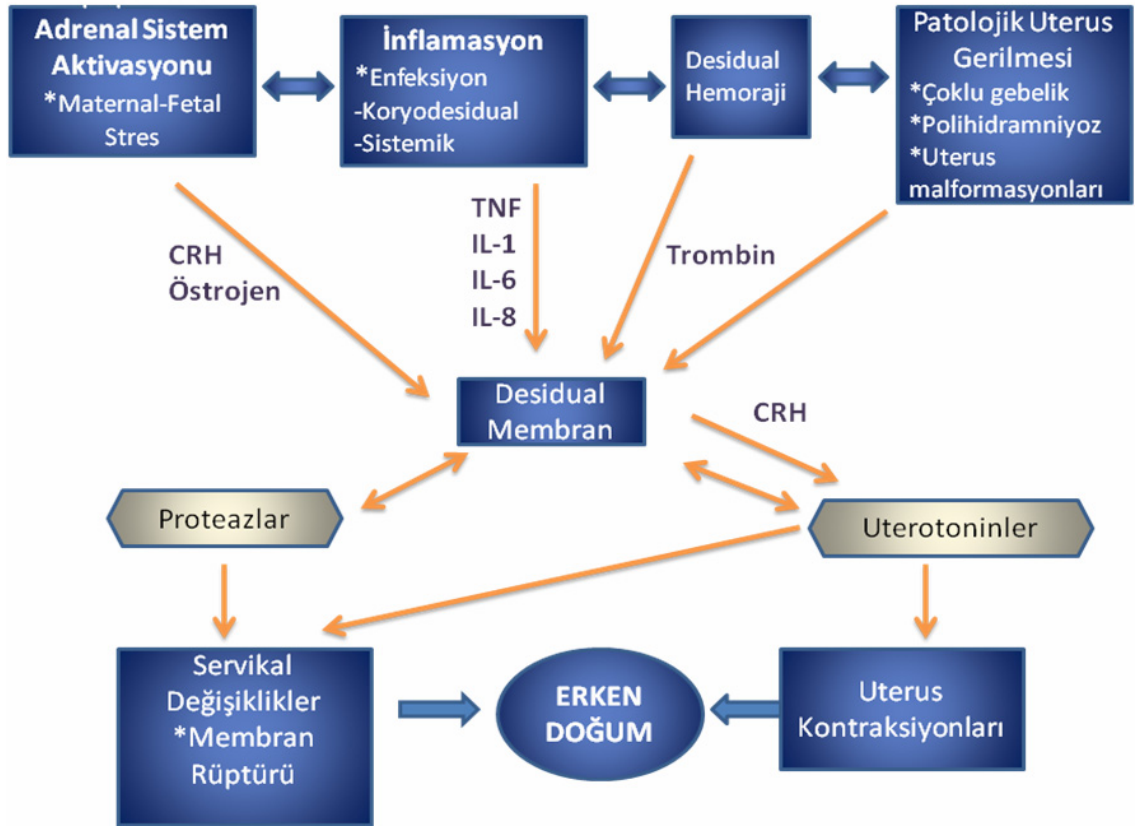
37 haftadan önce doğan bebekleri tanımlamak için kullanılmaktadır (Cunningham et al., 2005).

Amerika Birleşik Devletleri'nde; prematürite ile ilgili yapılan epidemiyolojik araştırmalarda ED ve DDA'lı infantil doğumun oransal olarak arttığı gözlenmiştir. ED oranı 2004 yılı için %12,5 olarak belirlenmiştir. ED oranının artışı, DDA'lı infantların da artışına katkıda bulunmaktadır. 2004 yılı için intrauterin gelişim geriliği oranı da % 8,1 olarak belirlenmiştir (Goldenberg et al., 2008).

Doğum ağırlığı ve hamilelik süresi neonatal ve infantil sağlık için önemli belirteçlerdir. Hamilelik yaşına göre küçük olan infantların mortalite riski normal hamilelik yaşında olanlara göre 4-5 kat daha fazladır. Erken doğan ve/veya DDA'lı olan infantların morbidite riski, termde doğan ve normal doğum ağırlıklı infantlara göre daha yüksektir. Fetal gelişim kısıtlılığı, bebeğin ileriki yaşamında kronik hipertansiyon, kalp hastalığı, akciğer hastalığı ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle istenmeyen hamilelik sonuçlarının oluşumunun anlaşılması önem kazanmaktadır (Cunningham et al., 2005).

Hamileliğin 37. haftadan önce sonlanması olarak tanımlanan ED, perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. ED insidansı son 20 yıldaki tüm canlı doğumların % 9-11'ini oluşturmaktadır. ED'ye neden olan temel risk faktörü enfeksiyondur. Term öncesi doğumların %25'ini koriyoamniyonitis sebebiyle gerçekleştirir. (Romero et al., 2007).

Enfeksiyon dışında ED'ye neden olan hastalık ve durumlar arasında; uterus malformasyonları, uterusun aşırı gerilmesi (Çoğul gebelik, polihidramniyoz vb.), vajinal kanama, maternal-fetal stres, beyaz ırktan olmamak, düşük sosyoekonomik düzey, düşük BMI, az veya aşırı kilo alımı, sigara, madde bağımlılığı, ED öyküsü, servikal yetmezlik, ikinci veya üçüncü trimesterde maternal abdominal cerrahi, maternal medikal problemler, diyabet, ciddi hipertansiyon yer alır. ED oranına, medikal ve ekonomik etkiyi azaltmak için obstetrik bakımı arttırmak gereklidir (Challis et al, 2009).



Iams and Creasy (2004)'den modifiye edilmiştir.

Şekil 4. Erken Doğumda Önemli Patojenik Mekanizmalar

İntrauterin enfeksiyon sonucu ED gelişimi ve patojenik mekanizma, hücrel immüitenin aktivasyonu ile ilişkilidir. Mikroorganizmalar çeşitli enflamatuvar hücrelerden sitokin ve kemokinlerin salınımı uyarırlar. Mikrobiyal endotoksinler ve IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler, uterus kontraksiyonlarına neden olan PG üretimini ve fetal membranların direncini azaltan MMP salınımı arttırlar (Keelan et al., 2003, Challis et al., 2009).

IL-1: Bakteriyel ürünlere cevap olarak özellikle aktive monosit/makrofajlardan salınır. İnterlökin-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki biyokimyasal alt tipi vardır, IL-1 β normal hamilelik sırasında desidua ve plasental membrandan üretilir. İnterlökin-1 β mRNA düzeyi hamileliğin erken fazında, hamilelik olmayan uterusu göre artış gösterir. İnteraamniyotik enfeksiyon sonucu ED, amniyotik sıvıda IL-1 α ' ya

göre daha çok IL-1 β biyoaktivitesi ve konsantrasyonuyla ilişkilidir (Mitchell et al., 1993). Klinik ve histolojik koryoamniyonitis hastalarında, immünohistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemleriyle koryon ve desidual dokulardaki lokalize enflamatuvar hücre IL-1 β mRNA analizleri yapılmıştır. Koryoamniyonitis hastalarında makrofajların, nötrofil ve desidual hücelere göre daha yoğun miktarda IL-1 β salımı yaptığını belirlemişlerdir (Kauma and Johnson 1994).

TNF- α : İnterlökin-1 ile aynı özellikler taşıyan, aktive makrofajlar, nötrofiller ve desidual hücreler gibi hücre tiplerinden salınan bir sitokindir. Desiduada TNF- α tanımlanması ve plasental hücrelerde TNF reseptörlerinin belirlenmesi; bu sitokinlerin hamilelikte önemli rol oynadığını düşündürmüştür (Saji et al., 2000). Amniyotik sıvıda; ikinci ve üçüncü trimesterde, TNF- α izole edilememesine karşın, intraamniyotik enfeksiyon varlığında tespit edilmiştir. Ek olarak, ED yapan bireylerde ve intraamniyotik enfeksiyon varlığında, amniyon sıvısındaki TNF- α miktarının kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir (Romero et al., 1989c).

IL-6: Dokuda biyokimyasal, fizyolojik ve immunolojik değişiklikler gösteren, çok yönlü etkinliği olan enflamatuvar bir sitokindir. Trofoblastlar hem IL-6 salımı yaparlar hem de yüzeylerinde IL-6 reseptörleri taşırlar. Koryonik gonadotropin hormonun troblastik stimülasyonu ile IL-6 salımı gerçekleşir. İkinci trimesterde, intraamniyotik sıvıda IL-6 düzeyinin arttığı belirlenmiştir (Romero et al., 1990). İntraamniyotik IL-6 varlığı veya yokluğu doğum sırasında veya enfeksiyon varlığında değişkenlik gösterir. İnterlökin-6, intraamniyotik enfeksiyon varlığında yüksek, doğum sırasında orta ve doğum dışında düşük düzeylerde bulunur. Ayrıca, amniyon sıvısında intraamniyotik bakteriyel invazyona bağlı IL-6 düzeyinin belirlenmesinde, gram boyama yönteminin glikoz konsantrasyonu ve lökosit içeriği tespitine göre daha spesifik bir analiz yöntemi olduğu belirtilmiştir (Saji et al., 2000).

IL-8: Nötrofil ve T lenfosit kemotaksis ve aktivasyonunu uyaran bir sitokindir. IL-8 düzeyi amniyon sıvısında, hamileliğin orta dönemlerinde ve mikrobiyal enfeksiyon varlığında artış gösterir. Amniyon sıvısındaki nötrofil miktarı, IL-8 konsantrasyonuna paralel olarak değişkenlik gösterir. Ayrıca IL-8, amniyotik sıvıdaki lökosit kemotaksisini uyarır (Saji et al., 2000).

2.5.1 Erken Doğumda Sitokinlerin Etkisi

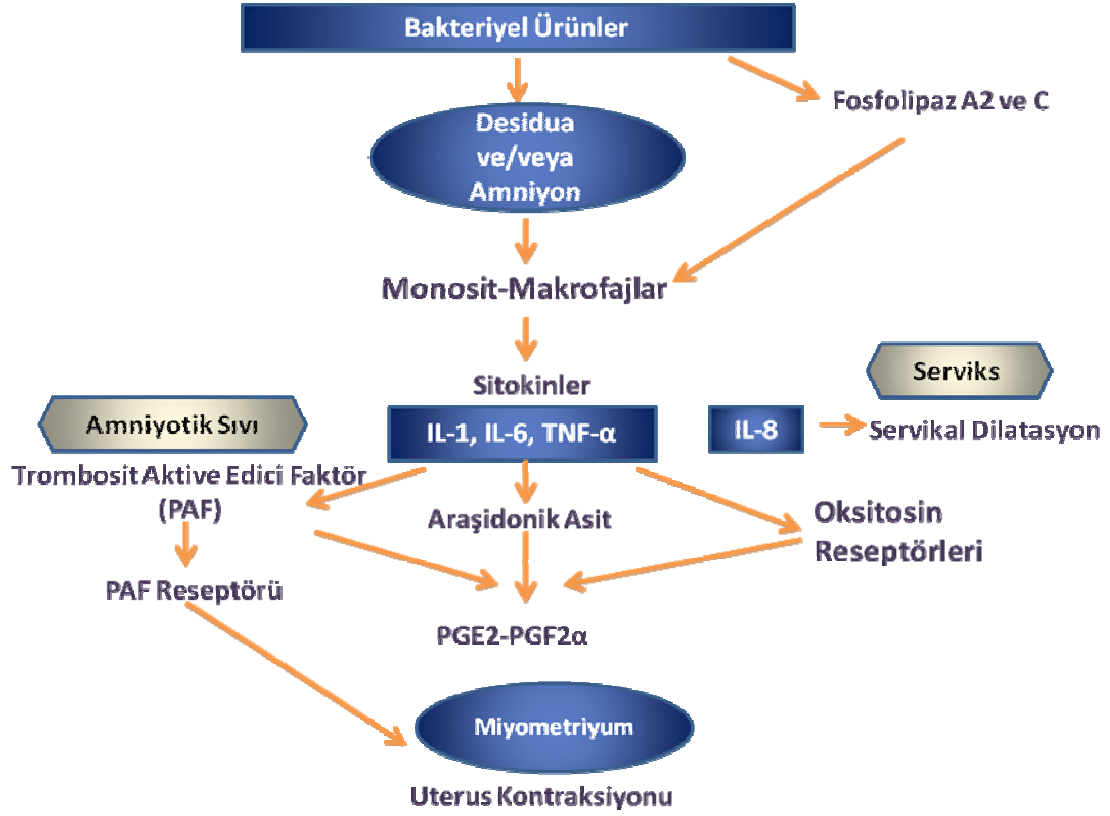
Erken doğum, patojeniteye bağlı olarak hücresel immün cevabın aktivasyonu ile karakterizedir. Mikroorganizmalar, hücre yüzeylerinde bulunan Toll-like reseptör (TLR) gibi yabancı ürünleri tanıyarak reseptörler ile çeşitli sitokinler ve kemokinlerin salınımını uyarırlar. Mikroorganizma ve ürünlerini tanıyan ve hücreli immüniteyi düzenleyen TLR'ler, özellikle enfeksiyona bağlı ED' de önemli rol oynarlar. Normal doğum ve ED süreçleri, mikrobiyal endotoksin (LPS) ve proenflamatuvar sitokinlerin uyarımıyla salınan PG ve MMP düzeylerine bağlı olarak değişkenlik gösterir (Challis et al., 2009).

Genel olarak enflamatuvar sitokinler, monositler/makrofajlar, endotel hücreler ve fibroblastlar tarafından üretilirler. Fetoplazental ünite, intrauterin enfeksiyon varlığına göre, plasental ve desidual hücreler tarafından çeşitli sitokinler sentezlenir ve salınırlar. Ayrıca intrauterin dokulara infiltre olan enflamatuvar hücreler, özellikle monosit/makrofajlar, dokunun enfeksiyona cevabı olarak çeşitli sitokinler üretirler. Desidua, LPS gibi bakteriyel ürünlere cevap olarak IL-1 ve TNF- α üretir. Hamile hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda sistemik ve intrauterin IL-1 ve TNF- α uygulanmasının, ED'ye ve doğumun başlamasına neden olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, koryodesidual enfeksiyon varlığında desiduanın sitokin üretiminin, indirekt olarak uterus kontraksiyonuna neden olabileceğini göstermektedir (Leslie et al., 2002, Mitchell et al., 2005). Desidua dışında koryon da enfeksiyonel durumda önemli bir sitokin kaynağıdır. Ayrıca koryoamniyonitis varlığında placentada yoğun miktarda IL-6 ve IL-8 sentezlenmektedir. Koryon membranı IL-1 uyarımıyla, desiduya göre daha fazla IL-6 ve IL-8 salımı gerçekleştirir. Plasentalın spesifik hücreleri olan trofoblastlarda IL-6, IL-1 ve TNF- α 'nın sinerjistik etkisi gözlenmiştir. Plasental hücre ve dokularda yapılan *in vitro* çalışmalarda, patojenik bakteriler veya LPS gibi enflamatuvar uyaranlara karşı sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL-10), kemokinlerin (IL-8) ve prostanooidlerin (PGE₂) arttığı gözlenmiştir. Koryoamniyonitis varlığında sitokinlerin artışı mikroorganizma ürünlerinin amniyon sıvısına geçişiyle oluşur. İntrauterin enfeksiyon sonucu aşırı

sitokin üretimi uterus kontraksiyonunu arttırarak ED' ye neden olur (Goodwin et al., 1998, Griesinger et al., 2001).

Figuroa et al. (2005), termde ve erken doğum yapan bayanlarda amniyon sıvısını proenflamatuvar sitokinler olan IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ve anaerobik bakteriyel içerik açısından değerlendirmişler, ED oranının proenflamatuvar sitokin düzeyi ve anaerobik bakteriyel içerik ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir.

Amniyon membranı, koryon ve desiduanın mekanik direncini sağlayan kollajenden zengin ekstraselüler matriks bütünlüğü desidual hücrelerden ve nötrofillerden üretilen proteazlar aracılığıyla bozulabilir. Enflamasyon ile birlikte IL-8 gibi kemokinlerin salımı artar. Dolayısıyla bölgede yoğun nötrofil infiltrasyonu ile nötrofil elastaz, nötrofil kollajenaz ve MMP-9 enzimlerinin de artışı gözlenir (Helmig et al., 2002). Ayrıca desidual nötrofillerden MMP-1 ve MMP-3 salımının ED'ye neden olduğu rapor edilmiştir (Challis et al., 2009).



Saji et al. (2000)'den modifiye edilmiştir.

Şekil 5. Bakteriyel Enfeksiyonun Neden Olduğu Erken Doğum

Prostaglandinler ve oksitosin, en önemli miyometriyal kontraktıl ajanlardır. Proenflamatuvar sitokinler, amnion hücreleri, koryonik ve desidual hücrelerden, COX-2 sentez ve aktivitesi yolu ile PGE₂ ve/veya PGF_{2α} üretimini arttırmırlar. IL-1β ve bakteriyel endotoksinler (LPS gibi) PG yıkımı için önemli bir enzim olan 15-hidroksiprostaglandin dehidrojenaz enziminin aktivitesini baskılar. IL-6 uygulanması sonucu, amniyotik ve desidual hücrelerden PG üretimi artar. Fetoplental ünite, IL-1β ve IL-4 sitokinlerinin PG reseptörlerinin ekspresyonunu ve çeşitli hücrelerden PG üretimini arttırdığı gözlenmiştir. Sitokinler sadece PG üretiminin artışında değil, PG reseptörlerinin salımını da düzenleyerek uterin kontraksiyonlarına neden olur (Keelan et al., 2003).

Oksitosin, doğumu sağlayan diğer bir kontraktıl ajandır. Fizyolojik etkisini oksitosin reseptörü aracılığıyla gösterir. Oksitosin reseptörleri desidua, trofoblastlar

ve fetal membranlarda yoğun miktarlarda bulunur. Oksitosin hormonu, reseptörlerinin bulunduğu dokulardan PGE₂ ve/veya PGF_{2α} üretimini arttırarak uterus kontraksiyonunu arttırır (Keelan et al., 2003).

Erken doğuma neden olan diğer bir mekanizma da; PAF'nin düzenlediği uterin kontraksiyondur. Plazminojen aktive edici faktör fetal akciğer ve böbrekten salınır ve amniyotik sıvı içeriğinde bulunur. İntrauterin enfeksiyon sırasında sinerjistik olarak sitokin aktivasyonunu etkiler. İnterlökin-1, TNF-α veya LPS, desidual makrofajlardaki PAF aktivitesini engelleyen enzim olan PAF-asetilhidrolaz enzimini baskırlar. Plazminojen aktive edici faktör aktivitesi artışı ile koryon ve desiduadaki PG üretimi artar, sitokinler ile birlikte sinerjistik bir etkiyle doğumu uyarırlar.

Erken doğumun sitokinlere bağlı nedenleri şöyle sıralanabilir:

* Servikal Dilatasyon: Sitokinlere bağlı olarak MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, PGE₂ gibi faktörlerin servikal dilatasyonu arttırması (Sennstrom et al., 2000, King et al., 2007).

* Membranın Rüptüre Olması: Proenflamatuvar sitokinlere bağlı olarak MMP-9 ve PGE₂ salımının artıp TIMP-2' nin azalması ile membranın incelmesi (Young et al., 2002).

* Miyometriyal Kontraksiyon: IL-1β ve TNF-α, oksitosin gibi PGE₂ sentezini arttırarak miyometriyumun kontraksiyonuna neden olurlar (Slater et al., 1999).

2.2.9 FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI

Geçmişte, hamilelik yaşı küçük olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerin 'intrauterin büyüme geriliği'ne maruz kaldıkları düşünülürdü. Ancak DDA' lı bebeklerde her zaman mental geriliğin olmayabileceğinin anlaşılmasıyla, anormal mental fonksiyonları işaret eden 'gerilik' kelimesi yerine 'fetal büyüme kısıtlılığı' terimi tercih edilmektedir. Tüm bebeklerin %3-10' unun büyüme kısıtlılığı olduğu tahmin edilmektedir (Cunningham et al., 2005).

Cunningham et al. (2005) belirttiğine göre Gruenwald (1963), DDA' lı bebeklerin yaklaşık 1/3' ünün matür olduklarını ve bunların küçük boyutlu olmalarının 'kronik plasental yetmezlik' ile açıklanabileceğini rapor etmiştir. Doğum ağırlığı hamilelik süresine bağlı olduğu gibi fetal büyüme hızı ile de yönlendirilmektedir.

Fetal büyüme; fetomaternal vaskülarizasyonun yeterli miktarda gelişimine bağlıdır. Plasental vaskülarizasyondaki yetersizlik, erken embriyonik mortalite, preeklampsi ve intrauterin gelişim geriliği ile ilişkilidir. Normal plasental gelişim trofoblastlardan salınan büyüme faktörleri (VEGF ve PIGF) ve reseptörleri (VEGFR-1 ve VEGFR-2) ile düzenlenir. VEGF, plasental gelişime katkısını, hücre membranında bulunan VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine; PIGF ise VEGFR-1 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanmayla gösterir. Ancak dolaşımda bulunan çözünebilir VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine de alternatif olarak bağlanabilirler. Transmembran ve sitoplazmik alanları bulunmayan sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 reseptörleri, yalnızca ligand- bağlayıcı alan ile VEGF ve PIGF moleküllerine bağlanırlar. Çözünebilir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1 ve sVEGFR-2 potansiyel anti-anjiogenik moleküllerdir, dolaşımdaki VEGF ve PIGF moleküllerine bağlanarak endojen reseptörlerle etkileşimlerini engellerler (Torry et al., 2004). Plasental trofoblastların hipoksi, enfeksiyon gibi etkilenimlerinde sVEGFR-1 salımlarının maternal dolaşımda arttığı, sVEGFR-1' in salımının aşırı artışının plasental sitotrofoblastik diferansiyasyon ve invazyonu inhibe ettiği belirtilmiştir. Bunun normal olmayan plasentasyon ile ilişkili olarak preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığının patogeneğinde direkt rol oynayabileceği düşünülmektedir. Enflamatuvar mediyatörler çeşitli hücrelerden VEGF salımını uyarırlar. Ancak bazı durumlarda enflamatuvar hücrelerden sVEGFR-1 salımının; VEGF uyarımıyla gerçekleşen anjiogenezi önlediği veya bozduğu bilinmektedir (Tsatsaris et al., 2003, Girardi et al., 2006).

Maternal immün cevap, hamilelik başarısının, komplikasyonlarının veya adaptasyonun ve açıklanamayan rekürrent düşük nedenlerinin belirlenmesinde temel rol oynar. Kompleks sitokin ağı maternal immün cevap ile birlikte plasental gelişim sürecini de düzenler. Enflamasyon veya immün yetersizlikler nedeniyle fetal büyüme kısıtlılığı gelişebilmektedir. Sitokinler, plasental gelişim ve büyümede önemli rol

oyunmaktadır. Plasentada desidual hücrelerden IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin uyarımıyla sekonder olarak IL-6 salımı artar (Holcberg et al., 2008). Tümör nekroz faktör- α , IL-1 β ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinler endotelial disfonksiyona neden olmaktadır. Preeklampsi; hipertansiyon, proteinüri, baş ağrısı, görme bozuklukları, üst karın ağrısı, oligüri ve konvülsiyon ile karakterize bir hamilelik komplikasyonudur. Endotelial disfonksiyon nedeniyle geliştiği belirtilmiştir. Preeklampitik bireylerde plasental dokuda, normal bireylere göre daha fazla miktarda IL-1 β ve IL-10 mRNA analiz edilmiştir (Rinehart et al., 1999). Preeklampitik bireylerde TNF- α mRNA tespit edilmesine rağmen normal bireylerde saptanmamıştır (Lazkowska et al., 2006).

2.6 PERİODONTAL HASTALIK İLE ERKEN DOĞUM VE FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI

Periodontitis; periodontal cep içerisinde geniş ülser epitel bir alan içerdiği için, sürekli olarak sistemik düzeyde patojenik ve enflamatuvar bir etkiye neden olabilmektedir. *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* gibi çeşitli periodontopatojen Gram (-) bakteriler; dokuya invazyonları ile direkt, LPS gibi ürünleriyle indirekt olarak çeşitli organ ve sistemlerde immünoenflamatuvar reaksiyonlar oluşturabilirler. Özellikle son yıllarda periodontal enfeksiyonlar, osteoporoz, diyabet, respiratuvar hastalıklar, preeklampsi, kardiyovasküler hastalıklar, ED ve DDA ile ilişkilendirilmektedir (Iacopino and Cutler 2000, Agueda et al., 2008a).

Yapılan çalışmalarda periodontitisin, kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz, kalp krizi, felç), diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi respiratuvar patolojiler ve hamilelik komplikasyonları (ED ve/veya DDA, düşük, ölü doğum) gibi pek çok sistemik durum ve hastalıkla ilişkili potansiyel bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (Tablo 7) (Offenbacher 1999, Kim and Amar 2006, Seymour et al., 2007, Mealey and Rose 2008b, Kornman 2008, Hingorani and D'Aiuto 2008).

Tablo 7. Periodontal Hastalığın Risk Oluşturabileceği Sistemik Durumlar ve Hastalıklar

Kardiyovasküler Sistem	Ateroskleroz Miyokardiyal Enfarktüs Felç Koroner Kalp Hastalığı
Respiratuvar Sistem	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Bakteriyel Pnömoni
Endokrin Sistem	Diyabet Osteoporöz
Reprodüktif Sistem	Erken Doğum Fetal Düşük Doğum Ağırlığı Düşük Preeklampsi Ölü Doğum

1996 Dünya Periodontoloji Çalıştayı (WWP)' nda periodontitis ve patolojisine odaklanılmış, sistemik ve periodontal hastalık arasında çift yönlü ilişki olabileceği düşünülmüştür (Offenbacher et al., 1996).

Bu nedenle bu etkileşimle ilgili olarak çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır:

*Periodontal bakteriler dolaşıma geçebilir, farklı alanlarda kolonize olarak enfeksiyona neden olabilirler (Li et al., 2000, Scannapieco 2005).

*Periodontal bakteriler, direkt inhalasyon yoluyla alt solunum yollarına geçip kolonize olarak pulmoner enfeksiyona neden olabilirler (Scannapieco 2005).

*Periodontal enfeksiyon; enflamatuvar mediyatör salımıyla enflamatuvar ve sistemik cevap oluşturabilir (Li et al., 2000, Scannapieco 2005).

*Periodontal enfeksiyon, karaciğer, pankreas ve arterler gibi farklı bölgelerden akut faz proteinlerinin salımını uyarabilir (Scannapieco 2005, Vettore et al., 2008a).

*Genetik ve çevresel etkenler sık rastlanan risk faktörleridir (Albandar 2002).

*Dolaşımdaki oral mikrobiyal toksinlerin etkisiyle metastatik lezyonlar oluşabilir (Li et al., 2000).

Periodontal hastalık enflamatuvar ve mikrobiyal olarak dokuyu etkiler. Periodontal hastalığı olan bir bireyde, ülsere sulkular epitelde toplam bakteri hacmi 10^9 - 10^{10} 'dur. Periodonsiyum yüksek derecede vasküler özellik gösterir, enflamasyon durumunda periodontal cebin hemen alt kısmında gingival kapillerdeki endotel hücreler proliferasyon olarak anastomozlar yaparlar. Persisten enflamatuvar hücre aktivasyonunun varlığında, periodontal dokudaki proenflamatuvar mediyatör düzeyi artar. Böylece periodontal hastalık sistemik dolaşımdaki enflamatuvar sitokinlerin artışı için potansiyel bir rezervuar oluşturur (Offenbacher 2004). Periodontitisli hastalarda, serum IL-1 β ve TNF- α , IL-6 ve CRP düzeyinde artış rapor edilmiştir (Slade et al., 2000, Ide et al., 2004, Pussinen et al., 2007).

Periodontal durumun kronik ve dönüşümlü bir yapıda olması, periodontal patojenlerin hematogen geçişine, vasküler yapının, karaciğerin ve fetoplasental ünitenin direkt mikrobiyal etkiye maruz kalmasına olanak tanır. Özellikle çiğneme ve diş fırçalama gibi işlemler sonrası mikroorganizmalar periferik dolaşıma geçer. Oluşan bakteriyemi sıklıkla geçici olmasına rağmen, şiddetli periodontal problem varlığında mikrobiyal yüklenme ve bakteriyemi artar. Periodontal hastalık ile serum CRP düzeyi arasındaki ilişkinin de temel olarak tekrarlayan bakteriyemiden kaynaklandığı düşünülmektedir (Slade et al., 2000). Erken doğum yapan ve periodontal hastalığı olan bireylerde akut faz reaktanı olan CRP artış göstermiştir (Moss et al., 2006).

Maternal sistemik enfeksiyon, fetoplasental üniteye enflamasyona neden olabilir. Enfeksiyon; maternal olarak amniyotik membran, plasenta, amniyotik sıvı, fetal akciğer, fetal beyin ve fetal dolaşımı etkileyebilir.

- PGE₂ salımı, IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin etkisiyle artar. Uterin düz kas kasılmasının artışıyla servikal açılma, dilatasyon ve prematür doğum gözlemlenebilir.
- Koryoamniyotik membranların enflamasyonu ile MMP salımı artar. Fetoplasental membranlardaki kollajen matriks yıkımı ve mekanik zayıflama ile birlikte prematür doğum gerçekleşebilir.

- Enfeksiyon sonucu oluşan enflamatuvar cevap plasentada da direkt bir yaralanmaya neden olur. Enflamasyon alanlarında hemoraji ve nekroz oluşabilir. Bu da fetal perfüzyon ve gelişimi engelleyebilir (Offenbacher 2004, Romero et al., 2006).

Çeşitli araştırmalarda, maternal periodontal hastalık ile ED, DDA ve preeklampsi gibi hamilelik komplikasyonları arasındaki ilişki ileri sürülmüştür (Offenbacher et al., 1996, Dasanayake 1998, Boggess et al., 2003). Hamile bireylerde periodontal hastalığın şiddeti ilk trimesterde %15 iken, ikinci ve üçüncü trimesterlerde %25'e çıkmaktadır (Offenbacher and Beck, 2001). Hamilelikte en sık karşılaşılan periodontal problemler, gingivitis ve periodontitistir. Genel olarak hamilelikte gingivitis prevalansının %30-100, periodontitis prevalansının da %5-20 arasında olduğu ifade edilmiştir (Guncu et al., 2005). Periodontal hastalık şiddeti prevalansının 2 kat daha fazla olduğu Afrika Amerikanlarında, ED'nin ve PPDDA'lı bebek doğumunun artması, periodontal hastalık ve hamilelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi açıkça göstermektedir. Afrika Amerikanları ve beyaz ırktan olan ED yapan bireyler arasında, amniyotik sıvıdaki proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokin düzeylerinin farklılık gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca bu farklılığın popülasyonlar arasındaki risk faktörlerinin belirlenmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır (Offenbacher et al., 2001). Toygar et al. (2007), 3576 Türk kadınında maternal periodontal sağlığın doğum sonuçlarına etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, toplumsal periodontal tedavi gereksinimi indeksi (CPITN) değerlerinin artışının PDDA için bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir.

Hamileliğin ikinci trimesterında dental plak içindeki Gram (-) bakteri miktarında artış tespit edilmiştir (Li et al., 2000). ED yapan bireylerde amniyon sıvısında, *F. nucleatum*, *P. gingivalis* ve *C. rectus* gibi oral floranın belirgin olan bakterilerinin artış gösterdiği rapor edilmiştir (Offenbacher et al., 1998). Gram (-) bakterilerle ilişkili olan periodontal hastalık, çeşitli biyoaktif moleküller ile dokuyu direkt olarak etkiler. Mikrobiyal bir endotoksin olan LPS, makrofaj ve diğer enflamatuvar hücreleri, IL-1 β , TNF- α , IL-6, PGE₂ gibi sitokinlerin ve MMP' nin salınımı için aktive eder. Bu mediyatörler dolaşımdan plasental bariyere ulaşarak geçebilirler. Amniyon sıvısında fizyolojik düzeylerdeki PGE₂ ve TNF- α , ED' ye neden olabilmektedir (Offenbacher et al., 1998, Agueda et al., 2008a).

Çeşitli hayvan çalışmaları, periodontal hastalığın prematür doğumun ve fetal gelişim kısıtlılığının temel nedenleri arasında olduğunu göstermiştir (Collins et al., 1994b, Collins et al., 1994a). Belanger et al. (2008), test grubuna intravenöz olarak periodontal hastalığın spesifik bakterilerinden olan *P. gingivalis*, kontrol grubuna ise yalnızca fosfatla tamponlanmış salin enjekte edip, plasenta, amniyotik sıvı ve fetüsü değerlendirmişlerdir. *P. gingivalis* verilen grupta, koryoamniyonitis ve fetal enfeksiyon geliştiğini gözlemişlerdir. Hematojen yol ile geçiş gösteren enfeksiyonun hamilelik sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebileceğini savunmuşlardır. Bir başka deneysel çalışmada, subkütan olarak test grubuna *P. gingivalis*; kontrol grubuna ise salin enjekte edilmiş ve serum TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-10 düzeyleri değerlendirilmiştir. Test grubunda gözlenen fetal büyüme kısıtlılığının TNF- α düzeyindeki yükselme ve IL-10 düzeyindeki ise azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Lin et al., 2003).

Offenbacher et al. (1996), hamilelik sırasında, periodontitis gibi oral enfeksiyonların bakteriyemi ve hamilelik komplikasyonlarına neden olduğunu belirtmişlerdir. Deneysel çalışmalarda; *P. gingivalis* enfeksiyonunun, PGE₂ ve TNF- α salımının uyarılmasıyla fetal ağırlığın %15-16 oranında azalttığı gözlenmiştir (Collins et al., 1994b). Diğer bir çalışmada; kontrollü ve plak oluşumunu arttıran diyet uygulanarak deneysel periodontitis oluşturulan hayvanlara, *P. gingivalis* eksojen olarak verilmiştir. Dental plak oluşumunu arttıran diyet ve *P. gingivalis* uygulanan hayvanlarda fetal ağırlığın %22,5 oranında azaldığı gözlenmiştir (Collins et al., 1994a).

Madianos et al. (2001), 351 yenidoğanda umbilikal kordon kanını değerlendirmişler ve prematür doğan bebeklerde oral patojenlere karşı gelişen spesifik IgM cevabının, normal doğan bebeklere göre daha yüksek düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir. Maternal Ig M plasental bariyerden geçemediğine göre, bu artışın fetüsün intrauterin olarak enfeksiyona direkt maruz kalmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Diğer bir çalışmada, fetüste periodontal bakterilere karşı oluşan enflamatuvar cevabın, prematürite riskini arttırdığı bildirilmiştir. 640 yenidoğandan umbilikal kan alınarak, periodontal patojenlere (*C. rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella nigrescens*, *P. intermedia* and *F. nucleatum*) karşı gelişen CRP,

IL-1 β , TNF- α , PGE₂, serbest radikal olan 8-izoprostan ve Ig M düzeyleri analiz edilmiştir. Periodontal patojenlerden en az bir tanesine karşı bile olsa, gelişen IgM ve enflamatuvar mediyatör cevabı prematürite riskinin yüksek oranlarda artışına neden olmuştur. Bu sonuç, maternal periodontitis ve prematürite arasındaki mekanizmayı, fetüsün oral patojenlere maruz kalması ve fetüste enflamatuvar cevabın oluşmasıyla aydınlatmaktadır (Boggess et al., 2005).

Offenbacher et al. (1996), periodontitisli hamile bireylerde ED ve PDDA'lı bebek doğumu insidansını %18.2 olarak belirlemişlerdir. Periodontitisin hamilelik sonuçları için önemli bir risk faktörü olduğuna dikkat çekmişlerdir. Saddki et al. (2008), periodontitisli annelerde DDA insidansını %14.2 olarak belirlemişlerdir. Ek olarak, periodontitisli bireylerde doğumların DDA ile sonuçlanma riskinin periodontitisli olmayanlara göre 4.27 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.

Ancak bazı araştırmalarda periodontitis varlığının ED ve/veya DDA ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (Marakoglu et al., 2008, Pitiphat et al., 2008). Vettore et al. (2008b), vaka kontrol çalışmalarında 116 kadında doğum sonrası peridontal mikroflora içeriğinin ve periodontitisin ED ve/veya DDA ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. CD'nin DDA'lı bebeği olan annelerde daha yüksek olduğunu ancak ED ve PDDA grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Periodontal mikroflora ve periodontal hastalık varlığının ED ve/veya DDA ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir.

Tedavi içeren araştırmalarda; hamile bireylere uygulanan periodontal tedavinin hamilelik sonuçlarını olumlu yönde etkilediğine değinilmiştir.

Mitchell-Lewis et al. (2001); 74 periodontal tedavi uygulanan ve 90 periodontal tedavi uygulanmayan hamile bireydeki doğum sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Periodontal tedavi uygulanmayan bireylerde, ED ve/veya DDA'lı bebek doğum insidansının yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak çalışma grubunun küçük olması nedeniyle istatistiksel anlamlı bir farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir. Ek olarak, ED yapan ve DDA'lı bebeği olan annelerde, *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) ve *C. rectus* düzeylerinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Lopez et al. (2002b), Lopez et al. (2005); hamileliğin 28. haftasından önce periodontal tedavi uygulanan annelerin ED ve/veya DDA'lı bebek doğum

oranlarının, periodontal tedavi uygulanmayanlara daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bu düşüş, periodontal olarak sağlıklı, gingivitis ve periodontitisli anneler karşılaştırılarak belirlenmiştir.

Jeffcoat et al. (2003), 366 periodontitisli, hamileliğin 21. ve 25. haftalarında olan kadınlarda 3 farklı periodontal tedavi yaklaşımını karşılaştırmışlardır. Tedavi prosedürü olarak; 1. gruba dental profilaksi ve plasebo kapsül; 2. gruba diş taşı temizliği-kök yüzeyi düzeltilmesi ve plasebo kapsül; 3. gruba ise diş taşı temizliği-kök yüzeyi düzeltilmesi ve metronidazol kapsül uygulanmıştır. Sonuç olarak; diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltilmesinin ED riskini azalttığı, ancak periodontal tedaviye ek olarak metronidazol kullanımının, hamilelik sonuçlarına herhangi bir etkisinin olmadığını belirlemişlerdir. Michalowicz et al. (2006), 823 hamile bayanda, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltirmesine ek olarak, tüm ağıza aylık olarak polisaj uygulamışlardır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fetal doğum ağırlığı ve doğum zamanı açısından anlamlı bir fark bulamamalarına rağmen, kontrol grubunda spontan düşük ve ölü doğum oranının yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Offenbacher et al. (2006) ise; periodontal tedavinin, ED insidansını anlamlı derecede azalttığını saptamışlardır. Tedavi yapılan grupta ED insidansını %27.2, kontrol grubunda ise % 45.8 olarak belirlemişlerdir. Hujoel et al. (2006), hamilelik sırasında ve öncesinde periodontal tedavinin DDA'ya etkisini değerlendirmişlerdir. Sigara, diyabet, ırk gibi çevresel ve genetik faktörlerin DDA ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu belirlemelerine rağmen tedavinin DDA'ya herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Shub et al. (2006), periodontal hastalığın doğum sonuçlarına etkisini belirlemeye yönelik olarak 26 vaka kontrol ve kohort çalışmaları değerlendirmişlerdir. Periodontal hastalığın LPS ve PG gibi uyarıcılar aracılığı ile doğum sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebileceği ve periodontal tedavinin ED riskini azaltabileceğini belirlemişlerdir. Periodontal tedaviye yönelik randomize kontrollü araştırmalar değerlendirildiğinde periodontal hastalığın hamilelik komplikasyonlarına etkisinin önemi doğrulanmıştır. Scanniepo et al. (2003); 12 tedavi içeren sistemik derlemeyi değerlendirmiş, periodontal hastalığın, ED ve DDA'lı bebek doğumu için bir risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak uzun dönem ve tedavi içeren araştırmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

Manau et al. (2008), periodontal hastalığın ED ve/veya DDA ile etkisini değerlendirmeye yönelik çeşitli araştırmaları değerlendirdiklerinde; periodontal hastalık tanı ve ölçüm kriterlerinin, periodontal hastalık ile hamilelik sonuçlarının ilişkisini anlamlı derecede etkiledikleri sonucuna varmışlardır. Farklı araştırmalarda bulguların uyumluluğu için tek tip periodontal tanı kriteri ve ölçümlerin gerekliliğine değinmişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, doğumunun üzerinden en fazla 48 saat geçmiş, ND yapan, ED yapan ve PDDA'lı bebeği olan 109 anne ve hamile olmayan (HO) 51 birey olmak üzere toplam 160 gönüllü bireyde gerçekleştirildi.

Çalışmaya katılan doğum yapmış bireylerden oluşan gruplar, Mayıs 2008 ve Temmuz 2009 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran gönüllü bireylerin katılımıyla oluşturuldu. Bu bireylerin çoğul hamile olmamalarına, preeklampsi ve önceki doğum sayısı 3'ten fazla olmamasına dikkat edildi. Doğumunun üzerinden en fazla 48 saat geçmiş olan bireylerin periodontal kayıtları supin pozisyonda ve bir ışık kaynağı yardımıyla alındı.

HO grubu; Mayıs 2008 ve Temmuz 2009 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran, doğum yapmışsa doğumunun üzerinden en az 1 yıl geçmiş olan, menstrüel siklusün foliküler fazında (menstrüasyon sonrası 7-14 gün) olan gönüllü bireylerden oluşturuldu.

Tüm bireylerin, diyabet, guatr, kardiyovasküler hastalıklar, şiddetli anemi, karaciğer yetmezliği, üriner enfeksiyon, bakteriyel vajinit, viral ve fungal enfeksiyonlar gibi başka sistemik problemlerinin olmamasına, sigara içmemelerine, alkol kullanmamalarına, son 6 ay içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmalarına, son 3 ayda antibiyotik ve antienflamatuvar ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Ek olarak, tüm bireylere tam kan sayımı yapıldı, lökosit düzeyi 5200 ile 12400 cfu/mm³ arasında olan bireyler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm bireylere araştırmanın amacı, yöntemi hakkında bilgi verildi ve onam formu imzalatıldı. Araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Toplantı tarihi: 16.04.2008, Toplantı sayısı: 03/08).

Çalışmaya katılan bireyler bebek doğum yaşına, ağırlığına (WHO, 1996) ve hamilelik varlığı/yokluğuna göre dört ana gruba ayrıldı:

1. Bebek doğum yaşı ≥ 37 hafta olan ve bebek ağırlığı ≥ 2500 gr. olan bireyler ND yapan gruba,
2. Bebek doğum yaşı < 37 hafta olan ve bebek ağırlığı > 2500 gr. olan bireyler ED grubuna,
3. Bebek doğum yaşı < 37 hafta olan ve bebek ağırlığı < 2500 gr. olan bireyler PDDA grubuna,
4. Hamile olmayan ve/veya doğumunun üzerinden en az 1 yıl geçmiş olan bireyler HO grubuna dahil edildi.

3. 1 Periodontal Değerlendirme

Bireylerin periodontal doku sağlığının teşhisinde, üçüncü molarlar dışındaki dişler değerlendirildi. Tüm ağızda en az 18 diş olmasına dikkat edildi.

Tüm gruplardaki bireyler periodontal durumlarına ilişkin kriterlere göre alt gruplara ayrıldı.

1. Klinik muayenede $G\dot{I} < 1$ ve $K\dot{I} \leq \%25$ olan, klinik ataçman kaybı olmayan bireyler periodontal sağlıklı (s),
2. Her yarım çenede en az iki dişte ve en az iki bölgede sondlamada kanama ($K\dot{I} \geq \%25$) ve dişte iltihabi bulgusu olan ($G\dot{I} \geq 1$), klinik olarak iltihabi periodontal hastalığa bağlı ataçman kaybı olmayan bireyler gingivitis (g),
3. Dört veya daha fazla dişte 5 mm cep derinliği olan ve en az 2 mm ataçman kaybı olan bireyler kronik periodontitis (p) gruplarına dahil edildi. (Armstrong 1999).

3.1.1 Gingival İndeks (Gİ)

Dişetindeki enflamasyonu belirlemek amacıyla Løe ve Sillness (1963)' in Gİ sınıflandırması kullanıldı. Gingival indekse göre;

0: Sağlıklı dişeti

1: Hafif iltihap varlığı: Hafif renk değişikliği ve hafif ödem, sondlamada kanama yok.

2: Orta derecede iltihap varlığı: Kırmızılık, ödem ve parlaklık, sondlamada kanama yok.

3: Şiddetli iltihap varlığı: Belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya eğilim.

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual olmak üzere toplam 4 yüzeyinden alınan Gİ değerleri toplamı, mevcut diş yüzey sayısına bölünerek ortalama değer hesaplandı.

3.1.2 Plak İndeksi (Pİ)

Plak ölçümünde Sillness ve Løe (1964)' nin Pİ sınıflandırması kullanıldı. Bu indekse göre;

0: Dişeti bölgesinde plak yok

1: Serbest dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde gözle görülemeyen, sadece sond ile fark edilebilen plak varlığı,

2: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti varlığı,

3: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde gözle görülebilir yoğunlukta yumuşak eklenti varlığı

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal, lingual olmak üzere toplam 4 yüzeyinden alınan Pİ değerleri toplamı, mevcut diş yüzey sayısına bölünerek ortalama değer hesaplandı.

3.1.3 Dişeti Kanama İndeksi (Kİ)

Dişetinde kanama varlığı Ainamo ve Bay (1975)' in tanımladığı indeksle belirlendi. Bu indekse göre, periodontal sond gingival sulkus içinde hafif bir basınç uygulanarak gezdirildiğinde kanamanın oluşması durumunda (+), kanamanın olmaması durumunda (-) değer verildi. Toplam değerin ortalaması yüzde olarak hesaplandı.

3.1.4 Periodontal Cep Derinliği (CD)

Periodontal cep derinliği, altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) Williams periodontal sondu (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) ile ölçüldü. Periodontal sond basınç uygulanmadan dişlerin uzun eksenine paralel olarak konumlandırılarak, dişeti kenarından periodontal cep tabanına olan mesafe belirlendi. Ortalama CD, cep derinlikleri toplamının mevcut dişe ait ölçülen bölge sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

3.1.5 Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Diş e ait KAS değeri, Williams periodontal sondu ile mine-sement sınırından periodontal cep tabanına olan mesafe ölçülerek belirlendi. Her dişte altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) ölçüm yapıldıktan sonra ortalama KAS değeri, toplam KAS değerlerinin tüm dişlere ait ölçülen bölge sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

3.2 Serum Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Analizleri

- * Çalışmaya katılan tüm bireylerden 10 ml venöz kan örnekleri alındı.
- * Serumları santrifüje edilerek ayrıldı.
- * Eppendorf tüplerine alınan serum örnekleri analiz gününe kadar -80°C 'de saklandı.

Örneklerin analizleri Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, VEGF, PIGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 enzim bağılı immunosorbant assay (ELISA) ticari kitleri (Biosource®, Belçika; R&D® Quantikine, USA) kullanıldı.

IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, VEGF, PIGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 ELISA yöntemlerinin analizi için;

*ELISA plaklarının kuyucukları, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, VEGF, PIGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2ye özgü monoklonal antikorla kaplanmıştır. Bu antikorlar kalibratör ve örneklerle verilen IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, VEGF, PIGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 moleküllerini bağıladığı için, horseradish peroksidaz (HRP) bağılı antikorlar (Mab 2) kuyucuklara eklendi.

*İnkübasyonun ardından yıkamayla bağılı olmayan antikorlar uzaklaştırılıp, kromojenik solüsyon (TMB) eklenerek inkübe edildi.

- *Stop solüsyonla reaksiyon durdurularak kolorimetrik değerlendirme yapıldı.

Bu kit ile belirlenebilir limit; IL-1 β için 1 pg/ml, IL-6 için < 2 pg/ml, TNF- α için 1.7 pg/ml, IL-10 için < 1 pg/ml, VEGF için < 5 pg/ml, PIGF için < 7 pg/ml, sVEGFR-1 için 3.5 pg/ml ve sVEGFR-2 için 5 pg/ml' dir.

Çalışmamızda analizde kullanılacak çözeltiler, kitte bildirilen yöntemeye uygun olarak hazırlandı.

*Her birinden 200 μ l olmak üzere kalibratör, kontrol ve örnekler uygun kuyucuklara eklenip, tüm kuyucuklara 50 μ l anti-IL-1 β , anti- IL-6, anti TNF- α , anti-IL-10, anti-VEGF, anti-PIGF, anti-sVEGFR-1 ve anti-sVEGFR-2 HRP konjugat ilave edilmiş ve plastik örtüyle kapatılarak oda sıcaklığında 700 rpm ayarlı horizontal karıştırıcıda 2 saat bekletildi.

*Kuyucuklardaki sıvı aspire edilip her kuyucuk 0.4 ml yıkama solüsyonuyla 4 kez yıkanmıştır ve tekrar sıvılar aspire edilerek bağlı olmayan antikorlar uzaklaştırıldı.

*Tüm kuyucuklara 200 μ l kromojenik TMB solüsyonu eklenip oda sıcaklığında 700 rpm ayarlı horizontal karıştırıcıda 30 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucuklara 100 μ l stop solüsyon eklenerek kuyucukların absorbansı, 450 nm dalga boyunda spektro-fotometre ile okutulup optik okuyucudan elde edilen değerlere göre bir eğri oluşturuldu. Okunan serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, VEGF, PIGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 değerleri pg/ml olarak belirlendi.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler, SPSS 15.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler, Ortalama \pm Standart Sapma (SS) olarak verildi. Çalışma grupları arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için One-way ANOVA testi ve t-testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesiyle birlikte Mann-Whitney U testi uygulandı. Periodontal parametreler ve serum parametrelerinin korelasyonları, ana gruplar arasında Pearson korelasyon

analizi; alt gruplar arasında ise Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hesaplamalarda kritik değerler; One-way ANOVA testi ve Kruskall-Wallis testi için $p < 0.05$; t testi için $p < 0.017$ ve Mann-Whitney U testi için ise $p < 0.0125$ değerleri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmıza, ND yapan gruba yaş ortalaması 25.77 ± 4.31 olan 36 birey; ED yapan gruba yaş ortalaması 25.02 ± 4.50 olan 37 birey; PDDA'lı bebeği olan gruba yaş ortalaması 24.55 ± 4.54 olan 36 birey; HO grubuna ise yaş ortalaması 25.49 ± 3.83 olan 51 birey olmak üzere toplam 160 birey dahil edildi (Tablo 8). Tüm bireyler arasında yaş, boy ve BMI değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Ancak PDDA grubundaki annelerin kilosunun ND grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Doğum sonuçları ve bebeklerinin cinsiyet, doğum yaşı ve ağırlıklarına göre dağılımları Tablo 8' de görülmektedir.

Tablo 8. Tüm bireylerin yaş, boy, kilo ortalamaları ve bebeklerin cinsiyet ve doğum ağırlıklarının dağılımı

		ND	ED	PDDA	HO	Genel	ANOVA P değerleri	t-testi P değerleri
BİREYE AİT BİLGİLER	YAŞ	25.77±4.31	25.02±4.50	24.55±4.54	25.49±3.83	25.23±2.57	0.623	
	BOY (cm)	161.58±6.27	159.27±6.23	158.61±4.56	161.27±6.03	160.25±5.91	0.078	
	KİLO (kg)	71.66±8.45	69.17±6.35	59.11±8.90	58.61±6.72	65.67±8.41	0.000*	0.006 †
	BMI (kg/m ²)	20.92±4.05	20.79±3.13	19.32±3.68	18.34±2.82	19.59±3.69	0.000*	0.000 †, §, **
BEBEĞE AİT VERİLER	Cinsiyet	Erkek	%61.1	%45.9	%41.7	-	-	
		22	17	15	-	-		
	Kız	%38.9	%54.1	%58.3	-	-		
		14	20	21	-	-		
	Doğum Ağırlığı (gr)	3392.22±311.68	2801.62±146.65	2061.94±432.78	-	-		
	Doğum Yaşı (hafta)	38.75±1.18	35.37±0.63	34.27±3.50	-	-		

*4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

† ND - PDDA , ‡ ND - HO, § ED-HO, ** PDDA-HO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017)

Tüm bireylerin hamilelik durum, sonuç ve periodontal tanılarına göre dağılımı Tablo 9’ da görülmektedir.

Tablo 9. Tüm bireylerin hamilelik sonuçları ve periodontal tanıya göre grup dağılımı

	ND	ED	PDDA	HO
Sağlıklı	-	-	-	17
Gingivitis	18	19	18	17
Periodontitis	18	18	18	17
Toplam (n)	36	37	36	51

ND: Normal doğum yapan grup, ED: Erken doğum yapan grup
PDDA: Preterm düşük doğum ağırlıklı bebeği olan grup.

Tüm bireylere uygulanan anketlere göre öğrenim düzeyi, meslek ve gelir düzeyine ait bulguların dağılımı Tablo 10’ da gösterilmiştir. Buna göre bireylerin %57.5’ i ilköğretim mezunudur. Bireylerin %71.9’ u ev hanımı ve % 45.6’ sı düşük gelir düzeyinde bulundu. Gruplar arası karşılaştırmada; öğrenim düzeyi, meslek ve gelir düzeyi açısından doğum yapan anne grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ancak HO grubuna göre ND grubunda öğrenim düzeyi ve meslek durumu; PDDA grubunda ise meslek durumu, öğrenim ve gelir düzeyleri açısından anlamlı derecede farklılık belirlendi ($p<0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm bireylerin öğrenim durumu, meslek ve gelir düzeylerinin dağılımı

		Genel		ND		ED		PDDA		HO		κ^2	p değeri
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n		
Öğrenim Durumu	İlköğretim	57.5	92	25	23	27.2	25	30.4	28	17.4	16	0.000*	0.008† 0.000‡
	Lise	20.6	33	24.2	8	27.3	9	12.1	4	36.4	12		
	Yüksek okul	8.8	14	7.1	1	14.3	2	7.1	1	71.4	10		
	Üniversite	13.1	21	19	4	4.8	1	14.3	3	61.9	13		
Meslek	Öğrenci	6.9	11	-	-	-	-	-	-	100	11	0.000*	0.005† 0.001‡
	Ev hanımı	71.9	115	24.3	28	28.7	33	27	31	20	23		
	Memur	13.8	22	27.3	6	4.5	1	13.6	3	54.5	12		
	İşçi	6.9	11	9.1	1	27.3	3	18.2	2	45.5	5		
	Serbest	0.6	1	99.4	1	-	-	-	-	-	-		
Gelir Düzeyi	Düşük	45.6	73	20.15	15	34.2	25	24.7	18	20.5	15	0.002*	0.010‡
	Orta	37.5	60	25	15	15	9	26.7	16	33.3	20		
	Yüksek	16.9	27	22.2	6	11.1	3	7.4	2	59.3	16		

*4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$)

ND: Normal doğum yapan grup, ED: Erken doğum yapan grup PDDA: Preterm düşük doğum ağırlıklı bebeği olan grup.

†ND-HO, ‡ PDDA-HO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$).

Araştırmamıza katılan tüm bireylere uygulanan anketlere göre ağız-hijyen alışkanlıklarına ait bulguların dağılımı Tablo 11’ de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre bireylerin % 52.5’ inin diş fırçalama alışkanlıklarının düzenli olmadığı, % 77.5’ inin arayüz hijyen araçlarını kullanmadığı ve %83.8’ inin de diş hekimine sadece şikayet varlığında gittikleri tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, doğum yapan anne grupları arasında ağız hijyen alışkanlıklarının farklılık göstermediği; ancak ND ve PDDA gruplarında HO grubuna göre diş fırçalama alışkanlıklarının anlamlı derecede farklılık gösterdiği belirlendi ($p<0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tüm Bireylerin Ağız-Hijyen Alışkanlıklarıyla İlgili Bulguların Dağılımı

		Genel		ND		ED		PDDA		HO		κ^2	p değeri
		%	n	%	n	%	n	%	n	%	n		
Diş Fırçalama Alışkanlığı	Hiç	7.5	12	41.7	5	25	3	25	3	8.3	1	0.000*	0.001†, ‡
	Düzenli Değil	52.5	84	25	21	29.8	25	28.6	24	16.7	14		
	Günde 1 kez	24.4	39	15.4	6	23.1	9	12.8	5	48.7	19		
	Günde 2 kez	12.5	20	10	2	-	-	20	4	70	14		
	Günde 2'den fazla	3.1	5	40	2	-	-	-	-	60	3		
Ara-yüz Hijyen Araçlarının Kullanımı	Kullanmıyor	77.5	124	77.8	28	81.1	30	86.1	31	68.6	35	0.053	
	Dişipi	8.8	14	2.8	1	2.7	1	2.8	1	21.6	11		
	Diş arası fırçası	0.6	1	-	-	-	-	-	-	2.0	1		
	Kürdan	11.9	19	16.7	6	16.2	6	11.1	4	5.9	3		
	Dişipi ve Diş arası fırçası	0.6	1	-	-	-	-	-	-	2.0	1		
Diş Hekimine Gitme Sıklığı	Hiç	11.9	19	13.9	5	16.2	6	13.9	5	5.9	3	0.194	
	Şikayet oldukça	83.8	134	83.9	30	83.8	31	86.1	31	82.4	42		
	2 yılda bir	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Yılda Bir	0.6	1	-	-	-	-	-	-	2.0	1		
	6 ayda bir	3.8	6	2.8	1	-	-	-	-	9.8	5		

*4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$)

ND: Normal doğum yapan grup, ED: Erken doğum yapan grup PDDA: Preterm düşük doğum ağırlıklı bebeği olan grup.

†ND-HO, ‡ PDDA-HO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$).

Doğum yapan anne gruplarının hamilelik ile ilgili bulguları karşılaştırıldığında, gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Doğum yapan anne gruplarındaki annelerin %68.8' inin normal doğum yaptıkları, önceki ED varlığının %9.3, önceki DDA varlığının %5.5 ve önceki düşük varlığının da %12.8 oranında ve akrabalarındaki ED, DDA ve düşük oranlarının ise sırasıyla; %10.1; %2.8 ve %17.4 olduğu belirlendi. Doğum yapan annelerin %66.1' inin jinekolog kontrolüne gitme sıklığının ayda bir kez olduğu görüldü. Ancak doğum yapan anneler arasında hamilelik ile ilgili bulgular açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm Bireylerin Hamilelik İle İlgili Bulgularının Dağılımı

		Genel		ND		ED		PDDA		κ^2 p değeri
		%	n	%	n	%	n	%	n	
Doğum Şekli	Normal	68.8	75	25	23	28.3	26	28.3	26	0.727
	Sezaryan	31.2	34	32.5	13	27.5	11	25	10	
Önceki Doğum Sayısı	Hiç Doğum Yapmamış	53.2	58	29.3	17	34.5	20	36.2	21	0.712
	1 Doğum Yapmış	32.1	35	34.3	12	31.4	11	34.3	12	
	2 Doğum Yapmış	14.7	16	43.8	7	37.5	6	18.8	3	
Önceki ED	Yok	90.7	98	33.7	33	34.7	34	31.6	31	0.462
	Var	9.3	10	30	3	20	2	50	5	
Önceki DDA	Yok	94.5	103	34	35	34	35	32	33	0.586
	Var	5.5	6	16.7	1	33.3	2	50	3	
Önceki Düşük	Yok	87.2	95	33.7	32	33.7	32	32.6	31	0.929
	Var	12.8	14	28.6	4	35.7	5	35.7	5	
Akraba ED Varlığı	Yok	89.9	98	32.7	32	32.7	32	34.7	34	0.513
	Var	10.1	11	36.4	4	45.5	5	18.2	2	
Akraba DDA Varlığı	Yok	97.2	106	33	35	34	36	33	35	0.958
	Var	2.8	3	33.3	1	33.3	1	33.3	1	
Akraba Düşük Varlığı	Yok	82.6	90	31.1	28	34.4	31	34.4	31	0.629
	Var	17.4	19	42.1	8	31.6	6	26.3	5	
Jinekolog Kontrolüne Gitme Sıklığı	Hiç	0.9	1	100	1	-	-	-	-	0.272
	Haftada veya 15 günde bir	11.9	13	23.1	3	23.1	3	53.8	7	
	Ayda bir	66.1	72	33.3	24	38.9	28	27.8	20	
	2 Ayda bir	4.6	5	60	3	-	-	40	2	
	3 ayda bir	11.9	13	15.4	2	38.5	5	46.2	6	
	Diğer	4.6	5	60	3	20	1	20	1	

*4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$) ND: Normal doğum yapan grup, ED: Erken doğum yapan grup PDDA: Preterm düşük doğum ağırlıklı bebeği olan grup.

Hamilelik Sonuçlarına Göre Çalışma Grupları Arasındaki Karşılaştırmalar

ND, ED yapan, PDDA'lı bebeği olan ve HO gruplar arasında tüm Gİ, Pİ, KAS, CD ve Kİ % değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise; ND-HO, ED-HO ve PDDA-HO grupları arasında tüm periodontal parametreler; ND-PDDA grupları

arasında sadece Pİ açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gözlemlendi ($p<0.017$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hamilelik durum ve sonuçlarına göre çalışma grupları arasında periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması

	ND	ED	PDDA	HO	ANOVA p değeri	t-testi p değeri
Gi	0.97±0.43	0.95±0.34	0.97±0.26	0.54±0.40	0.000*	0.000 ‡, §, **
Pİ	2.02±0.66	2.19±0.75	2.43±0.62	1.24±0.83	0.000*	0.008 † 0.000 ‡, §, **
KAS(mm)	1.96±1.61	2.09±1.72	2.03±1.56	1.33±0.93	0.000*	0.000 ‡, §, **
CD (mm)	2.68±0.69	2.80±0.61	2.86±0.64	2.10±0.70	0.000*	0.000 ‡, §, **
Kİ %	69.60±27.68	74.71±26.15	78.36±21.94	39.74±31.90	0.000*	0.000 ‡, §, **

*4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$)

† ND-PDDA, ‡ ND-HO, § ED-HO, ** PDDA-HO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.017$).

ND, ED, PDDA ve HO grupları arasında serum IL- β , TNF- α , IL-6, VEGF, PIGF, sVEGFR1 ve sVEGFR2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi. Sadece serum IL-10 düzeyleri ve IL-1 β /IL-10 oranları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi ($p<0.05$). ND-ED grupları arasında sVEGFR-1; ND-PDDA grupları arasında serum IL-1 β , IL-6, VEGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2; ED-PDDA grupları arasında IL-1 β , VEGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık tespit edildi. ND-HO, ED-HO ve PDDA-HO grupları arasında IL-1 β , TNF- α , IL-6, VEGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı derecede farklılık gözlemlendi ($p<0.017$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hamilelik durum ve sonuçlarına göre çalışma grupları arasında serum parametrelerinin karşılaştırılması

pg/ml	ND	ED	PDDA	HO	ANOVA p değeri	t-testi p değeri
IL-1 β	1.11 \pm 0.78	1.45 \pm 1.24	2.95 \pm 8.69	0.70 \pm 0.56	0.045*	0.010 ‡,§,¶ 0.001 †,§,¶ 0.000**
TNF- α	22.18 \pm 15.70	19.97 \pm 19.12	20.60 \pm 20.18	3.70 \pm 2.40	0.000*	0.000 ‡,¶, **
IL-6	41.49 \pm 32.33	36.69 \pm 24.28	29.89 \pm 23.11	4.08 \pm 3.62	0.000*	0.015 † 0.000 ‡,¶, **
IL-10	3.05 \pm 1.97	2.61 \pm 2.28	2.92 \pm 1.77	2.34 \pm 1.14	0.257	
IL-1 β /IL-10	0.53 \pm 0.46	1.02 \pm 0.89	1.42 \pm 1.21	0.42 \pm 0.39	0.201	
VEGF	281.92 \pm 230.11	292.10 \pm 223.01	1204.62 \pm 1167.92	48.74 \pm 34.69	0.000*	0.001 †,§ 0.000 ‡,¶, **
sVEGFR-2	340.77 \pm 160.51	354.48 \pm 187.43	590.08 \pm 339.06	273.64 \pm 195.46	0.000*	0.000 †, ‡, ¶, ** 0.001 §
PIGF	16.32 \pm 15.14	17.53 \pm 17.37	17.06 \pm 15.79	8.58 \pm 6.20	0.111	
sVEGFR-1	1595.66 \pm 1486.56	2262.24 \pm 2110.64	1836.12 \pm 1553.97	129.98 \pm 110.75	0.000*	0.000 †,§,¶, **,†† 0.001 ‡

*3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

† ND-PDDA, ‡ ND-HO, § ED-PDDA, ¶ ED-HO, ** PDDA-HO, †† ND-ED grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.017)

Çalışma Gruplarında Periodontal Taniya Göre Oluşturulan Alt Grupların Karşılaştırmaları

ND grubunun periodontal taniya göre oluşturulan iki alt grubunun karşılaştırılmasında, periodontitis grubunda tüm parametrelerin gingivitis grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p< 0.05) (Tablo 15). ND grubunda; gingivitis ve periodontitis alt grupları arasında serum IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1 β /IL-10, VEGF, PIGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (p< 0.05) (Tablo 16).

Tablo 15. ND grubunda periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması

	Genel	Gingivitis	Periodontitis	Kruskal Wallis p değeri
Gİ	0.97± 0.43	0.76±0.32	1.98±0.42	0,001*
Pİ	2.02±0.66	1.67±0.64	2.36±0.49	0,002*
KAS (mm)	1.96±1.61	0.45±0.36	3.48±0.57	0,000*
CD (mm)	2.68±0.69	2.28±0.25	3.08±0.76	0,000*
Kİ %	69.60±27.68	56.68±23.81	82.52±25.63	0,002*

*2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

Tablo 16. ND grubunda serum parametre değerlerinin karşılaştırılması

pg/ml	Genel	Gingivitis	Periodontitis	Kruskal Wallis p değeri
IL-1B	1.11±0.78	0.96±0.83	1.26±0.72	0.137
TNF-α	22.18±15.70	18.60±17.23	23.75±14.87	0.812
IL-6	41.49±32.33	35.23±28.42	40.05±36.30	0.899
IL-10	3.05±1.97	2.28±0.25	2.84±1.89	0.591
IL-1β/IL-10	0.53±.46	0.47±0.38	0.58±0.31	0.076
VEGF	281.92±230.11	204.91±43.52	358.93±415.12	0.121
sVEGFR-2	340.77±160.51	348.555±168.16	333.00±156.96	0.788
PIGF	16.32±15.14	15.61±8.50	17.04±19.97	0.268
sVEGFR-1	1595.66±1486.56	1188.11±552.86	2003.22±1972.90	0.924

*2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

ED grubunda gingivitis ve periodontitis alt grupları arasında Gİ, Pİ ve Kİ % değerleri dışında, sadece CD ve KAS açısından istatistiksel anlamlı derecede farklılık tespit edildi. ED grubunun, gingivitis ve periodontitis alt gruplarının serum parametreleri karşılaştırıldığında IL-1β/IL-10 oranı dışında istatistiksel anlamlılık gösteren bir değer bulunmadı (p < 0.05) (Tablo 17-18).

Tablo 17. ED grubunda periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması

	Genel	Gingivitis	Periodontitis	Kruskal Wallis p değeri
Gİ	0.95±0.34	0.86±0.35	1.04±0.31	
Pİ	2.19±0.75	1.99±0.85	2.41±0.57	
KAS (mm)	2.09±1.72	0.54±0.23	3.72±0.88	0.000*
CD (mm)	2.80±0.61	2.39±0.44	3.72±0.45	0.000*
Kİ %	74.71± 26.15	68.47±30.11	81.29±19.97	

*2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

Tablo 18. ED grubunda serum parametre değerlerinin karşılaştırılması

pg/ml	Genel	Gingivitis	Periodontitis	Kruskal Wallis p değeri
IL-1B	1.45 ± 1.24	1.35±1.34	1.55±1.16	0.254
TNF-α	19.97 ±19.12	19.21±18.93	20.76±20.74	0.855
IL-6	36.69± 24.28	36.12±27.21	37.29±21.74	0.649
IL-10	2.61 ± 2.28	2.96±2.73	2.24±1.68	0.670
IL-1β/IL-10	1.02±0.89	0.86±0.78	1.18±0.76	0.048*
VEGF	292.10±223.01	193.52±137.72	390.63±146.92	0.494
VEGFR2	354.48±187.43	331.05±166.45	379.22±209.28	0.564
PIGF	17.53±17.37	20.48±19.75	14.42±14.34	0.191
VEGFR1	2262.24±2110.64	2967.00±2410.92	1518.33±1462.25	0.098

*2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

PDDA grubundaki gingivitis ve periodontitis alt grupları karşılaştırıldığında; Gİ, KAS, CD ve Kİ% değerleri açısından istatistiksel anlamlı derecede farklılık bulundu. Sadece Pİ değeri açısından herhangi bir farklılık gözlenmedi (p<0.05) (Tablo 19). PDDA grubunun gingivitis ve periodontitis alt grupları serum değerleri karşılaştırıldığında; IL-β/IL-10 oranının ve sVEGFR-2 düzeyinin periodontitis grubunda anlamlı derecede farklılık gösterdiği tespit edildi (p < 0.05) (Tablo 20).

Tablo 19. PDDA grubunda periodontal parametre değerlerinin karşılaştırılması

	Genel	Gingivitis	Periodontitis	Kruskal Wallis p değeri
Gİ	0.97 ± 0.26	0.83±0.22	1.11±0.24	0.001*
Pİ	2.43± 0.62	2.31±0.74	2.56±0.46	
KAS (mm)	2.03±1.56	0.60±0.25	3.45±0.83	0.000*
CD (mm)	2.86 ± 0.64	2.57±0.33	3.15±0.75	0.004*
Kİ %	78.36±21.94	69.24±20.57	87.48±19.79	0.002*

*2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

Tablo 20. PDDA grubunun serum parametre değerlerinin karşılaştırılması

pg/ml	Genel	Gingivitis	Periodontitis	Kruskal Wallis p değeri
IL-1B	2.95 ± 2.43	0.97±0.72	4.92±2.24	
TNF-α	20.60±20.18	17.44±17.22	23.76±20.22	
IL-6	29.8±23.11	23.53±19.53	36.25±25.15	
IL-10	2.92±1.77	2.42±1.24	3.42±2.09	
IL-1β/IL-10	1.42±1.21	0.52±0.45	2.33±1.58	0.010*
VEGF	1204.61±1167.92	882.43±792.12	1526.72±1449.42	
sVEGFR-2	590.08±339.06	450.16±185.17	730.00±401.18	0.009*
PIGF	17.06±15.79	18.37±19.66	11.75±10.19	
sVEGFR-1	1836.12±1553.97	1648.62±685.67	1823.62±367.26	

*2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

HO grubundaki, periodontal sağlıklı, gingivitis ve periodontitis olmak üzere 3 alt grubunun periodontal parametreleri karşılaştırıldığında; gingivitis ve periodontitis gruplarının periodontal sağlıklı gruba göre Gİ, Pİ, KAS CD ve Kİ % değerleri açısından istatistiksel anlamlı derecede farklılık gösterdiği tespit edildi. Periodontitis grubunun ise gingivitis grubuna göre sadece CD ve KAS açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo 21). HO grubunun periodontal sağlıklı, gingivitis ve periodontitis alt gruplarının serum parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p < 0.05$) (Tablo 22).

Tablo 21. HO grubunda periodontal parametre değerleri

	Genel	Periodontal Sağlıklı	Gingivitis	Periodontitis	Kruskal Wallis p değeri	Mann Whitney U p değeri
Gİ	0.54 ± 0.40	0.15±0.10	0.74±0.48	0.72 ± 0.18	0.000*	0.000†, ‡
Pİ	1.24 ± 0.83	0.44±0.20	1.58±0.80	1.71± 0.67	0.000*	0.000†, ‡
KAS (mm)	1.33±0.93	1.32±0.37	0.46±0.30	3.04± 0.52	0.000*	0.000 ‡, § 0.048†
CD (mm)	2.10 ± 0.70	1.32±0.37	2.22±0.36	2.75 ± 0.41	0.000*	0.000†, ‡ 0.002§
Kİ %	39.74 ± 31.90	4.02±2.66	52.54±26.41	62.65±19.72	0.000*	0.000†, ‡

*3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0.05$)

† Periodontal Sağlıklı-Gingivitis, ‡ Periodontal Sağlıklı-Periodontitis, § Gingivitis-Periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0.0125$).

Tablo 22. HO grubunda serum parametre değerleri

pg/ml	Genel	Periodontal Sağlıklı	Gingivitis	Periodontitis	Kruskal Wallis p değeri
IL-1B	0.70 ± 0.56	056±048	0.67±0.56	1.19±0.42	0.261
TNF-α	3.70 ± 2.40	3.69±2.59	3.06±1.79	2.36±0.49	0.379
IL-6	4.08± 3.62	6.14±5.04	3.18±2.09	3.48±0.57	0.052
IL-10	2.34 ± 1.14	2.54±1.18	2.18±1.04	3.08±0.76	0.641
IL-1β/IL-10	0.42±0.39	0.37±0.23	0.36±0.34	0.37±0.33	0.263
VEGF	48.74±34.69	40.74±32.13	52.60±36.87	62.52±25.63	0.365
sVEGFR2	273.64±195.46	187.05±103.95	251.64±434.44	282.23±164.12	0.389
PIGF	8.58±6.20	8.51±6.59	9.83±5.87	7.39±6.26	0.352
sVEGFR1	129.98±110.75	99.64±80.50	136.78±134.12	153.53±110.66	0.386

*2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

Periodontal Tanıya Göre Oluşturulan Alt Gruplar ile Çalışma Grupları Arasındaki Karşılaştırmalar

ND, ED, PDDA ve HO gruplarında yer alan periodontal tanısı gingivitis olan bireyler periodontal parametreler açısından karşılaştırıldığında, NDg-PDDAg grupları arasında Pİ ve CD açısından istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık gözlemlendi. PDDAg-HOg grupları arasında ise sadece CD açısından istatistiksel anlamlı derecede farklılık belirlendi. (p<0.05) (Tablo 23).

Tablo 23. Gingivitis ve HOs gruplarının klinik periodontal parametre değerleri

	NDg	EDg	PDDAg	HOg	HOs	4'lü Kruskal Wallis p değerleri	Mann WhitneyU p değeri
GI	0.76±0.32	0.86±0.35	0.83±0.22	0.74±0.48	0.15±0.10	0.375	
PI	1.67±0.64	1.99±0.85	2.31±0.74	1.58±0.80	0.44±0.20	0.019*	0.004†
KAS	0.45±0.36	0.54±0.23	0.60±0.25	0.46±0.30	1.32±0.37	0.444	
CD	2.28±0.25	2.39±0.44	2.57±0.33	2.22±0.36	1.32±0.37	0.020*	0.012† 0.003‡
Kİ %	56.68±23.81	68.47±30.11	69.24±20.57	52.54±26.41	4.02±2.66	0.158	

*Gingivitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$)

†NDg-PDDAg, ‡ PDDAg-HOg grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.0125$)

Gingivitis gruplarının serum parametreleri karşılaştırıldığında; NDg-HOg ve EDg-HOg gruplarının TNF- α , IL-6, VEGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2; EDg-PDDAg gruplarının TNF- α , IL-6, sVEGFR-1; PDDAg-HOg gruplarının TNF- α , IL-6, VEGF ve sVEGFR-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği belirlendi. HOs ve gingivitis grupları serum parametreleri açısından karşılaştırıldığında; NDg-HOs ve EDg-HOs grupları arasında TNF- α , IL-6, VEGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2; PDDAg-HOs grupları arasında TNF- α , IL-6, VEGF ve sVEGFR-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Gingivitis ve HOs gruplarının serum parametre değerlerinin karşılaştırılması

pg/ml	NDg	EDg	PDDAg	HOG	HOS	5'li Kruskal Wallis p değerleri	Mann Whitney U p değeri
IL-1B	0.96±0.83	1.35±1.34	0.97±0.72	0.67±0.56	0.56±0.48	0.100	
TNF- α	18.60±17.23	19.21±18.93	17.44±17.22	3.06±1.79	3.69±2.59	0.000*	0.000†,‡,§,¶,**,†† 0.001¶ 0.006‡‡
IL-6	35.23±28.42	36.12±27.21	23.53±19.53	3.18±2.09	6.14±5.04	0.000*	0.000†,‡,§,¶,**,†† 0.004‡‡
IL-10	2.28±0.25	2.96±2.73	2.42±1.24	2.18±1.04	2.54±1.18	0.652	
IL-1 β /IL-10	0.47±0.38	0.86±0.78	0.52±0.45	0.36±0.34	0.37±0.23	0.129	
VEGF	204.91±43.52	193.52±137.72	882.43±792.12	52.60±36.87	40.74±32.13	0.000*	0.000†,§,¶,**,††,‡‡
sVEGFR2	348.555±168.16	331.05±166.45	450.16±185.17	551.64±201.23	587.05±203.95	0.000*	0.009† 0.002 § 0.001** 0.000 ††
PIGF	15.61±8.50	20.48±19.75	18.37±19.66	10.42±7.24	8.51±6.59	0.057	
sVEGFR1	1188.11±552.86	2967.00±2410.92	1648.62±685.67	160.31±127.91	99.64±80.50	0.000*	0.000†,§,¶,**,††,‡‡ 0.011‡ 0.007§§

*5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

† NDg-HOG, ‡ EDg-PDDAg, § EDg-HOG, ¶ PDDAg-HOG, **NDg-HOs, †† EDg-HOs, ‡‡ PDDAg-HOs, §§NDg-EDg grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.0125)

ND, ED, PDDA ve HO gruplarında yer alan periodontal tanısı periodontitis olan bireyler periodontal parametreler açısından karşılaştırıldığında; EDp-HOp grupları arasında Gİ, Pİ, CD ve Kİ % değerleri açısından istatistiksel anlamlı derecede farklılık belirlendi. NDp-HOp ve PDDAp-HOp grupları arasında ise sadece Gİ, Pİ ve Kİ% değerleri açısından istatistiksel anlamlı derecede farklılık tespit edildi (p <0.05) (Tablo 25).

Tablo 25. Periodontitis ve HOs gruplarının klinik periodontal parametre değerleri

	NDp	EDp	PDDAp	HOp	HOs	4'lü Kruskal Wallis p değeri	Mann Whitney U p değeri
GI	1.98±0.42	1.04±0.31	1.11±0.24	0.72±0.18	0.15±0.10	0.000*	0.000†, ‡, §
PI	2.36±0.49	2.41±0.57	2.56±0.46	1.71±0.67	0.44±0.20	0.001*	0.002† 0.001 ‡ 0.000§
KAS	3.48±0.57	3.72±0.88	3.45±0.83	3.04±0.52	1.32±0.37	0.075	
CD	3.08±0.76	3.72±0.45	3.15±0.75	2.75±0.41	1.32±0.37	0.028*	0.008 ‡
Kİ %	82.52±25.63	81.29±19.97	87.48±19.79	62.65±19.72	1.32±0.37	0.003*	0.005† 0.007 ‡ 0.000§

*Periodontitis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

† NDp-HOp, ‡ EDP-HOp, § PDDAp-HOp grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.0125)

Periodontitis grupları serum parametreleri açısından karşılaştırıldığında; NDp-HOp gruplarının TNF- α , IL-6, VEGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2; EDp-HOp gruplarının IL-1 β /IL-10, TNF- α , IL-6, VEGF ve sVEGFR-1; PDDAp-HOp gruplarının IL-1 β , IL-1 β /IL-10, TNF- α , IL-6, VEGF ve sVEGFR-1; NDp-PDDAp gruplarının IL-1 β , IL-1 β /IL-10, VEGF ve sVEGFR-2; EDp-PDDAp gruplarının IL-1 β , IL-1 β /IL-10, VEGF ve sVEGFR-2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği belirlendi. HOs grubu ile periodontitis grupları serum parametreleri açısından karşılaştırıldığında; NDp-HOs ve EDp-HOs grupları arasında IL-1 β , IL-1 β /IL-10, TNF- α , IL-6, VEGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2; PDDAp-HOs grupları arasında ise IL-1 β , IL-1 β /IL-10, TNF- α , IL-6, VEGF ve sVEGFR-1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 26).

Tablo 26. Periodontitis ve HOs gruplarının serum parametre değerleri

pg/ml	NDp	EDp	PDDAp	HOp	HOs	5'li Kruskal Wallis p değeri	Mann Whitney U p değeri
IL-18	1.26±0.72	1.55±1.16	4.92±4.24	1.19±0.42	0.56±0.48	0.004*	0.001 †,§ 0.002 †† 0.000** †, ††, §§
TNF-α	23.75±14.87	20.76±20.74	23.76±20.22	2.36±0.49	3.69±2.59	0.000*	0.000 †, ** 0.001 ¶ 0.000 ††, †††, §§
IL-6	40.05±36.30	37.29±21.74	36.25±25.15	3.48±0.57	6.14±5.04	0.000*	0.000 †, **, ††, †††, §§ 0.006 ¶
IL-10	2.84±1.89	2.24±1.68	3.42±2.09	3.08±0.76	2.54±1.18	0.244	
IL-1β/IL-10	0.58±0.31	1.18±0.76	2.33±1.58	0.37±0.33	0.37±0.23	0.008*	0.009 †† 0.001 †, §, **, ††† 0.004 §§ 0.003 ¶
VEGF	358.93±415.12	390.63±146.92	1526.72±1449.42	62.52±25.63	40.74±32.13	0.000*	0.007 †, § 0.000 †, ¶, ††, †††, §§ 0.004**
sVEGFR2	333.00±156.96	379.22±209.28	730.00±401.18	482.23±164.12	587.05±203.95	0.000*	0.000 †, †† 0.008 † 0.001 § 0.002 ††
PIGF	17.04±19.97	14.42±14.34	11.75±10.19	7.39±6.26	8.51±6.59	0.360	
sVEGFR1	2003.22±1972.90	1518.33±1462.25	1823.62±367.26	153.53±110.66	99.64±80.50	0.000*	0.000 †, ¶, ** 0.000 ††, †††, §§

*5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05)

† NDp-PDDAp, ‡ NDp-HOp, § EDp-PDDAp, ¶ EDp-HOp, ** PDDAp-HOp, ††NDp-HOs, ††† EDp-HOs, §§ PDDAp-HOs grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.0125)

Korelasyonlar

Normal doğum yapan grupta öğrenim durumu ile meslek, gelir düzeyi ve diş fırçalama alışkanlığı arasında pozitif yönde; öğrenim durumu ile BMI arasında ise negatif yönde korelasyon tespit edildi. Gelir düzeyi ile diş fırçalama alışkanlığı, doğum şekli ve bebek ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulundu. Özellikle gelir düzeyi ile öğrenim durumu ve diş fırçalama alışkanlığı arasında güçlü pozitif korelasyon gözlemlendi. Doğum şekli ile bebek doğum yaşı arasında negatif korelasyon tespit edildi (Tablo 27).

ED grubunda, yaş ile diş hekimine gitme sıklığı; boy ile bebek doğum yaşı arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. Öğrenim durumu ile gelir düzeyi ve diş fırçalama alışkanlığı ile bebek ağırlığı arasında pozitif; öğrenim durumu ile önceki doğum sayısı ve doğum şekli ile bebek ağırlığı arasında negatif yönde korelasyon saptandı (Tablo 27).

PDDA grubunda, BMI ile yaş arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. Öğrenim durumu ile gelir düzeyi, diş fırçalama alışkanlığı ve bebek ağırlığı arasında pozitif; öğrenim durumu ile jineolog kontrolüne gitme sıklığı arasında ise negatif korelasyon saptandı. Gelir düzeyi ile diş fırçalama alışkanlığı ve bebek ağırlığı ile bebek doğum yaşı arasında güçlü pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 27).

HO grubunda; yaş ile BMI ve arayüz hijyen aracı kullanımı arasında pozitif; BMI ile öğrenim durumu arasında negatif korelasyon saptandı. Öğrenim durumu ile gelir düzeyi, diş fırçalama alışkanlığı ve diş hekimine gitme sıklığı arasında pozitif korelasyon bulundu. Gelir düzeyi ile diş fırçalama alışkanlığı ve arayüz hijyen aracı kullanımı arasında pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 27).

Tablo 27. Tüm gruplarda sosyodemografik bulgular ve ağız hijyen alışkanlıkları arasındaki korelasyonlar

	ND		ED		PDDA		HO	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Yaş- BMI					0.399	0.016*	0.407	0.003**
Yaş-Diş Hekimine Gitme sıklığı			0.481	0.003**				
Yaş- Arayüz hijyen araçları kullanımı							0.283	0.044*
Boy-Bebek Doğum Yaşı			0.364	0.027*				
BMI-Öğrenim Durumu	-0.357	0.033*					-0.367	0.008**
Öğrenim Durumu-Meslek	0.356	0.033*						
Öğrenim Durumu-Gelir Düzeyi	0.688	0.000**	0.564	0.000**	0.658	0.000**	0.607	0.000**
Öğrenim Durumu-Fırçalama	0.331	0.049*			0.601	0.000**	0.604	0.000**
Alışkanlığı								
Öğrenim Durumu-Önceki Doğum sayısı			-0.349	0.034*			-0.606	0.000**
Öğrenim Durumu-Jinekolog kontrolüne gitme sıklığı					-0.333	0.048*		
Öğrenim Durumu-Bebek Ağırlığı					-0.383	0.021*		
Öğrenim Durumu-Diş Hekimine Gitme Sıklığı							0.284	0.043*
Gelir Düzeyi-Fırçalama Alışkanlığı	0.508	0.002**			0.632	0.000**	0.571	0.000**
Gelir Düzeyi-Doğum şekli	0.421	0.011*						
Gelir Düzeyi-Bebek Ağırlığı	0.358	0.032*						
Gelir Düzeyi-Arayüz hijyen araçları kullanımı							0.282	0.045*
Doğum Şekli-Bebek doğum yaşı	-0.385	0.020*						
Doğum Şekli-Bebek Ağırlığı			-0.347	0.036*				
Fırçalama Alışkanlığı-Bebek Ağırlığı			0.356	0.031*				
Bebek Ağırlığı-Bebek Doğum Yaşı					0.697	0.000**		

*p<0.05

**p<0.01

ND: Normal doğum yapan grup, ED: Erken doğum yapan grup PDDA: Preterm düşük doğum ağırlıklı bebeği olan grup

HO: Hamile olmayan grup.

ND grubunda, yaş ile periodontal parametreler arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi. Yaş ile Pİ arasında ise güçlü pozitif korelasyon gözlemlendi. Öğrenim durumu ile Gİ, Pİ ve KAS arasında negatif korelasyon belirlendi. Gelir düzeyi ile Pİ arasında da negatif korelasyon bulundu (Tablo 28).

ED grubunda, yaş ile CD ve KAS; kilo ile sVEGFR-1 arasında pozitif; yaş ile sVEGFR-1; öğrenim durumu ile Gİ, Pİ ve Kİ%, gelir düzeyi ile Gİ arasında ise negatif korelasyon tespit edildi. Doğum şekli ile IL-6, sVEGFR-2 ve VEGF arasında pozitif korelasyon bulundu (Tablo 28).

PDDA grubunda; yaş ile IL-1 β , IL-6, VEGF; IL-1 β ile kilo ve BMI; BMI ile VEGF; bebek ağırlığı ve bebek doğum yaşı ile IL-6 düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon bulundu (Tablo 28).

HO grubunda; yaş ile VEGF, öğrenim durumu ile periodontal parametreler ve gelir düzeyi ile Pİ ve CD arasında negatif korelasyon tespit edildi (Tablo 28).

Tablo 28. Tüm gruplarda sosyodemografik bulgular ile klinik ve serum parametreleri arasındaki korelasyonlar

	ND		ED		PDDA		HO	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Yaş-Gİ	0.391	0.018*						
Yaş-Pİ	0.437	0.008**						
Yaş-Kİ%	0.353	0.035*						
Yaş-CD	0.357	0.033*	0.426	0.009**				
Yaş-KAS	0.340	0.043*	0.510	0.001**				
Yaş-sVEGFR-1			-0.419	0.010**				
Yaş - IL-1β					0.400	0.016*		
Yaş - IL-6					0.425	0.010**		
Yaş - VEGF					0.410	0.013*	-0.316	0.024*
Kilo-sVEGFR-1			0.384	0.019*				
Kilo - IL-1β					0.336	0.045*		
BMI-IL-1β					0.385	0.021*		
BMI-VEGF					0.370	0.027*		
Öğrenim Durumu-Gİ	-0.333	0.047*	-0.387	0.018*			-0.396	0.004**
Öğrenim Durumu - Pİ	-0.371	0.026*	-0.400	0.014*			-0.446	0.039*
Öğrenim Durumu-Kİ%			-0.424	0.009**			-0.337	0.016*
Öğrenim Durumu -CD							-0.374	0.007**
Öğrenim Durumu - KAS	-0.348	0.038*					-0.388	0.005**
Gelir Düzeyi-Pİ	-0.340	0.042*					-0.317	0.023*
Gelir Düzeyi-Gİ			-0.358	0.030*				
Gelir Düzeyi-CD							-0.286	0.042*
Doğum Şekli-IL-6			0.427	0.008**				
Doğum Şekli-sVEGFR-2			0.346	0.36*				
Doğum Şekli-VEGF			0.332	0.045*				
Bebek Ağırlığı -IL-6					0.349	0.037*		
Bebek Doğum Yaşı - IL-6					0.359	0.03*		

*p<0.05

**p<0.01

ND: Normal doğum yapan grup, ED: Erken doğum yapan grup PDDA: Preterm düşük doğum ağırlıklı bebeği olan grup

HO: Hamile olmayan grup.

ND, ED, PDDA ve HO gruplarında tüm periodontal parametrelerin kendi içinde güçlü pozitif korelasyon gösterdiği gözlemlendi.

ND grubunda; periodontal ve serum parametreleri korelasyonları değerlendirildiğinde; Kİ % ile sVEGFR-2; CD ile sVEGFR-1 arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Serum parametreleri olarak; TNF-α ile sVEGFR-2; PIGF ile sVEGFR-1 arasında pozitif; sVEGFR-2 ile sVEGFR-1 arasında ise negatif korelasyon bulundu (Tablo 29).

ED grubunda; CD ve KAS ile VEGFR1 arasında negatif korelasyon saptandı. TNF-α ve VEGF; IL-1β ile IL-10, TNF-α ve PIGF; IL-10 ile TNF-α ve sVEGFR-1 arasında pozitif korelasyon tespit edildi. IL-1β ile IL-10 ve TNF-α; IL-10 ile TNF-α arasındaki korelasyonun güçlü pozitif olduğu belirlendi (Tablo 29).

PDDA grubunda; KAS ile SVEGFR-2 ve sVEGFR-1 ile TNF-α arasında pozitif; sVEGFR-1 ile VEGF arasında negatif yönde korelasyon belirlendi. IL-1β ile IL-6 ve

VEGF; IL-10 ile TNF- α ve IL-6 arasında pozitif, IL-10 ile PIGF arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 29).

HO grubunda; VEGF ile IL-10 arasında negatif; VEGF ile sVEGFR-2 arasında pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 29).

Tablo 29. Tüm gruplarda periodontal ve serum parametreleri arasındaki korelasyonlar

	ND		ED		PDDA		HO	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Gİ-Pİ	0.729	0.000**	0.783	0.000**	0.443	0.000**	0.752	0.000**
Gİ-Kİ%	0.725	0.000**	0.802	0.000**	0.556	0.000**	0.770	0.000**
Gİ-CD	0.561	0.000**	0.694	0.000**	0.651	0.000**	0.678	0.000**
Gİ-KAS	0.573	0.000**	0.480	0.001**	0.636	0.000**	0.456	0.002**
Pİ-Kİ%	0.556	0.000**	0.722	0.000**	0.367	0.028*	0.752	0.000**
Pİ-CD	0.603	0.000**	0.592	0.000**	0.493	0.002**	0.714	0.000**
Pİ-KAS	0.557	0.000**	0.466	0.001**	0.463	0.004**	0.495	0.000**
Kİ%-CD	0.588	0.000**	0.663	0.000**	0.595	0.000**	0.842	0.000**
Kİ%-KAS	0.556	0.000**	0.460	0.001**	0.560	0.000**	0.547	0.000**
Kİ %-sVEGFR-2	0.347	0.038*						
CD-KAS	0.711	0.000**	0.808	0.000**	0.735	0.000**	0.723	0.000**
CD-sVEGFR-1	0.342	0.041*	-0.357	0.030*				
KAS-sVEGFR-1			-0.366	0.026*				
KAS-sVEGFR-2					0.331	0.049*		
TNF- α -sVEGFR-2	0.436	0.008**						
TNF- α -VEGF			0.385	0.019*				
TNF- α -sVEGFR-1					0.352	0.035*		
VEGF -sVEGFR-1					-0.499	0.002**		
VEGF-IL-10							-0.303	0.031*
VEGF -sVEGFR-2							0.298	0.033*
sVEGFR-1-sVEGFR-2	-0.356	0.033*						
sVEGFR-1- PIGF	0.344	0.040*						
IL-1B -IL-10			0.594	0.000**				
IL-1B -TNF- α			0.549	0.000**				
IL-1B -PIGF			0.340	0.039*				
IL-1B - IL- 6					0.412	0.013*		
IL-1B -VEGF					0.484	0.003**		
IL-10 -TNF- α			0.449	0.005**	0.466	0.004**		
IL-10-sVEGR-1			0.377	0.022*				
IL-10 -IL-6					0.367	0.028*		
IL-10 -PIGF					-0.359	0.032*		

*p<0.05

**p<0.01

ND: Normal doğum yapan grup, ED: Erken doğum yapan grup PDDA: Preterm düşük doğum ağırlıklı bebeği olan grup

HO: Hamile olmayan grup.

5.TARTIŞMA

Son yıllarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ED ve/veya DDA' lı bebek doğum insidansı artış göstermektedir (Silva 1998; Offenbacher et al., 2001). ED ve/veya DDA neonatal mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu için önemli bir toplumsal sağlık problemidir. Toygar et al. (2007), 3576 Türk kadında maternal periodontal sağlık ile doğum sonuçlarını değerlendirerek maternal periodontal hastalığın ED, DDA ve PDDA için bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir. ED ve/veya DDA için yaş, boy, kilo, sosyoekonomik durum, eğitim durumu, ırk, sigara, alkol, beslenme alışkanlığı, maternal hipertansiyon, önceki doğum sayısı, düzenli jinekolog kontrolü, önceki ED ve/veya DDA öyküsü maternal risk faktörü olarak görülmektedir (Offenbacher et al., 1996, Offenbacher et al., 2001, Davenport, 2002, Michalowicz, 2006, Vettore, 2008a). Ek olarak, subklinik enfeksiyon varlığında (koryoamniyonitis gibi) ED ve/veya DDA meydana gelebilmektedir (Kaukola, 2006; Mu, 2008, Gargano, 2008).

Periodontal hastalık, özellikle Gram (-) bakteriler olmak üzere dental plaktaki bakteriler ve ürünlerinin neden olduğu kronik, enflamatuvar bir hastalıktır (Genco and Loe, 1993). Yapılan çalışmalarda, hamilelikte östrojen ve progesteron gibi hormonların artışı ile birlikte periodontal hastalık varlığında IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , ve PGE₂ gibi enflamatuvar sitokin düzeylerinde sistemik artış gözlenmektedir. Ayrıca amniyon sıvısında oral kaynaklı bakteriler izole edilmiştir. Bu noktadan çıkışla periodontal hastalığın hamilelik sonuçlarını hematojen yol ile direkt ve enflamatuvar sitokinler aracılığıyla indirekt olarak etkileyebileceği düşünülmüştür (Offenbacher et al., 1996, Madianos et al., 200, Romero et al., 2002, Davenport et al., 2002, Hasegawa et al., 2003).

Çalışmamızda; ND, ED yapan, PDDA' lı bebeği olan ve HO bireylerin, sosyodemografik ve periodontal durumlarının, hamilelik ve doğum sürecinin düzenlenmesinde etkin rol alan proenflamatuvar (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ve anti-enflamatuvar (IL-10) sitokinlerin, vaskülojen ve anjiogenezin temel belirleyicileri olan büyüme faktörlerinin (VEGF, PIGF) ve çözünebilir

reseptörlerinin (sVEGFR-1, sVEGFR-2) serumdaki düzeylerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması, periodontal parametreler ile biyokimyasal veriler arasında olası korelasyonların saptanması amaçlandı.

Literatürde hamilelik komplikasyonlarında, annenin yaşının küçük (<18) veya ileri (>35) oluşunun önemli olduğunu belirten araştırmaların (Offenbacher and Beck, 2001, Lopez et al., 2002a, Moss et al., 2005; Hujoel et al., 2006) yanı sıra, yaşın etkisinin olmadığını belirtenler de (Davenport et al., 2002, Moore et al., 2005, Noack et al., 2005, Skuldbol et al., 2006) bulunmaktadır. Ancak Marin et al. (2005), beyaz ırktan olan annelerin yaşının 25' ten büyük olmasının DDA riskini arttırabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamıza katılan bireyler 18-35 yaş arasında idi. Anne yaşının ED'ye ve PDDA'ya anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlendi. Annenin yaşı ile bebek doğum yaşı ve ağırlığı arasında da herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Marin et al. (2005) boy ya da kilonun DDA ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. BMI değerlerinin düşük (<18.5) ya da yüksek (>25) oluşunun ED ve/veya DDA'ya sebep olabileceği savunulmaktadır. Skuldbol et al. (2006) düşük BMI'nın ED ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Bazı araştırmalarda ise boy, kilo veya BMI'nın doğum sonuçlarına herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Dasanayake et al, 2001; Romero et al., 2002, Pitiphat et al., 2008, Marakoglu et al., 2008). Çalışmamızda ED grubunda anne boyu ile bebek doğum yaşı arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmakla birlikte genel olarak anne boyunun hamilelik sonuçlarını etkilemediği görüldü. Doğum yapan gruplardaki bireylerin BMI değerleri 19.32 ile 24.97 arasında idi. BMI değerleri ile hamilelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak PDDA' lı grupta anne kilosu değerlerinin ortalamasının ND grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olması, anne kilosunun hamilelik sonuçları için daha kuvvetli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda annenin öğrenim ve/veya gelir düzeylerinin düşük olmasının ED'ye ve/veya DDA'ya etki ettiği rapor edilmiştir (Dasanayake, 1998, Mitchell-Lewis et al., 2001, Lunardelli and Peres, 2005, Marin et al., 2005, Radnai et al., 2006, Santos-Pereira et al., 2007). Lunardelli and Peres (2005), annenin öğrenim ve gelir düzeyinin ED ile ilişkili olduğunu, ancak DDA ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Ancak Dasanayake et al. (1998), düşük öğrenim

düzeşinin ve sosyoekonomik durumun DDA için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda, tüm bireşler göz önüne alındığında %57.5' inin ilköğretim mezunu olduğu ve %71.9' unun ev hanımı olduğu belirlendi. Bu bireşlerin %45.6' sı düşük ($\leq 500\text{TL/ay}$) gelir düzeyine sahipti. Öğrenim durumu ve gelir düzeyi açısından doğum yapan gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Ancak PDDA grubunda, anne öğrenim düzeyi ile bebek doğum ağırlığı ve ND grubunda gelir düzeyi ile bebek doğum ağırlığı arasındaki pozitif korelasyonlar, düşük öğrenim ve gelir düzeyinin bebek gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini destekler niteliktedir.

Genel olarak, doğum şekli ile ED ve/veya DDA arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmektedir (Buduneli et al., 2005, Bosnjak et al., 2006, Vettore et al., 2008b, Meurman et al., 2006). Vettore et al. (2008b), ED ve DDA ile sonuçlanan doğumlarda doğum şeklinin daha çok sezaryan olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda doğum yapan bireşlerin %68.8' inin normal, %31.2' sinin ise sezaryan şeklinde doğum yaptığı ve gruplar arasında doğum şekilleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptandı. Ek olarak, sezaryan doğum şekli ile ND grubunda bebek doğum yaşının, ED grubunda ise bebek doğum ağırlığının düştüğü görüldü.

Literatürde, önceki doğum sayısının (Offenbacher et al., 1996, Bassani et al., 2007, Santos-Pereira et al., 2007), önceki düşük (Noack et al., 2005, Farrell et al., 2006), ED (Offenbacher et al., 2001) ve/veya DDA (Davenport et al., 2002, Lopez et al., 2005, Lunardelli and Peres, 2005) varlığının doğum sonuçlarında etkili olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra, etkili olmadığı da (Mitchell-Lewis et al., 2001, Davenport et al., 2002, Marin et al., 2005, Gomes-Filho et al., 2007) ifade edilmektedir. Offenbacher et al. (1996), önceki doğum sayısının PDDA riskini arttırdığını belirlemişlerdir. Lopez et al. (2005, 2002a), önceki PDDA' nın hamilelik sonuçlarını etkilediğini ancak önceki ED ve düşük varlığının ise etkilemediğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda ise önceki doğum sayısının, önceki ED, PDDA ve düşük varlığının ED' yi ve PDDA' yı etkilemediği saptandı.

Hamilelik döneminde düzenli olarak jinekolog kontrolü, annenin sağlık durumunun takibi ve özellikle fetal gelişim kısıtlılığı olmak üzere hamileliğin istenmeyen sonuçlarının önlenmesi açısından önemlidir (Lopez et al., 2002a,

Lunardelli and Peres, 2005). Hamileliğin erken döneminden itibaren jinekolog kontrolünün düzenli olmasının DDA' lı bebek doğumunu önemli düzeyde azalttığı savunulmaktadır (Marin et al., 2005, Lopez et al., 2005, Hujoel et al., 2006). Hujoel et al. (2006) yetersiz prenatal kontrolün ED riskini arttıracakını belirtmişlerdir. Ancak bazı araştırmalarda prenatal kontrolün düzenli olmasının hamilelik sonuçlarını etkilemediği de rapor edilmiştir (Buduneli et al., 2005, Vettore et al., 2008a). Çalışmamızda, ND, ED ve PDDA gruplarının sırasıyla %66.7, %75.7, %55.6 oranlarında düzenli olarak ayda bir kez jinekolog kontrolüne gittikleri saptandı. Jinekolog kontrolünün düzenli olmasının hamilelik sonuçları üzerine herhangi bir etkisi belirlenmedi.

Honkala and Al-Ansari (2005), hamile bireylerde subjektif olarak oral sağlık, oral hijyen alışkanlığı ve diş hekimine gitme sıklıklarını değerlendirmişler ve bireylerin büyük çoğunluğunun diş fırçalama alışkanlıklarının düzensiz olduğunu, arayüz hijyen araçlarını kullanmadıklarını ve diş hekimine şikayet oldukça gittiklerini rapor etmişlerdir. Gomes-Filho et al. (2007), diş fırçalama sıklığının günde birden fazla olmasının ve diş ipi kullanımının istenmeyen doğum sonuçlarını azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda; bireylerin %52.5' inin diş fırçalama alışkanlığının düzenli olmadığı, %77.5' inin arayüz hijyen araçlarını kullanmadıkları ve %83.8' inin tedavi gereksinimleri olduğunda diş hekimine gittikleri öğrenildi. Doğum yapan gruplar arasında oral hijyen alışkanlıkları açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ED yapan ve PDDA' lı bebeği olan annelerin ND yapan annelere göre diş fırçalama alışkanlıklarının daha kötü olduğu belirlendi. Genel olarak oral hijyen alışkanlıklarının yetersizliği ile bireylerin düşük öğrenim ve gelir düzeylerine sahip olmaları arasında saptadığımız ilişkiler bu bulguları destekler niteliktedir.

Cinsiyet hormonlarının artışına bağlı periodonsiyum değişiklikleri özellikle puberte, menstrüel siklus, oral kontraseptif kullanımı ve hamilelik gibi durumlarda belirgin olarak gözlenmektedir. Kanda östrojen ve progesteron miktarının yükselmesiyle vasküler permeabilite ve DOS artar, dişeti epiteli keratinizasyonu, fibroblast proliferasyonu, nötrofil kemotaksis ve fagositik kapasitesi azalır (Amar and Chung 1994, Mariotti 1994, Raber-Durlacher et al., 1994). Dolayısıyla hamile bireylerde dişetinde kanamaya eğilim artar ve periodontal dokuların bakteriyel

invazyona karşı direnci zayıflar (Raber-Durlacher et al., 1994, Lapp et al., 1995, Kinnby et al., 1996).

Nakagawa et al. (1994), puberte döneminde serum cinsiyet hormonlarının artışıyla birlikte dental plak miktarından bağımsız olarak Gİ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını rapor etmişlerdir. Machtei et al. (2004), kadınlarda dental plak miktarından bağımsız olarak Gİ değerlerinin en fazla siklüsün ovulasyon fazında, daha sonra premenstrüel faz ve menstrüasyon sırasında artış gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Oral kontraseptifler, ovulasyonun önlenmesi ve hamilelik durumunun oluşturulması için kullanılan sentetik östrojen ve progesteron preparatlarıdır. Oral kontraseptif kullanımı, dental plak miktarından bağımsız olarak gingival enflamasyon ve DOS artışına neden olmaktadır (Kalkwarf 1978, Tilakaratne et al., 2000a). Ayrıca 1.5 yıldan fazla süreyle kullanımının ise periodontal yıkımı arttırdığı rapor edilmiştir (Knight and Wade 1974).

Literatürde bazı çalışmalarda hamilelik sırasında cinsiyet hormonlarında meydana gelen artışın dental plak miktarından bağımsız olarak gingival enflamasyonun şiddetlenmesine neden olduğu ileri sürülmektedir (Gürsoy et al., 2008, Taani et al., 2003, Raber-Durlacher et al., 1994). Muramatsu et al. (1994), gingival enflamasyon ve sondlamada kanamanın hamilelik sırasında ve doğumdan sonra 1. aya kadar dental plak miktarından bağımsız olarak arttığını ve hamile bireylerde gingival enflamatuvar bulguların salya cinsiyet hormonları ve subgingival P. intermedia düzeyi ile korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Bazı çalışmalarda ise gingival enflamasyon artışının dental plak miktarı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Maliza et al., 1993, Acharya et al., 2009). Samant et al. (1976), gingival enflamasyonun hamilelerde hamile olmayan bireylere göre daha fazla olduğunu ve bu bulguların dental plak ve dıştaşı miktarlarıyla ilişkili olarak artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Acharya et al. (2009), hamilelerde Gİ ve CPITN indeks değerlerinin hamile olmayan bireylere göre artış gösterdiğini belirtmişlerdir.

Taani et al. (2003), hamilelerde Pİ' den bağımsız olarak artan gingival enflamasyonda, bulantı refleksi ve gingival enflamasyon artışından dolayı diş fırçalamadan uzak durulmasının etkili olduğunu belirtmişlerdir. Gürsoy et al. (2008),

hamilelerin birçoğunun bulantı refleksinden dolayı özellikle premolar ve molar dişleri fırçalamadıklarını saptamışlardır.

Çalışmamıza katılan doğum yapan anne gruplarında HO grubundaki bireylere göre diş fırçalama alışkanlıklarının daha yetersiz olmasına paralel olarak Pİ, Gİ, Kİ% değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Periodontal tanıya göre gruplar arası karşılaştırmalarda, Gİ, Pİ ve Kİ% değerleri, periodontitisli doğum yapan anne gruplarında HOp grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek iken, gingivitisli grup karşılaştırmalarında önemli farklılık saptanmadı. Bu bulgular, hamilelerde gingival enflamasyonun artışında dental plak miktarının da etkili olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Literatürde periodontal hastalık ile doğum sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda, dental plak miktarı ve dişetindeki enflamasyonun ED ve/veya DDA ile ilişkili olduğu (Romero et al., 2002, Marin et al., 2005, Santos-Pereira et al. 2007), bazılarında herhangi bir ilişki olmadığı (Mitchell-Lewis et al., 2001, Davenport et al., 2002, Moore et al., 2005, Noack et al., 2005, Buduneli et al., 2005, Lunardelli and Peres, 2005) rapor edilmiştir. Moreu et al., (2005) ve Skuldbol et al., (2006) dental plak ve dişeti enflamasyon bulgularının ED ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bosnjak et al. (2006) ve Radnai et al. (2006) dişeti kanamasındaki artış ile ED'nin ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Santos-Pereira et al. (2007) DDA'lı bebeği olan bireylerde ND bireylere göre Kİ%; Khader et al. (2009) ve Marakoglu et al. (2008) ise PDDA'lı bebeği olan bireylerde ND bireylere göre Pİ, Gİ ve Kİ% değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak bazı çalışmalarda dental plak ve dişeti enflamasyon bulguları açısından periodontal hastalığın ED ve/veya DDA ile ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür (Moreu et al., 2005, Skuldbol et al., 2006).

Bazı çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda doğum yapan anne grupları arasında Gİ ve Kİ% değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Dental plak miktarı göz önüne alındığında ise Pİ değerleri sadece PDDA grubunda ND grubundan ve PDDAg grubunda NDg grubundan daha yüksek bulundu. Bu durum CD değerlerindeki farklılığa paraleldi.

Çeşitli çalışmalarda pubertede, menstrüel siklüste ve oral kontraseptif kullanımında CD ve KAS değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilirken

(Nakagawa et al., 1994, Tilakaratne et al., 2000, Machtei et al., 2004), Tilakaratne et al. (2000), 2-4 yıl gibi uzun süreli oral kontraseptif kullanımının dental plak varlığında CD ve KAS değerlerini arttırarak periodontal doku yıkımına neden olabileceğini rapor etmişlerdir.

Hamilelikte gingival enflamasyonun artışı ile CD değerlerinde de artma meydana gelmektedir (Samant et al., 1976, Miyazaki et al., 1991, Raber-Durlacher et al., 1994, Taani et al., 2003, Gürsoy et al., 2008). Lieff et al. (2004), 1224 hamile bayanda hamilelik sırasındaki ve hemen sonrasındaki periodontal durumu değerlendirmeye yönelik uzun dönem çalışmalarında, KAS artışının periodontal hastalığın aktivitesini belirleyen bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Gürsoy et al., (2008), Taani et al. (2003) ve Miyazaki et al. (1991) hamile bireylerde CD değerlerinin artmasına karşın KAS değerlerinde herhangi bir değişikliğin olmadığını rapor etmişlerdir. Ek olarak, Taani et al. (2003), CD artışını bulantı problemi olan hamile bireyler arasında daha yüksek oranda saptamışlardır. Ayrıca Miyazaki et al. (1991), hamile olan ve olmayan bireyleri CD düzeylerine göre sınıflandırarak periodontal hastalık aktivitesini değerlendirdikleri uzun dönem çalışmalarında, CD düzeylerinin hamileliğin ilk ve ikinci trimesterlarında arttığını, sekizinci aydan sonra kontrol grubuyla aynı düzeye gerilediğini tespit etmişlerdir. Genel olarak çalışmalarda, CD artışının periodontal yıkımdan çok dişetindeki ödem ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Miyazaki et al., 1991, Muramatsu and Takaesu 1994, Taani et al., 2003, Gürsoy et al., 2008). Dişetinde ödem periodontal sondun daha derin alanlara penetre olabilirliliğini arttırarak CD değerlerinin daha yüksek ölçülmesine yol açabilmektedir (Raber-Durlacher et al., 1994, Lapp et al., 1995, Kinnby et al., 1996).

Literatüre benzer olarak çalışmamızda doğum yapan anne gruplarında CD ve KAS değerlerinin HO grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.

Hamilelikte CD ve KAS değerlerindeki artışın, östrojen ve progesteron artışı ile birlikte vasküler permeabilitenin artışı, bu hormonlara spesifik reseptörler aracılığıyla enflamatuvar mediyatörlerin uyarılması ve Th1/Th2 oranının azalmasına bağlı olarak enflamasyonun artışından kaynaklandığı düşünülebilir (Mealey & Moritz, 2003). Hamilelikte gingival enflamasyon ile birlikte CD'nin artışı,

periodontopatojenler için önemli bir rezervuar oluşturur. Ayrıca dişeti epiteli keratinizasyonunun azalması ve dişeti kanamasının artışıyla birlikte mikroorganizma ve ürünlerinin dokuya geçişi kolaylaşır (Offenbacher et al., 1996, Offenbacher et al., 1998, Radnai et al., 2004).

Offenbacher et al. (1996) periodontal hastalığın PDDA riskini 7.5 kat arttırdığını ve PDDA yapan annelerde KAS düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca Lopez et al. (2002a), CD değerinin ED yapan ve DDA' lı bebeği olan annelerde ND yapan annelere göre önemli düzeyde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Daha sonraki bazı çalışmalarda CD ve KAS düzeylerinin ED ve/veya DDA ile ilişkili olduğu belirtilmiş (Khader et al., 2009 ve Marakoglu et al., 2008, Saddki et al., 2008, Marin et al., 2005, Moliterno et al., 2005, Bosnjak et al., 2006, Radnai et al., 2006), bazılarında ise herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (Moreu et al., 2005, Skuldbol et al., 2006, Farrell et al., 2006, Vettore et al., 2008a, Vettore et al., 2008b).

Santos-Pereira et al. (2007), periodontitis varlığı ve şiddeti ile ED ve DDA ilişkisini değerlendirerek, ED yapan grupta CD ve KAS ile birlikte tüm periodontal parametrelerin anlamlı derecede yükseldiğini, ancak kronik periodontitis varlığının ED riskini 4.9 kat, DDA riskini ise 4.2 kat arttırmakla birlikte kronik periodontitis şiddetinin ED'ye ve DDA'ya anlamlı bir etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir.

Manau et al. (2008), periodontitis ile hamilelik sonuçları ilişkisine yönelik araştırmaları değerlendirerek, periodontitis tanı kriterlerinin, periodontitis ile ED ve/veya DDA ilişkisini belirlemede önemli olduğunu belirlemişlerdir. Gomes-Filho et al. (2007), çeşitli araştırmaları değerlendirerek periodontitis tanı kriterlerini 4 grupta toplamışlardır. Buna göre, I. grupta en az bir alanda $KAS \geq 3mm$ (Noack et al., 2005); II. grupta en az bir alanda $CD \geq 4mm$ (Hujoel et al., 2006), III. grupta en az dört veya daha fazla alanda $CD \geq 4mm$ ve $KAS \geq 3mm$ (Lopez et al., 2002a, Lopez et al., 2002b) ve IV. grupta ise en az dört veya daha fazla alanda $CD \geq 4mm$ ve $KAS \geq 3mm$ ve sondlamada kanamanın bulunmasını kriter almışlardır. Birinci grup dışındaki diğer gruplardaki periodontitis tanı kriterlerinin, ED ve/veya DDA ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bassani et al. (2007) ise periodontitis varlığında ataçman kaybını temel alarak hafif, orta ve şiddetli periodontitis grupları oluşturmuş

ve hamilelik sonuçları açısından periodontitis ile ED ve/veya DDA arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır.

Çalışmamızda doğum yapan anne grupları arasında CD ve KAS ortalaması açısından farklılık bulunmadı. Doğum yapan anne gruplarında periodontitis alt grupları Lopez et al. (2002a)'nın kriterlerine uygundu. Bireyler periodontal yıkım şiddetine göre gruplandırılmadı. Genel olarak çalışmaya katılan periodontitis tanılı bireylerde hafif ve orta şiddette periodontitis söz konusu idi. Periodontal tanıya göre oluşturulan gruplar arası karşılaştırmada, yalnız EDp grubunda HOg grubuna göre CD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi. Ancak periodontitisli doğum yapan anne alt grupları arasında CD ve KAS değerleri benzerdi. Gingivitis alt gruplarında ise KAS değerlerindeki benzerliğe karşın CD değerleri PDDAg grubunda NDg ve HOg grubuna göre daha yüksek bulundu.

İnterlökin-1 β ve TNF- α , bakteriler ve LPS gibi ürünlerine karşı akut enflamatuvar cevabın gelişiminden sorumlu temel mediyatörlerdir. İnterlökin-1 β ve TNF- α , PMNL kemotaksisinde, adezyon molekülleri salımında ve vasküler değişikliklerin düzenlenmesinde görevlidirler. Ayrıca dokudaki düzeylerinin artışı, yumuşak ve sert doku yıkımı ile ilişkilidir. İnterlökin-6, kronik enflamatuvar cevabın gelişiminde görevlidir, makrofajların enfeksiyon alanına migrasyonu ve hümmoral immüitenin aktivasyonunu sağlar. İnterlökin-6 sentezi, dokuda IL-1 β ve TNF- α 'nın salımının artışıyla birlikte ikincil olarak artış gösterir. İnterlökin-6'nın dokudaki artışı, fibroblastlardan MMP salımının uyarımına, osteoblast diferansiyasyonu ve aktivasyonuna neden olur (Pelt et al, 2002; Offenbacher et al 2006). İnterlökin-4, monosit/ makrofajlar, CD4 T lenfositleri, aktive mast hücreleri ve bazofillerden salınır. B lenfositlerinden Ig E, Ig G salımını ve CD4 Th lenfositlerinin proliferasyonunu sağlar. İnterlökin-2 aktivitesini inhibe ederek NK hücrelerinin oluşumunu engeller. İnterferon- γ 'nın salımını arttırarak makrofaj aktivitesini sağlar (Fujihashi et al., 1993b). Tümör nekroz faktör- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin, reaktif oksijen türlerinin ve PG'lerin üretimlerini inhibe eder. Ayrıca IL-1ra üretimini arttırarak antienflamatuvar özelliğini etkinleştirir ve makrofajların apoptozisini uyarır. İnterlökin-4'ün gingival makrofajların apoptozunu indüklediği ve dolayısıyla periodontal yıkımın şiddetlenmesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Yamamoto et al, 1996). Kabashima (2002), şiddetli

periodontitis bulunan alanlarda DOS'ta IL-4' ün tespit edilemediğini belirtmişlerdir. Pradeep (2008) ise periodontal hastalıktan sağlıklıya doğru DOS IL-4 düzeyinin arttığını ve DOS IL-4 seviyesinin periodontal hastalığın iyileşme sürecini değerlendirmede diyagnostik bir kriter olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İnterlökin-4, B hücrelerinin antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşmalarını sağlar. İnterlökin-10, immün ve enflamatuvar cevabın baskılanmasında temel role sahip antienflamatuvar bir sitokindir. Aktive CD8 T hücreleri, B hücreleri ve LPS ile aktive olmuş monositlerden üretilir (Gemmell et al., 1997). İnterlökin-10' un PMNL ve monositlerden IL-1 β ve TNF- α sentezini baskılayarak periodontal yıkımın şiddetini azalttığı gözlenmiştir (de Waal Malefyt et al., 1993). Ayrıca in vivo olarak *A. actinomycetemcomitans*' ın yoğun olarak izole edildiği enflame gingival dokularda IL-10 mRNA ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir (Hirose et al., 2001). Ancak Ren et al. (2009), periodontitisli bireylerde IL-1 β /IL-10 oranının azaldığını tespit etmişlerdir.

Literatürde, periodontal hastalığın Gram (-) anaerobik mikroorganizmalar, LPS'ler ve enflamatuvar mediyatörler için bir kaynak olduğu ve fetoplasental üniteyi bu anlamda tehdit ettiği bildirilmiştir (Offenbacher et al. 1996, Dasanayake 1998, Davenport et al. 1998, Offenbacher et al. 2001, Radnai et al. 2004). Deneysel olarak, oral mikroorganizma kaynaklı LPS uyarımıyla artan TNF- α ve PGE₂ düzeyleri fetal gelişim geriliğine neden olmuştur (Collins et al., 1994b). Diğer bir deneysel araştırmada LPS uyarımının, doz ve süreye bağlı olarak maternal serumda ve amniyotik sıvıda TNF- α ve reaktif oksijen türlerini, yüksek dozda uygulanmasından hemen sonra maternal serumda ve kısa süreli aralıklarla uyarım sonucunda amniyotik sıvıda IL-10 salımını arttırdığı gözlenmiştir. LPS uyarımının fetal ölüm, ED ve/veya DDA'ya neden olduğu belirtilmiştir (Xu et al., 2007). *Tannerella forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* ve *Treponema denticola* gibi periodontopatojenlerin PDDA'lı bebeği olan annelerde daha yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir (Offenbacher et al., 1996). Bearfield et al. (2002) amniyotik sıvıda oral kaynaklı olan Streptokok türlerini ve *F. nucleatum*' u izole etmişler ve bu bakteriler ile ilişkili olarak amniyotik sıvıda IL-1 α düzeyinin arttığını belirlemişlerdir. Dolayısıyla oral kaynaklı bakterilerin amniyotik sıvıdaki artışı ile düşük, ED ve fetal ölüm gibi hamilelik komplikasyonları ile karşılaşılabilirliği ileri sürülmüştür. Enfeksiyona

bağlı olarak gelişen ED, özellikle IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkilendirilmiştir (Romero et al, 1992, Haider and Knöfler, 2009). Hanna et al. (2005), ED yapan annelerde plasental dokuda IL-10 salımının azalmasına karşın, PGE₂ salımının arttığını belirlemişlerdir. Amu et al. (2006) DDA'lı bebeği olan annelerde ND yapan annelere kıyasla serum IL-1 β , plasental dokularda ise IL-10 düzeyinin düşük olduğunu saptamışlardır. Endotelyal disfonksiyona neden olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin artışı, IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin azalmasının preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı gibi hamilelik komplikasyonlarına neden olduğu tespit edilmiştir (Holcberg et al, 2001; Dong et al, 2005; Jonsson et al, 2006). Tümör nekroz faktör- α 'nın kültüre trofoblastların apoptozunu uyararak fetal gelişim kısıtlılığına neden olduğu belirtilmiştir (Kilani et al, 2007).

Literatürde, hamilelik sırasında subklinik enfeksiyonların Th1/Th2 oranının artmasına neden olduğu, Th1 ve Th2 sitokinlerindeki değişikliklerin ise ED, düşük ve preeklampsi gibi hamilelik sonuçlarına neden olabilecekleri belirtilmektedir (Saito and Sakai, 2003, Romero et al., 2006, Jasper et al, 2007). Subklinik enfeksiyon olan histolojik koryoamniyonitis varlığında amniyotik sıvıda IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-8 artışının ED'ye neden olduğu ileri sürülmüştür (Figueroa et al, 2005). Gargano et al. (2008), koryoamniyonitisde plazma IL-1 β , IL-2, IL-12, IFN- γ , IL-4, IL-6 ve TGF- β değerlerinin yükseldiğini ve sitokin düzeyleri ile ilişkili olarak Th1/Th2 oranının artışının ED'ye neden olabileceğini bildirmişlerdir. Barta et al. (2003), plasental disfonksiyon ve DDA ile sonuçlanan doğumlarda, maternal serum TNF- α düzeyinde belirgin derecede bir artış bildirmelerine rağmen, Spong et al. (1997), amniyon sıvısındaki TNF- α düzeylerinin fetal gelişim geriliği ile sonuçlanan doğumlar için önemli bir belirteç olmadığını ileri sürmüşlerdir. Kramer et al. (2009), ND yapan annelerde ED yapan annelere göre plazma TNF- α ve IL-10 düzeylerinin daha yüksek düzeyde bulunduğunu tespit etmişlerdir. Hudic et al. (2009), TNF- α ve IL-10 düzeylerinin ED yapan annelerde ND yapan annelere göre daha düşük, IL-6 düzeyinin ise daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bahar et al. (2003), serum IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri açısından ED ve ND yapan anneler arasında anlamlı bir farklılık olmadığını tespit etmişlerdir. Opsjon et al. (1995), serum ve fetal kordon kanında IL-1, IL-6 ve TNF düzeylerinin preeklampsik, DDA'

lı bebeği olan ve ND yapan annelerde anlamlı bir farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Özellikle serum IL-6 düzeylerinin preeklampatik ve DDA' lı bebeği olan annelerde istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Paternoster et al. (2002), serum IL-8, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin ND grubunda daha yüksek olmakla birlikte ED yapan annelerden anlamlı bir farklılık göstermediklerini ve bu sitokinlerin ED riskinin belirlenmesi için diyagnostik kriter olamayacaklarını bildirmişlerdir. Janota et al. (2001), koryoamniyonitis varlığında DDA ile sonuçlanan doğumların maternal serum IL-6 düzeyi ile ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Knopka et al. (2004), DOS IL-1 β ve PGE₂ düzeylerinin, gingivitisli veya periodontitisli PDDA'lı bebeği olan annelerde ve ND yapan annelere göre yüksek, serum düzeylerinin ise farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir ve periodontal hastalığın lokal olarak değerlendirilmesinin önemli olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka araştırmada, ED yapan bireylerde periodontal tedavi ile DOS ve serum IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin azaldığını, PGE₂, 8-izoprostan ve serum çözünebilir adezyon molekülü (sICAM) düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada periodontal tedavinin hamilelik sonuçlarını pozitif yönde etkileyerek özellikle ED riskinin 3.8 kat azaldığı bildirilmiştir (Offenbacher et al 2006).

Çalışmamızda, doğum yapan anne gruplarında HO bireylere kıyasla serum IL-1 β , TNF- α , IL-6 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Doğum yapan anne grupları karşılaştırıldığında ise PDDA grubu IL-1 β ortalaması ND ve ED grubu ortalamalarına kıyasla anlamlı derecede yüksekti. TNF- α , IL-1 β /IL-10 ve IL-10 açısından doğum yapan anne grupları arasında farklılık bulunmadı. IL-6 değerleri en yüksek ND grubunda saptandı ve sadece PDDA grubuna göre farklılık önemli idi.

Doğum yapan annelerde periodontal tanıya göre alt grupların IL-1 β değerleri ve IL-1 β /IL-10 oranları dikkate alındığında, gingivitis alt grupları HOs ve HOg'li bireylere göre farklılık göstermezken, periodontitis alt gruplarında PDDA grubu HOs'li bireyler de dahil olmak üzere diğer periodontitisli alt gruplarından daha yüksek değerlere sahipti. EDp grubu HOg grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek IL-1 β /IL-10 oranı sergiledi. IL-10 değerleri tüm alt gruplar arasında herhangi bir farklılık göstermedi. Tümör nekroz faktör- α ve IL-6 düzeyleri doğum yapan

annelerde periodontal tanıya göre oluşturulan gingivitis ve periodontitis alt gruplarında HOs, HOg, HOp gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti.

Doğum yapan anne gruplarının gingivitis ve periodontitis alt grupları IL-1 β düzeyleri ve IL-1 β /IL-10 oranları açısından karşılaştırıldığında PDDAp grubu değerleri NDp ve EDp gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu. TNF- α ve IL-6 düzeyleri, istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermedi.

Çalışmamız bulguları ve literatür birlikte değerlendirildiğinde, TNF- α ve IL-10 ile ilgili bulgular bazı çalışmalarla uyumludur. IL-6, bazı karşıştırmalarda istatistiksel farklılık sergilemese de genel olarak ve alt gruplarda ND yapan annelerde yüksek oluşu Opsjon et al. (1995) ve Paternoster et al. (2002) çalışmalarıyla paraleldi. Periodontitis varlığında, PDDA grubunda IL-1 β ve IL-1 β /IL-10 düzeylerinin belirgin şekilde yüksek oluşu; periodontitisin doğum sonuçları üzerinde etkili olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Ancak sitokin düzeylerinin hamilelik boyunca değişebileceği göz önüne alınır, çalışmamızın kesitsel oluşu ve serum örneklerinin yalnızca doğumdan sonra alınmış olması, çalışmamızı sınırlandıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Plasenta; özellikle hamileliğin ilk yarısında yüksek oranda invaziv ve proliferatif bir yapıdadır ve hamilelik boyunca matürasyonu devam etmesine rağmen büyüme oranı azalır. Buna karşın, fetal gelişim hamilelik boyunca artarak devam eder. Plasentanın temel fonksiyonu; anneden fetüse oksijen ve besin geçişinin sağlanmasıdır. Bu nedenle normal bir hamilelik sürecinin geçirilmesinde, plasenta gelişimi, embriyonun implantasyonu, plasental dolaşım, fetüsün beslenmesinde damarsal dağılım ve geçiş, fetüsün immün olarak korunması önemlidir. Plasental disfonksiyon; düşük, ölü doğum, ED ve/veya DDA gibi hamilelik komplikasyonlarının en önemli nedenini oluşturur (Regnault et al, 2002, Sibley et al., 2005). Plasenta ve fetüsün gelişimi temel olarak, hamilelik süresince vasküler sistem oluşumunun yeterliliğine bağlıdır. Fizyolojik anjiogenez; yara iyileşmesi, ovaryumlar ve endometriyumda menstrüel siklus gibi süreçlerde gözlenir (Sherer and Abulafia 2001; Zygmunt et al. 2003). Patolojik anjiyogenez ise; romatoid artrit, kanser, diyabet ve kronik enflamasyon gibi çeşitli durum ve hastalıklarda tanımlanmıştır (Zygmunt et al. 2003). Vaskülogenez ve anjiogenez süreçlerinin düzenlenmesinde bFGF, VEGF, PlGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 önemli moleküllerdir (Ferrara, 2002,

Charnock-Jones et al, 2004). Vaskülojeniz ve anjiogenez; enflamasyon alanlarına enflamatuvar hücrelerin migrasyonunun kolaylaştırılması ve bu durumun devamlılığının sağlanması ile enflamatuvar patolojiye katkıda bulunurlar.

Vasküler endotelial büyüme faktörü, embriyogenez, iskeletsel gelişim ve reprodüktif fonksiyonların düzenlenmesi gibi fizyolojik anjiogenez süreçlerinde önemli rol oynar (Oliveira et al., 2008). Vasküler permeabiliteyi artırıcı faktör olarak bilinen VEGF' nin en önemli etkinliğı endotelial hücrelerin mitojenik aktiviteleri üzerinedir (Ferrara and Davis, 1997). VEGF, endotelial hücre proliferasyonu, migrasyonu ve apoptozislerinin inhibisyonunu uyararak vaskülojeniz sürecini düzenler. VEGF salımı, hipoksi ve çeşitli sitokinlerin uyarımıyla artar. Patolojik anjiogenez ile ilişkili olarak VEGF' nin düzensiz salımının diyabet, romatoid artrit ve kanser gibi çeşitli hastalıkların etyolojilerine katkıda bulunabileceğı düşünölmektedir (Ferrara, 2002, Yamazaki and Morita, 2006). VEGF ailesinden olan PlGF, vasküler ve/veya lenfatik endotelial gelişimin düzenlenmesinde rol oynar. PlGF'nin vasküler permeabiliteyi artırıcı etkisinin VEGF' ye göre daha az olduğı rapor edilmiştir (Szukiewicz et al. 2005). Vasküler endotelial büyüme faktörü ve PlGF, endotelial hücreler ve monositler için kemotaktiktirler. Plasental büyüme faktörü, VEGF' nin etkisini artırır, yara iyileşmesinin aktif anjiogenik fazında ve tümör anjiogenezinde yükselerek hücre proliferasyonu üzerine indirekt etki eder. PlGF ve VEGF etkinliklerini hücre yüzeylerinde veya çözünebilir formda bulunan VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1' in perisitler ve düz kas hücrelerinden salındığı, PlGF ile birlikte yara iyileşmesinde düz kas hücrelerinin vasküler alana migrasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Odorisio et al, 2002). Daha çok vasküler endotelial hücreler ve makrofajların yüzeylerinde bulunan VEGFR-1, enflamasyon, tümör gelişimi ve metastazı uyarır. VEGFR-2 ise vasküler endotelial ve lenfoendotelial hücrelerin yüzeylerinde bulunur. Diyabetik retinopati ve tümör anjiogenezinde izole edilmiştir (Shibuya, 2006). Ayrıca VEGFR-1'in transmembran ve sitoplazmik alanı bulunmayan izoformu olan sVEGFR-1, yüksek afinite ile VEGF'ye bağlanır ve vasküler endotelial hücrelerin mitojenik aktivitelerini inhibe eder. sVEGFR-1, monosit/makrofajlardan ve endotelial hücrelerden yoğun miktarda salınır, hamile olmayan kadınlarda da ve erkeklerde izole edilmiştir (Barleon et al, 2001).

Çözünebilir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1' in ve sVEGFR-2' nin retina, korpus luteum ve tümör anjiogenezini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Jurczyńska et al, 2009).

Hamilelik sürecinde plasental vaskülarite gelişimini sağlayan VEGF, PIGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2 gibi moleküller, normal bir hamilelik süreci ve embriyonik gelişimin sağlanması için önemlidir. Normal hamilelik sürecinde annenin serum PIGF düzeylerinin ilk trimesterden 2.trimesterin sonuna kadar artış gösterdiği, daha sonra azalmanın gerçekleştiği ve doğuma kadar devam ettiği bildirilmiştir (Torry et al, 1998). Ancak Vuorela et al. (1998), VEGF ve PIGF düzeylerinde, erken hamilelik döneminde ve doğumdan bir gün önce alınan serum örneklerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını, hamile olmayan ve doğumdan 3 gün geçmiş bireylerde ise belirgin derecede yükselme olduğunu tespit etmişlerdir. Diğer bir araştırmada doğumdan bir gün önce alınan maternal serum örneklerindeki VEGF düzeylerinin artışının, PIGF düzeylerinin azalmasının fetal gelişim kısıtlılığı ve preeklampsi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Helske et al, 2001, Regnault et al, 2002, Shibata et al, 2005). Plasental trofoblastlardan stres, hipoksi ve enfeksiyon gibi çeşitli patolojik durumlarda sVEGFR-1 salımının arttığı, dolayısıyla dolaşımdaki VEGF, PIGF düzeylerinin azaldığı ve plasental disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir (Girardi et al, 2006, Malamitsi-Puchner 2005, Tsatsaris et al, 2003). sVEGFR-1'in artışı ile birlikte plasental disfonksiyon, preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı gibi hamilelik komplikasyonlarına neden olabilmektedir (Charnock-Jones, 2002; Wathen et al, 2006, Boutsikou et al, 2006). Ancak Shibata et al. (2005), serum ve plasental dokuda sVEGFR-1 değerlerinin DDA' lı bebeği olan ve ND yapan anneler arasında farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir.

Wallner et al. (2007), DDA' lı bebeği olan bireylerde ND yapan bireylere göre serum PIGF ve sVEGFR-2 düzeylerinin azaldığını, sVEGFR-1 düzeyinin arttığını belirlemişlerdir. Ek olarak, DDA gelişiminin maternal anjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengenin bozulmasına bağlı gerçekleştiği belirtilmiştir. DDA' lı bebeği olan annelerde serum sVEGFR-2 düzeyindeki azalmanın, sVEGFR-2' nin en çok endotelial hücrelerden salındığı ve vasküler yapıdaki bozukluğa bağlı olarak salımının azalmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Kronik bir enfeksiyon olan periodontal hastalık varlığında, vaskülogenez ve anjiogenez süreçlerinin düzenlenmesinde önemli bir molekül olan VEGF'nin serum kaynaklı DOS ve dokuda değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir (Prapulla et al, 2007). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda; periodontal hastalık varlığında TNF- α , IL-1 ve PGE₂ gibi sitokinlerin gingival fibroblastlar ve periodontal ligament fibroblastlarından VEGF salımını arttırdığı gözlenmiştir (Yokoyama et al 2005). Ayrıca DOS VEGF düzeylerinin periodontal hastalıklı alanlarda oldukça yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (Prapulla et al 2007). Vasküler endotelial büyüme faktörünün enflame gingivada sağlıklı gingivaya göre daha yüksek düzeyde bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca VEGF, endotel hücreler, osteoklast ve osteoblastlar üzerine etki ederek, anjiogenez, kemik yapım ve yıkım sürecinde de düzenleyici rol oynar. Bu da periodontal cep derinliği 4-6 mm olan alanlarda DOS VEGF konsantrasyonunun yüksek derecede bulunmasıyla desteklenmiştir (Johnson et al, 1999). Enflamasyonun vasküler yapı ile birlikte ilerleyişi düşünüldüğünde, VEGF'nin; gingivitisten periodontitise geçişte önemli bir faktör olabileceği vurgulanmıştır (Giannobile et al, 2003). Ayrıca gingivitis ve periodontitisli alanlarda periodontal sağlıklı alanlara göre DOS VEGF, IL-8 ve MCP-1 miktarlarının anlamlı düzeyde arttığı rapor edilmiştir. DOS VEGF miktarının, Pİ, Gİ, CD ve KAS değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Lee et a 2003). Deneysel bir araştırmada, periodontitisli ratlarda COX-2 inhibisyonunu sağlayan meloksikam uygulananının, dokudaki VEGF salımını ve alveol kemik kaybını azalttığı rapor edilmiştir. VEGF salımının periodontitis şiddetiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Oliveira et al, 2008). Ancak Cetinkaya et al. (2007) deneysel araştırmalarında periodontal hastalığın iyileşmekte olduğu alanlarda, yıkım şiddetinin devam ettiği alanlara göre VEGF'nin daha yüksek miktarda salındığını tespit etmişlerdir. Ancak periodontal hastalık, hamilelik sonuçları ve vasküler yapının belirleyicileri olan diğer büyüme faktörleri ve reseptörlerinin (PIGF, VEGFR1 ve VEGFR2) değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda doğum yapan anneler arasındaki genel karşılaştırmada VEGF ve sVEGFR-2 düzeylerinin ED ve ND gruplarında anlamlı bir farklılık göstermediği, PDDA' lı bebeği olan annelerde ise önemli derecede yükseldiği saptandı. sVEGFR-1

değerlerinin en fazla ED, daha sonra PDDA ve ND grubu olmak üzere artış gösterdiği belirlendi.

Doğum yapan annelerde VEGF ve sVEGFR-2 değerleri gingivitis alt grupları arasında farklılık göstermezken, periodontitis alt gruplarında ve genel grup karşılaştırmalarında PDDA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca PDDA grubunda IL-1 β ile VEGF arasında pozitif kuvvetli bir ilişki saptandı. Bu bulgular, PDDA gelişiminin plasental anjiogenez ve vaskülogenez tamamlandıktan sonra hamileliğin geç fazlarında gerçekleştiği düşüncesini destekleyerek, daha önce ifade edilen periodontitisin PDDA üzerine etkili olduğu fikrini de kuvvetlendirmektedir. Doğum yapan anne grupları arasında, ED grubu en yüksek sVEGFR-1 ortalamasına sahipti. Gingivitis alt gruplarında da aynı durum izlenmesine rağmen, periodontitis alt gruplarında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı. sVEGFR-1 düzeylerinin ED grubunda diğer doğum yapan annelere kıyasla yüksek oluşu hamilelik sürecini problemsiz yaşayan annelerde ED'nin uterus malformasyonu, servikal yetersizlik, maternal stres vb. herhangi bir nedenle ani olarak ortaya çıkışıyla ilişkili gözükmektedir. PIGF değerleri, doğum yapan anne grupları ve periodontal tanıya göre oluşturulan alt gruplar arasında farklılık göstermedi. Bu durum PIGF'nin hamileliğin ilk trimesterından ikinci trimesterin sonuna kadar yükselmesi ve ardından düşüşüyle uyumludur.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak hamilelik ile birlikte, klinik periodontal parametreler, sistemik proenflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve vasküler belirteçler olan VEGF, sVEGFR-1 ve sVEGFR-2 düzeyleri artış göstermektedir. PDDA' lı bebek doğumu yapan bireylerde IL-1 β , VEGF ve sVEGFR-2; ED yapan bireylerde ise sVEGFR-1 düzeylerinin yükselişi ön plana çıkmaktadır. Periodontal tanıya göre gruplama yapıldığında, periodontitisli PDDA' lı bebek doğumu yapan annelerde serum IL-1 β , VEGF, sVEGFR-2 düzeylerinin ve IL-1 β /IL-10 oranlarının yükselmesi, kronik enflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin sistemik düzeyde plasental disfonksiyon gelişimi ve dolayısıyla PDDA için bir risk faktörü olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Ancak ED ve PDDA gelişiminde herhangi bir subklinik enfeksiyonun, proenflamatuvar sitokinlerin ve anjiogenez belirteçlerinin artışına neden olabileceği göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızda saptanan ilişkilere bağlı olarak anne kilosunun, öğrenim durumunun ve gelir düzeyinin düşük oluşu hamilelik sonuçlarını etkileyen diğer bazı faktörler olarak ifade edilebilir.

Periodontal hastalığın hamilelik sonuçları üzerine etkisinin incelenmesinde, hamilelik sürecinde serumda, DOS' ta, plasental dokuda ve amniyon sıvısında değerlendirmelerin yapılacağı geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Erken Doğum ve Preterm Düşük Doğum Ağırlığı İçin Bir Risk Faktörü Olarak Periodontal Hastalık

Bu çalışmada, erken doğum (ED) ve preterm düşük doğum ağırlık (PDDA)'lı bebek doğumu yapan bireylerin sosyodemografik durumlarının, periodontal durumlarının, serum proenflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler, angiogenezisten sorumlu büyüme faktörleri ve çözünebilir reseptör düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamıza, sistemik olarak sağlıklı ve yaşları 18-35 arasında değişen, doğum yapan 109 anne ve hamile olmayan 51 birey dahil edildi. Bütün bireyler periodontal sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli olarak sınıflandırıldı. Doğum yapan anneler, hamilelik yaşı ve bebek doğum ağırlığına göre normal doğum (ND), ED ve PDDA olarak sınıflandırıldı. Tüm bireylere anket uygulandı. Klinik periodontal parametreler olarak plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), kanama indeksi (Kİ), periodontal cep derinliği (CD) ve klinik ataçman seviyesi (KAS) kaydedildi. Her bireyden venöz kan örnekleri alındı.

ED ve PDDA gruplarında KAS, CD, Kİ% ve Pİ ortalamaları ND grubuna kıyasla daha yüksek olmasına rağmen sadece Pİ değerleri PDDA grubunda önemli farklılık gösterdi. Gingivitisli ED'li ve PDDA'lı bireylerde Pİ ve CD ortalamaları gingivitisli ND bireylere kıyasla daha yüksekken, periodontitisli anneler arasında herhangi bir farklılık bulunmadı. Periodontitisli PDDA'lı bireylerde interlökin (IL)-1 β , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), çözünebilir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (sVEGFR)-2, gingivitisli ED'li bireylerde sVEGFR-1 düzeylerinde artış saptandı. Anne kilosu, öğrenim durumu ve gelir düzeyi ile hamilelik sonuçları arasında önemli ilişkiler vardı.

Periodontal hastalığın hamilelik sonuçları üzerine etkisinin incelenmesinde, hamilelik süresince serumda, dişeti oluğu sıvısında, plasental dokuda ve amniyon sıvısında değerlendirmelerin yapılacağı geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Erken doğum, preterm düşük doğum ağırlığı, periodontal hastalık, VEGF, sVEGFR-1

SUMMARY

Periodontal Disease as a Risk Factor for Prematurity and Preterm Low Birth Weight

In this study, it was aimed that the evaluation of sociodemographic status, periodontal status, the levels of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, growth factors main mediators of angiogenesis and their soluble receptor levels in serum of mothers with premature birth (PB) and preterm low birth weight (PLBW) babies.

One hundred and nine mothers, who recently gave birth, and 51 non-pregnant women, aged 18 to 35, were included in this study. The subjects were grouped as periodontally healthy, gingivitis and periodontitis. The mothers were classified as term birth (TB), PB, PLBW in respect to their gestational age and baby's birth weight. A questionnaire was administered for all subjects. Plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding index (BOP), probing pocket depth (PPD) and clinical attachment levels (CAL) were recorded. Venous blood samples were collected from each subjects.

Although CAL, PPD, BOP% and PI levels were higher in PB and PLBW than TB subjects, only PI levels were statistically significant in PLBW groups. PI and CD, PB and PLBW subjects with gingivitis were higher than TB subjects with gingivitis, but there was no differences between mothers with periodontitis. IL-1 β , vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble vascular endothelial growth factor receptor (sVEGFR)-2 levels with PLBW and sVEGFR-1 levels with PB were found increased. Mothers weight, educational level and family income were significantly associated with pregnancy outcomes.

In the evaluation of the effect of periodontal disease on pregnancy outcomes, it is necessary to perform the evaluations in gingival crevicular fluid, placental tissue and amniotic fluid in larger populations during pregnancy.

Keywords: Premature birth, preterm low birth weight, periodontal disease, VEGF, sVEGFR-1.

KAYNAKLAR

- Aboul-Dahab, OM, el-Sherbiny MM, Abdel-Rahman R, Shoeb M. Identification of lymphocyte subsets in pregnancy gingivitis. *Egypt Dent J* 1994; 40: 653-656.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Effector Mechanism of Immun Responses. In: Cellular and Molecular Immunology. 4th Eds. USA: W.B. Saunders Company, 2000: p. 233-340.
- Acharya S, Bhat PV. Oral-health-related quality of life during pregnancy. *J Public Health Dent* 2009; 69(2): 74-77.
- Adriens LM, Alessandri R, Spörri S, Lang NP, Persson GR. Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? *J Periodontol* 2009; 80(1): 71-82.
- Agelaki S, Tsatsanis C, Gravanis A, Margioris AN. Corticotropin-releasing hormone augments proinflammatory cytokine production from macrophages in vitro and in lipopolysaccharide-induced endotoxin shock in mice. *Infect Immun* 2002; 70: 6068-6074.
- Agueda A, Echeverria A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008a; 13: E609-615.
- Agueda A, Ramon JM, Manau C, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol* 2008b; 35: 16-22.
- Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25(4):229-3.
- Akman AC, Demiralp B, Guncu GN, Kiremitci A, Sengun D. Necrosis of gingiva and alveolar bone caused by acid etching and its treatment with subepithelial connective tissue graft. *J Can Dent Assoc* 2005; 71: 477-479.
- Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2002; 29: 177-206.
- Allport VC, Pieber D, Slater DM, Newton R, White JO, Bennett PR. Human labour is associated with nuclear factor-kappaB activity which mediates cyclooxygenase-2 expression and is involved with the 'functional progesterone withdrawal'. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 581-586.
- Amar S and Chung KM. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontology 2000* 1994; 6: 79.
- Amu S, Hhn-Zoric M, Malik A, Ashraf R, Zaman S, Kjellmer I, Hagberg H, Padyukov L, Hanson LA. Cytokines in the placenta of pakistani newborns with and without intrauterin growth retardation. *Pediatr Res* 2006; 59(2): 254-258.
- Araya AV, Pavez V, Perez C, Gonzalez F, Columbo A, Aguirre A, Schiattino I, Aguillon JC. Ex vivo lipopolysaccharide (LPS)-induced TNF-alpha, IL-1beta, IL-6 and PGE2 secretion in whole blood from Type 1 diabetes mellitus patients with or without aggressive periodontitis. *Eur Cytokine Netw* 2003; 14: 128-133.

- Aris A, Lambert F, Bessette P, Moutquin JM. Maternal circulating interferon-gamma and interleukin-6 as biomarkers of Th1/Th2 immune status throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 7-11.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.
- Arroyo JA, Winn VD. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. *Semin Perinatol* 2008; 32: 172-177.
- Athayde N, Edwin SS, Romero R, Gomez R, Maymon E, Pacora P, Menon R. A role for matrix metalloproteinase-9 in spontaneous rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1248-1253.
- Augustin HG. Vascular morphogenesis in the ovary. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 867-882.
- Austgulen R, Lien E, Liabakk NB, Jacobsen G, Arntzen KJ. Increased levels of cytokines and cytokine activity modifiers in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57: 149-155.
- Badger IL, Townsend P, Buckels JA. Tumour necrosis factor alpha secretion in leporine endotoxaemia: role of the liver and effects of hepatic ischaemia. *Gut* 1992; 33: 694-697.
- Bahar AM, Ghalib HW, Moosa RA, Zaki ZM, Thomas C, Nabri OA. Maternal serum interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(6): 543-549.
- Baker PJ, Dixon M, Evans RT, Dufour L, Johnson E, Roopenian DC. CD4(+) T cells and the proinflammatory cytokines gamma interferon and interleukin-6 contribute to alveolar bone loss in mice. *Infect Immun* 1999; 67(6): 2804-2809.
- Bando Y, Noguchi K, Kobayashi H, Yoshida N, Ishikawa I, Izumi Y. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 is involved in vascular endothelial growth factor production in interleukin-1alpha-stimulated human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res* 2009; 44: 395-401.
- Barleon B, Reusch P, Totzke F, Herzog C, Keck C, Martiny-Baron G, Marme D. Soluble VEGFR-1 secreted by endothelial cells and monocytes is present in human serum and plasma from healthy donors. *Angiogenesis* 2001; 4(2): 143-154.
- Barta JL, Romero-Carmona R, Comino-Delgado R. Inflammatory cytokines in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(12): 1099-1102.
- Bascones A, Gamonal J, Gomez M, Silva A, Gonzalez MA. New knowledge of the pathogenesis of periodontal disease. *Quintessence Int* 2004; 35: 706-716.
- Bassani DG, Olinto MT, Kreiger N. Periodontal disease and perinatal outcomes: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 31-39.
- Bastos MF, Lima JA, Vieira PM, Mestnik MJ, Faveri M, Duarte PM. TNF-alpha and IL-4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral Dis* 2009; 15: 82-87.
- Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG* 2002; 109(5): 527-533.

- Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gurgan C, Sorsa T, Konttinen YT. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dent Res* 2007; 86: 347-351.
- Belanger M, Reyes L, von Deneen K, Reinhard MK, Progulsk-Fox A, Brown MB. Colonization of maternal and fetal tissues by *Porphyromonas gingivalis* is strain-dependent in a rodent animal model. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(86): e81-87.
- Bennett WA, Lagoo-Deenadayalan S, Whitworth NS, Stopple JA, Barber WH, Hale E, Brackin MN, Cowan BD. First-trimester human chorionic villi express both immunoregulatory and inflammatory cytokines: a role for interleukin-10 in regulating the cytokine network of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 70-78.
- Berglundh T, Lindhe J, Tarkowski A. Effects of cyclosporine A on plasma cells in experimental gingivitis in dogs. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 507-511.
- Blach A, Franek E, Witula A, Kolonko A, Chudek J, Drugacz J, Wiecek A. The influence of chronic periodontitis on serum TNF-alpha, IL-6 and hs-CRP concentrations, and function of graft and survival of kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23: 213-219.
- Blom S, Holmstrup P, Dabelsteen E. The effect of insulin-like growth factor-I and human growth hormone on periodontal ligament fibroblast morphology, growth pattern, DNA synthesis, and receptor binding. *J Periodontol* 1992; 63: 960-968.
- Bogges KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 227-231.
- Bogges KA, Moss K, Madianos P, Murtha AP, Beck J, Offenbacher S. Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1121-1126.
- Booth V, Young S, Cruchley A, Taichman NS, Paleolog E. Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *J Periodontol Res* 1998; 33: 491-499.
- Bosnjak A, Relja T, Vucicevic-Boras V, Plasaj H, Plancak D. Pre-term delivery and periodontal disease: a case-control study from Croatia. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 710-716.
- Boutsikou T, Malamitsi-Puchner A, Economou E, Boutsikou M, Puchner KP, Hassiakos D. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in intrauterine growth restricted fetuses and neonates. *Early Hum Dev* 2006; 82(4): 235-239.
- Bowen JM, Chamley L, Mitchell MD, Keelan JA. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta* 2002; 23: 239-256.
- Bry K, Hallman M. Transforming growth factor-beta opposes the stimulatory effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor on amnion cell prostaglandin E2 production: implication for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 222-226.
- Bryant-Greenwood GD, Kern A, Yamamoto SY, Sadowsky DW, Novy MJ. Relaxin and the human fetal membranes. *Reprod Sci* 2007; 14: 42-45.

- 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: 174-181.
- Buduneli N, Buduneli E, Cinar S, Lappin D, Kinane DF. Immunohistochemical evaluation of Ki-67 expression and apoptosis in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Periodontol* 2007; 78: 282-289.
- Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 639-645.
- Cappelli D, Steffen MJ, Holt SC, Ebersole JL. Periodontitis in pregnancy: clinical and serum antibody observations from a baboon model of ligature-induced disease. *J Periodontol* 2009; 80: 1154-1165.
- Carsten ME and Lu MC. Endocrinology of Pregnancy and Parturition. In: Essential's of Obstetrics and Gynecology. Gambone HM, Eds. 4th Eds, USA: W.B. Saunders Company, 2007: p. 57-64.
- Catov JM, Bodnar LM, Ness RB, Barron SJ, Roberts JM. Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1312-1319.
- Cetinkaya BO, Keles GC, Ayas B, Sakllioglu EE, Acikgoz G. The expression of vascular endothelial growth factor in a rat model at destruction and healing stages of periodontal disease. *J Periodontol* 2007; 78(6): 1129-1135.
- Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, Petraglia, F. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009; 16: 206-215.
- Chang KM, Lehrhaupt N, Lin LM, Feng J, Wu-Wang CY, Wang SL. Epidermal growth factor in gingival crevicular fluid and its binding capacity in inflamed and non-inflamed human gingiva. *Arch Oral Biol* 1996; 41: 719-724.
- Chaouat G, Cayol V, Mairovitz V, Dubanchet S. Localization of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10 at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/Fas ligand interaction for a successful allogeneic pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 1-13.
- Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta* 2004; 25(2-3): 103-113.
- Chu SC, Tsai CH, Yang SF, Huang FM, Su YF, Hsieh YS, Chang YC. Induction of vascular endothelial growth factor gene expression by proinflammatory cytokines in human pulp and gingival fibroblasts. *J Endod* 2004; 30: 704-707.
- Clark DE, Smith SK, Sharkey AM, Charnock-Jones DS. Localization of VEGF and expression of its receptors flt and KDR in human placenta throughout pregnancy. *Hum Reprod* 1996; 11: 1090-1098.
- Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of Escherichia coli and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun* 1994a ; 62: 4652-4655.
- Collins JG, Windley HW, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a Porphyromonas gingivalis infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun* 1994b; 62: 4356-4361.
- Coonrod DV, Jack BW, Stubblefield PG, Hollier LM, Boggess KA, Cefalo R, Cox SN, Dunlop AL, Hunter KD, Prasad MR, Lu MC, Conry JA, Gibbs RS,

- Hogan VK. The clinical content of preconception care: infectious diseases in preconception care. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: S296-309.
- Cotrim P, de Andrade CR, Martelli-Junior H, Graner E, Sauk JJ, Coletta RD. Expression of matrix metalloproteinases in cyclosporin-treated gingival fibroblasts is regulated by transforming growth factor (TGF)-beta1 autocrine stimulation. *J Periodontol* 2002; 73: 1313-1322.
- Craven CM, Morgan T, Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta* 1998; 19(4): 241-252.
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Doğum Bilgisi. Çeviri: Dr. Cengiz Akman A. 1.Cilt, 21.Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005, s: 165-398.
- D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, Gabriele M, Tonetti MS. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 1-11.
- Daley TD, Wysocki GP. Foreign body gingivitis: an iatrogenic disease? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 708-712.
- Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol* 1998; 3: 206-212.
- Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E. The association between Porphyromonas gingivalis-specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol* 2001; 72(11): 1491-1497.
- Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res* 2002; 81: 313-318.
- Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Sivapathasundram V, Fearn JM, Curtis MA. The East London Study of Maternal Chronic Periodontal Disease and Preterm Low Birth Weight Infants: study design and prevalence data. *Ann Periodontol* 1998; 3: 213-221.
- de Waal Malefyt R, Yssel H, de Vries JE. Direct effects of IL-10 on subsets of human CD4+ T cell clones and resting T cells. Specific inhibition of IL-2 production and proliferation. *J Immunol* 1993; 150: 4754-4765.
- Delaleu N and Bickel M. Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontol 2000* 2004; 35: 42-52.
- Del Fabbro M, Francetti L, Bulfamante G, Cribru M, Miserocchi G, Weinstein RL. Fluid dynamics of gingival tissues in transition from physiological condition to inflammation. *J Periodontol* 2001; 72: 65-73.
- Demir R, Yaba A, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation. *Acta Histochem* 2009; 1-12.
- Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*; 1997: 14: 54-78.
- Dmovski WP, DeOrio L, Rana N. Embryo implantation during menstruation in the absence of adequate estradiol and progesterone support, with subsequent normal response to ovulation induction and superfetation. *Fertil Steril* 1997; 68(3): 538-541.
- Dong MY, Shi XL, He J, Wang ZP, Xie X, Wang HZ. Imbalance of serum T helper 1- and 2-type cytokines in preeclampsia and gestasyonel hypertension. *Placenta* 2005; 34(6): 488-491.

- Drugarin D, Onisei D, Koreck A, Negru S, Drugarin M. Proinflammatory cytokines production and PMN-elastase release from activated PMN cells in the periodontal disease. *Roum Arch Microbiol Immunol* 1998; 57: 295-307.
- Duarte PM, de Mendonça AC, Maximo MB, Santos VR, Bastos MF, Nociti Junior FH. Differential cytokine expressions affect the severity of peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20(5): 514-520.
- Ebersole JL, Singer RE, Steffensen B, Filloon T, Kornman KS. Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Periodontol* 1993; 28(6): 543-546.
- Ebersole JL, Taubman MA. The Protective nature of host responses in periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1994; 5: 112-141.
- Engert S, Rieger L, Kapp M, Becker JC, Dietl J, Kammerer U. Profiling chemokines, cytokines and growth factors in human early pregnancy decidua by protein array. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 129-137.
- Farrell S, Ide M, Wilson RF. The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage in never smokers. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 115-120.
- Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol 2000* 2006; 40: 50-76.
- Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29(6 Suppl 16): 10-14.
- Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18: 4-25.
- Ferris GM. Alteration in female sex hormones: their effect on oral tissues and dental treatment. *Compendium* 1993; 14: 1558-1564.
- Fichorova RN, Anderson DJ. Differential expression of immunobiological mediators by immortalized human cervical and vaginal epithelial cells. *Biol Reprod* 1999; 60: 508-514.
- Figueroa R, Garry D, Elimian A, Patel K, Sehgal PB, Tejani N. Evaluation of amniotic fluid cytokines in preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18: 241-247.
- Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4: 32-38.
- Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Interleukin-10 and transforming growth factor-beta inhibit amniochorion tumor necrosis factor-alpha production by contrasting mechanisms of action: therapeutic implications in prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 803-809.
- Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Amniochorion gelatinase-gelatinase inhibitor imbalance in vitro: a possible infectious pathway to rupture. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 240-244.
- Franchimont N, Durant D, Canalis E. Interleukin-6 and its soluble receptor regulate the expression of insulin-like growth factor binding protein-5 in osteoblast cultures. *Endocrinology* 1997; 138: 3380-3386.
- Fujihashi K, Beagley KW, Kono Y, Aicher WK, Yamamoto M, DiFabio S, Xu-Amano J, McGhee JR, Kiyono H. Gingival mononuclear cells from chronic inflammatory periodontal tissues produce interleukin (IL)-5 and IL-6 but not IL-2 and IL-4. *Am J Pathol* 1993a; 142: 1239-1250.
- Fujihashi K, Kono Y, Beagley KW, Yamamoto M, McGhee JR, Mestecky J, Kiyono H. Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of

- interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 1993b; 64: 400-406.
- Fujihashi K, Yamamoto M, Fujihashi K, Hiroi T, Bamberg TV, McGhee JR, Kiyono H. Selected Th1 and Th2 cytokine mRNA expression by CD4(+) T cells isolated from human gingival tissues. *Clin Exp Immunol* 1996; 103(3): 422-428.
- Gajardo M, Silva N, Gomez L, Leon R, Parra B, Contreras A, Gamonal J. Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Chilean population. *J Periodontol* 2005; 76: 289-294.
- Galazios G, Papazoglou D, Giagloglou K, Vassaras G, Koutlaki N, Maltezos E. Umbilical cord serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preterm delivery or pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 6-11.
- Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. *Am J Med* 1991; 90: 171-178.
- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000; 71: 1535-1545.
- Gargano JW, Holzman C, Senagore P, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, Rahbar MH, Chung H. Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorioamnionitis and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol* 2008; 79: 100-110.
- Garlet GP, Martins W Jr, Fonseca BA, Ferreira BR, Silva JS. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2004; 31(8): 671-679.
- Gaspersic R, Stiblar-Martincic D, Skaleric U. Influence of restraint stress on ligature-induced periodontitis in rats. *Eur J Oral Sci* 2002; 110: 125-129.
- Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1997; 14: 112-143.
- Gemmell E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2004; 35: 21-41.
- Genco RJ and Loe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. *Periodontol 2000* 1993; 2: 98-116.
- Geurs NC. Osteoporosis and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007; 44: 29-43.
- Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000; 74: 429-438.
- Giannobile WV, Al-Shammari KF, Sarment DP. Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontol 2000* 2003; 31: 125-134.
- Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* 2006; 203 (9): 2165-2175.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.

- Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998; 339: 313-320.
- Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJ, Dos Santos CA, Soledade KR, Magalhaes M. A, de Azevedo AC, Trindade SC, Vianna MI, Passos Jde S, Cerqueira EM. Exposure measurement in the association between periodontal disease and prematurity/low birth weight. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 957-963.
- Goodwin VJ, Sato TA, Mitchell MD, Keelan JA. Anti-inflammatory effects of interleukin-4, interleukin-10, and transforming growth factor-beta on human placental cells in vitro. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 319-325.
- Gopichandran N, Ekbote UV, Walker JJ, Brooke D, Orsi NM. Multiplex determination of murine seminal fluid cytokine profiles. *Reproduction* 2006; 131: 613-621.
- Gordon SC, Daley TD. Foreign body gingivitis: clinical and microscopic features of 61 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 562-570.
- Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2008; 79: 1585-1591.
- Graves DT, Cochran DL. Periodontal regeneration with polypeptide growth factors. *Curr Opin Periodontol* 1994; 178-186.
- Griesinger G, Saleh L, Bauer S, Husslein P, Knofler M. Production of pro- and anti-inflammatory cytokines of human placental trophoblasts in response to pathogenic bacteria. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 334-340.
- Grbic JT, Lamster IB, Celenti RS, Fine JB. Risk indicators for future clinical attachment loss in adult periodontitis. Patient variables. *J Periodontol* 1991; 62(5): 322-329.
- Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Post-menopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 370-377.
- Guncu GN, Tozum TF, Caglayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium--review of literature. *Aust Dent J* 2005; 50: 138-145.
- Gursoy M, Panjukanta R, Sorsa T, Kononen E. Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 576-583.
- Gusberti FA, Mombelli A, Lang NP, Minder CE. Changes in subgingival microbiota during puberty. A 4-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 685-692.
- Haas AN, Rosing CK, Oppermann RV, Albandar JM, Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern brazilian women. *J Periodontol* 2009; 80: 1380-1387.
- Haake SK, Newman MG, Nisengard RJ, Sanz M. Periodontal Microbiology. In: *Carranza's Clinical Periodontology*. Newman MG, Takei HH, Carranza FA, Eds. 9th Ed., USA: W.B. Saunders Company, 2002: p. 96-112.
- Haider S and Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta* 2008; 30(2): 111-123.
- Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* 1999; 140: 5566-5578.

- Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2005; 12: 1065-1074.
- Hanna N, Hanna I, Hleb M, Wagner E, Dougherty J, Balkundi D, Padbury J, Sharma S. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. *J Immunol* 2000; 164: 5721-5728.
- Hardy K, Spanos S. Growth factor expression and function in the human and mouse preimplantation embryo. *J Endocrinol* 2002; 172: 221-236.
- Hart TC, Pallos D, Bozzo L, Almeida OP, Marazita ML, O'Connell JR, Cortelli JR. Evidence of genetic heterogeneity for hereditary gingival fibromatosis. *J Dent Res* 2000; 79: 1758-1764.
- Hasegawa K, Furuichi Y, Shimotsu A, Nakamura M, Yoshinaga M, Kamitomo M, Hatae M, Maruyama I, Izumi Y. Associations between systemic status, periodontal status, serum cytokine levels, and delivery outcomes in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *J Periodontol* 2003; 74: 1764-1770.
- Havas E, Parviainen T, Vuorela J, Toivanen J, Nikula T, Vihko V. Lymph flow dynamics in exercising human skeletal muscle as detected by scintigraphy. *J Physiol* 1997; 504 (Pt 1): 233-239.
- Helmig BR, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Bujold E, Gomez R, Ohlsson K, Uldbjerg N. Neutrophil elastase and secretory leukocyte protease inhibitor in prelabor rupture of membranes, parturition and intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 237-246.
- Helske S, Vuorela P, Carpen O, Weich H, Halmesmaki E. Expression of vascular endothelial growth factor receptors 1,2 and 3 in placentas from normal and complicated pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2001; 7(2): 205-210.
- Hingorani AD, D'Aiuto F. Chronic inflammation, periodontitis and cardiovascular diseases. *Oral Dis* 2008; 14: 102-104.
- Hirose M, Ishihara K, Saito A, Nakagawa T, Yamada S, Okuda K. Expression of cytokines and inducible nitric oxide synthase in inflamed gingival tissue. *J Periodontol* 2001; 72: 590-597.
- Holcberg G, Amash A, Sapir O, Sheiner E, Levy S, Myatt L, Huleihel. Perfusion with lipopolysaccharide differently affects the secretion of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist by term and preterm human placentae. *Placenta* 2008; 29: 593-601.
- Holcberg G, Huleihel M, Sapir O, Katz M, Tsadkin M, Furman B, Mazor M, Myatt L. Increased production of tumor necrosis factor-alpha TNF-alpha by IUGR human placentae. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94(1): 69-72.
- Holmstrup P. Non-plaque-induced gingival lesions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 20-31.
- Holzman C, Lin X, Senagore P, Chung H. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 786-794.
- Honkala S, Al-Ansari J. Self-reported oral health, oral hygiene habits, and dental attendance of pregnant women in Kuwait. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 809-814.

- Hudic I, Fatusic Z, Szekeres-Bartho J, Balic D, Polgar B, Ljuca D et al. Progesterone-induced blocking factor and cytokine profile in women with threatened pre-term delivery. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61: 330-337.
- Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Marinho V, Bostanci N, McKay IJ, Curtis MA, Croucher RE, Marcenes W. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: I. Clinical features and initial outcome. *J Clin Periodontol* 2006a; 33: 663-670.
- Hughes FJ, Turner W, Belibasakis G, Martuscelli G. Effects of growth factors and cytokines on osteoblast differentiation. *Periodontol 2000* 2006b; 41: 48-72.
- Hujoel PP, Lydon-Rochelle M, Robertson PB, del Aguila MA. Cessation of periodontal care during pregnancy: effect on infant birthweight. *Eur J Oral Sci* 2006; 114: 2-7.
- Huppertz B and Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis* 2005; 8(2): 157-167.
- Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000; 71: 1375-1384.
- Iams JD and Creasy RK. Preterm labor and delivery. In: *Maternal-Fetal Medicine*. Creasy RK, Resnik R, Eds. 5th Ed., USA: W.B. Saunders Company, 2004: p. 623-662.
- Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. *J Periodontol* 2004; 75: 420-428.
- Jabbour HN, Critchley HO. Potential roles of decidual prolactin in early pregnancy. *Reproduction* 2001; 121: 197-205.
- Jana B, Kozłowska A, Andronowska A, Jedlińska-Krakowska M. The effect of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin (IL)-1 beta and IL-6 on chorioamnion secretion of prostaglandins (PG)F 2 alpha and E2 in pigs. *Reprod Biol* 2008; 8: 57-68.
- Janota J, Stranak Z, Belohlavkova S, Jirasek JE. Chorioamnionitis and early onset neonatal sepsis do not significantly affect levels of interleukin-6 in very low birth weight neonates. *Sb Lek* 2001; 102(3): 411-418.
- Janssens K, ten Dijke P, Janssens S, Van Hul W. Transforming growth factor-beta1 to the bone. *Endocr Rev* 2005; 26: 743-774.
- Jasper MJ, Tremellen KP, robertson SA. Reduced expression of IL-6 and IL-1alpha mRNAs in secretory phase endometrium of women with recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2007; 73(1): 74-84.
- Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, Goldenberg RL. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol* 2003; 74: 1214-1218.
- Johnson RB, Gilbert JA, Cooper RC, Dai X, Newton BI, Tracy RR, West WF, DeMoss TL, Myers PJ, Streckfus CF. Alveolar bone loss one year following ovariectomy in sheep. *J Periodontol* 1997; 68: 864-871.
- Johnson RB, Serio FG, Dai X. Vascular endothelial growth factors and progression of periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70: 848-852.

- Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, Ernerudh J, Ekerfelt C. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* 2006; 70(1-2): 83-91.
- Juul A. The effects of oestrogens on linear bone growth. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 303-313.
- Jurczyńska J, Stepień T, Lawnicka H, Stepień H, Krupiński R, Kolomecki K, Kuzdak K, Komorowski J. Peripheral blood concentrations of vascular endothelial growth factor and its soluble receptors (R1 and R2) in patients cortex tumours treated by surgery. *Endokrynol Pol* 2009; 60(1): 9-13.
- Kabashima H, Nagata K, Hashiguchi I. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-4 in gingival crevicular fluid of patients with inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol Med* 1996; 25:449-455.
- Kalkwarf KL. Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. *J Periodontol* 1978; 49(11): 560-563.
- Kara C, Demir T, Tezel A, Zihni M. Aggressive periodontitis with streptococcal gingivitis: a case report. *Eur J Dent* 2007; 1: 251-255.
- Kauma SW, Johnson DE. The expression and localization of IL-1 β mRNA in chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 163: 1430-1437.
- Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Paakko E, Kingsmore S, Vainionpaa L, Hallman M. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res* 2006; 59(3): 478-483.
- Kawahara K, Shimazu A. Expression and intracellular localization of progesterone receptors in cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 2003; 38: 242-246.
- Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition--a review. *Placenta* 2003; 24 Suppl A: 33-46.
- Kelly RW, Carr GG, Critchley HO. A cytokine switch induced by human seminal plasma: an immune modulation with implications for sexually transmitted disease. *Hum Reprod* 1997; 12: 677-681.
- Khader Y, Al-shishani L, Obeidat B, Khassawneh M, Burgan S, Amarin ZO, Alomari M, Alkafajei A. Maternal periodontal status and preterm low birth weight delivery: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 165-169.
- Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 2005 ; 76: 161-165.
- Khaliq A, Li XF, Shams M, Sisi P, Acevedo CA, Whittle MJ, Weich H, Ahmed A. Localisation of placenta growth factor (PlGF) in human term placenta. *Growth Factors* 1996; 13: 243-250.
- Kilani RT, Mackova M, Davidge ST, Winkler-Lowen B, Demianczuk N, Guilbert LJ. endogenous tumor necrosis factor alpha mediates enhanced apoptosis of cultured villous trophoblasts from intrauterine growth-restricted placentae. *Reproduction* 2007; 133(1): 257-264.
- Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006; 94: 10-21.

- Kinane DF, Drummond JR, Chisholm DM. Langerhans cells in human chronic gingivitis and phenytoin-induced gingival hyperplasia. *Arch Oral Biol* 1990; 35: 561-564.
- Kinane DF, Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000* 2007; 43: 278-293.
- King AE, Kelly RW, Sallenave JM, Bocking AD, Challis JR. Innate immune defences in the human uterus during pregnancy. *Placenta* 2007; 28: 1099-1106.
- Kinnby B, Matsson L, Astedt B. Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid. *J Periodontal Res* 1996; 31: 271-277.
- Knight GM and Wade AB. The effects of hormonal contraceptives on the human periodontium. *J Periodontal Res* 1974; 9(1): 18-22.
- Knopka T, Rutkowska M, Hirnle L, Kopec W. IL-1beta and PGE2 production in whole blood and gingival fluid in women with periodontitis and preterm low birth weight. *Ginekol Pol* 2004; 75(5): 352-360.
- Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 2008; 79: 1560-1568.
- Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 1997; 14: 33-53.
- Kramer MS, Kahn SR, Platt RW, Genest J, Chen MF, Goulet L et al. Mid-trimester maternal plasma cytokines and CRP as predictors of spontaneous preterm birth. *Cytokine* 2009.
- Kratchmarova I, Blagoev B, Haack-Sorensen M, Kassem M, Mann M. Mechanism of divergent growth factor effects in mesenchymal stem cell differentiation. *Science* 2005; 308: 1472-1477.
- Kruse C, Varming K, Christiansen OB. Prospective, serial investigations of in-vitro lymphocyte cytokine production, CD62L expression and proliferative response to microbial antigens in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18: 2465-2472.
- Krussel JS, Bielfeld P, Polan ML, Simon C. Regulation of embryonic implantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110 Suppl 1: S2-9.
- Lapp CA, Thomas ME, Lewis JB. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. *J Periodontol* 1995; 66: 279-284.
- Laskowska M, Leszczynska-Gorzela B, Laskowska K, Oleszczuk J. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(6): 347-351.
- Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Young A, Crawford M, Norman JE. Cell adhesion molecule expression in the cervix and myometrium during pregnancy and parturition. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 235-242.
- Lee E, Yang YH, Ho YP, Ho KY, Tsai CC. Potential role of vascular endothelial growth factor, interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in periodontal diseases. *Kaohsiung J Med Sci* 2003; 19: 406-415.
- Leslie KK, Lee SL, Woodcock SM, Davies JK, McDuffie RS Jr, Hirsch E, Sherman MP, Eskens JL, Gibbs RS. Acute intrauterine infection results in an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the pregnant rabbit. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43(5): 305-311.

- Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 547-558.
- Liang L, Yu JF, Wang Y, Wang G, Ding Y. Effect of estrogen receptor beta on the osteoblastic differentiation function of human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 553-557.
- Lieff S, Bogges KA, Murtha AP, Jared H, Madianos PN, Moss K, Beck J, Offenbacher S. The oral conditions and pregnancy study: periodontal status of a cohort of pregnant women. *J Periodontol* 2004; 75(1): 116-126.
- Lin D, Smith MA, Champagne C, Elter J, Beck J, Offenbacher S. Porphyromonas gingivalis infection during pregnancy increases maternal tumor necrosis factor alpha, suppresses maternal interleukin-10, and enhances fetal growth restriction and resorption in mice. *Infect Immun* 2003; 71: 5156-5162.
- Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 741-747.
- Loe H and Silness J. Periodontal disease in pregnancy. 1. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 67: 1103-13.
- Loesche WJ and Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 727-752.
- Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005; 76: 2144-2153.
- Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res* 2002a; 81: 58-63.
- Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002b; 73: 911-924.
- Lorenzo J. A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J Clin Invest* 2003; 111: 1641-1643.
- Lunardelli AN and Peres MA. Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 938-946.
- Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 979: 80-93.
- Lynch SE, Buser D, Hernandez RA, Weber HP, Stich H, Fox CH, Williams RC. Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-I combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs. *J Periodontol* 1991; 62(11): 710-716.
- Machtei EE, Mahler D, Sanduri H, Peled M. The effect of menstrual cycle on periodontal health. *J Periodontol* 2004; 75(3): 408-412.
- Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low birth weight births? *J Clin Periodontol* 2002; 29 (Suppl 3): 22-36.
- Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Bogges KA, Auten RL, Jr Beck JD, Offenbacher S. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001; 6: 175-182.

- Magiakou MA, Mastorakas G, Webster E, Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 816: 42-56.
- Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T, Economou E, Sarandakou A, Makrakis E, Hassiakos D, Creatsas G. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetuses and neonates. *Mediators Inflamm* 2005; 5: 293-297.
- Maliza JE, Mosha HJ, Masalu Jr. Periodontal status of pregnant and post-partum mothers aged 18 years attending MCH clinics in Tango Municipality. *East Africa Medical Journal* 1993; 70: 799.
- Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 385-397.
- Marakoglu I, Gursoy UK, Marakoglu K, Cakmak H, Ataoglu T. Periodontitis as a risk factor for preterm low birth weight. *Yonsei Med J* 2008; 49: 200-203.
- Marin C, Segura-Egea JJ, Martinez-Sahuquillo A, Bullon P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 299-304.
- Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5: 27-53.
- Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 1999; 4: 7-19.
- Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 671-681.
- Mathur RS, Jenkins JM, Bansal AS. The possible role of the immune system in the aetiopathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12(12): 2629-2634.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-658.
- McCauley LK, Tozum TF, Rosol TJ. Estrogen receptors in skeletal metabolism: lessons from genetically modified models of receptor function. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2002; 12: 89-100.
- McGee JM, Tucci MA, Edmundson TP, Serio CL, Johnson RB. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol* 1998; 69: 865-871.
- Mealey BL. Periodontal disease and diabetes. A two-way street. *J Am Dent Assoc* 2006; 137 Suppl: 26S-31S.
- Mealey BL and Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol 2000* 2003; 32: 59-81.
- Mealey BL and Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008a; 15: 135-141.
- Mealey BL and Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Compend Contin Educ Dent* 2008b; 29: 402-408, 410, 412-403.
- Meisser A, Chardonnens D, Campana A, Bischof P. Effects of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 alpha, macrophage colony stimulating factor and

- transforming growth factor beta on trophoblastic matrix metalloproteinases. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 252-260.
- Meurman JH, Furuholm J, Kaaja R, Rintamaki H, Tikkanen U. Oral health in women with pregnancy and delivery complications. *Clin Oral Invest* 2006; 10(2): 96-101.
- Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papapanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida P. A. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355: 1885-1894.
- Mitchell MD, Dudley DJ, Edwin SS, Lundin-Schiller S. Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidual cells. *Eur J Pharmacol* 1993; 14: 249-275.
- Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 34-39.
- Mitchell BF, Zielnik B, Wong S, Roberts CD, Mitchell JM. Intraperitoneal infusion of proinflammatory cytokines does not cause activation of the rat uterus during late gestation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289(4): 658-664.
- Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Periodontol* 1992; 63: 28-32.
- Miyazaki H, Yamashita Y, Shirahama R, Goto-Kimura K, Shimada N, Sogame A, Takehara T. Periodontal condition of pregnant women assessed by CPITN. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 751-754.
- Miyazono K, Maeda S, Imamura T. BMP receptor signaling: transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 251-263.
- Mogi M, Otogoto J, Ota N, Inagaki H, Minami M, Kojima K. Interleukin 1 beta, interleukin 6, beta 2-microglobulin, and transforming growth factor-alpha in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. *Arch Oral Biol* 1999; 44: 535-539.
- Molitero LF, Monteiro B, Figueredo CM, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005; 32(8): 886-890.
- Moller B, Rasmussen C, Lindblom B, Olovsson M. Expression of the angiogenic growth factors VEGF, FGF-2, EGF and their receptors in normal human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 65-72.
- Molskness TA, Stouffer RL, Burry KA, Gorrill MJ, Lee DM, Patton PE. Circulating levels of free and total vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, soluble VEGF receptors-1 and -2, and angiogenin during ovarian stimulation in non-human primates and women. *Hum Reprod* 2004; 19: 822-830.
- Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1-5.
- Moreu G, Tellez L, Gonzalez-Jaranay M. Relationship between maternal periodontal disease and low-birth-weight pre-term infants. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 622-627.

- Morishita M, Miyagi M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes. *J Periodontol* 1999; 70: 757-760.
- Moss KL, Beck JD, Offenbacher S. Clinical risk factors associated with incidence and progression of periodontal conditions in pregnant women. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 492-498.
- Moss KL, Mauriello S, Ruvo AT, Offenbacher S, White RP Jr, Beck JD. Reliability of third molar probing measures and the systemic impact of third molar periodontal pathology. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 652-658.
- Mu SC, Lin CH, Chen YL, Ma HJ, Lee CC, Chen TJ, Jow GM, Sung TC. Impact on neonatal outcome and antropometric growth very low birth weight infants with histological chorioamnionitis. *J Formos Med Assoc* 2008; 107(4): 304-310.
- Muramatsu Y and Takaesu Y. Oral health status related to subgingival bacterial flora and sex hormones in saliva during pregnancy. *Bull Tokyo Dent Coll* 1994; 35(3): 139-151.
- Murata M, Tatsumi J, Kato Y, Suda S, Nunokawa Y, Kobayashi Y, Takeda H, Araki H, Shin K, Okuda K, Miyata T, Yoshie H. Osteocalcin, deoxypyridinoline and interleukin-1beta in periimplant crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13(6): 637-643.
- Nakagawa S, Fujii H, Machida Y, Okuda K. A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 658-665.
- Nevins M, Giannobile WV, McGuire MK, Kao RT, Mellonig JT, Hinrichs JE, McAllister BS, Murphy KS, McClain PK, Nevins ML, Paquette DW, Han TJ, Reddy MS, Lavin PT, Genco RJ, Lynch SE. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol* 2005; 76: 2205-2215.
- Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffmann T. Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. *J Periodontal Res* 2005; 40: 339-345.
- Noguchi K and Ishikawa I. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007; 43: 85-101.
- Noguchi K, Shitashige M, Watanabe H, Murota S, Ishikawa I. Interleukin-4 and interferon-gamma inhibit prostaglandin production by interleukin-1beta-stimulated human periodontal ligament fibroblasts. *Inflammation* 1999; 23: 1-13.
- 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: 957-962.
- Odorisio T, Schietroma C, Zaccaria ML, Cianfarani F, Tiveron C, Tatangelo L, Failla CM, Zambruno G. Mice overexpressing placenta growth factor exhibit increased vascularization and vessel permeability. *J Cell Sci* 2002; 115(12): 2559-2567.
- Offenbacher S. The link between periodontal disease and systemic health: a scientific update. Interview by Phillip Bonner. *Dent Today* 1999; 18: 88-89.
- Offenbacher S. Maternal periodontal infections, prematurity, and growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47: 808-821.

- Offenbacher S. and Beck JD. Periodontitis: a potential risk factor for spontaneous preterm birth. *Compend Contin Educ Dent* 2001; 22: 17-20.
- Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3: 233-250.
- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67: 1103-1113.
- Offenbacher S, Lieff S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, McKaig RG, Jared HL, Mauriello SM, Auten RL Jr, Herbert WN, Beck JD. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6: 164-174.
- Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, Moss K, Barrow D. A, Hefti A, Beck JD. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol* 2006; 77: 2011-2024.
- Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, Southerland JH, Paquette DW, Williams RC, Slade G, Beck JD. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontal Res* 1999; 34: 346-352.
- Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA, Dionisio TJ, Cestari TM, Taga R, Amaral SL, Santos CF. *J Periodontol* 2008; 79(6): 1062-1069.
- Opsjon SL, Austgulen R, Waage A. Interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor at delivery in preeclamptic disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(1): 236-239.
- Orino E, Sone S, Nii A, Ogura T. IL-4 up-regulates IL-1 receptor antagonist gene expression and its production in human blood monocytes. *J Immunol* 1992; 149(3): 925-931.
- Orsi N. M. Cytokine networks in the establishment and maintenance of pregnancy. *Hum Fertil (Camb)* 2008; 11: 222-230.
- Orsi NM, Gopichandran N, Bulsara H, Ekbote UV, Walker JJ. Regulation of maternal serum and amniotic fluid cytokine profiles in the mouse: possible roles in the onset of labour. *J Reprod Immunol* 2007; 75: 97-105.
- Orsi NM, Gopichandran N, Ekbote UV, Walker JJ. Murine serum cytokines throughout the estrous cycle, pregnancy and post partum period. *Anim Reprod Sci* 2006; 96: 54-65.
- Orsi NM and Tribe RM. Cytokine networks and the regulation of uterine function in pregnancy and parturition. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 462-469.
- Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 41-45.
- Özbal Y. İmmun Sistem. İçinde: Temel İmmoloji. 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000, s: 11-56.
- Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1991; 26: 230-242.
- Page RC and Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 1997; 14: 9-11.

- Park JB, Matsuura M, Han KY, Norderyd O, Lin WL, Genco RJ, Cho MI. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol* 1995; 66: 462-477.
- Paternoster DM, Stella A, Gerace P, Manganelli F, Plebani M, Snijders D, Nicolini U. Biochemical markers for the prediction of spontaneous pre-term birth. *Int J Gynecol and Obstet* 2002; 79: 123-129.
- Pelt P, Zimmermann B, Ulbrich N, Bernimoulin JP. Effects of lipopolysaccharide extracted from *Prevotella intermedia* on bone formation and on the release of osteolytic mediators by fetal mouse osteoblasts in vitro. *Arch Oral Biol* 2002; 47(12): 859-866.
- Pitiphat W, Joshipura KJ, Gillman MW, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36: 3-11.
- Pradeep AR, Roopa Y, Swati PP. Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *J Periodontol Res* 2008; 43: 712-716.
- Prapulla DV, Sujatha PB, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2007; 78(9): 1783-1787.
- Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1433-1439.
- Raber-Durlacher JE, Leene W, Palmer-Bouva CC, Raber J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects. *J Periodontol* 1993; 64: 211-218.
- Raber-Durlacher JE, van Steenberghe TJ, Van der Velden U, de Graaff J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: clinical, endocrinological, and microbiological aspects. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 549-558.
- Raber-Durlacher JE, Zeijlemaker WP, Meinesz AA, Abraham-Inpijn L. CD4 to CD8 ratio and in vitro lymphoproliferative responses during experimental gingivitis in pregnancy and post-partum. *J Periodontol* 1991; 62: 663-667.
- Radnai M, Gorzo I, Nagy E, Urban E, Novak T, Pal A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 736-741.
- Radnai M, Gorzo I, Urban E, Eller J, Novak T, Pal A. Possible association between mother's periodontal status and preterm delivery. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 791-796.
- Raja S, Byakod G, Pudukalkatti P. Growth factors in periodontal regeneration. *Int J Dent Hyg* 2009; 7: 82-89.
- Ramirez-Amador V, Madero JG, Pedraza LE, de la Rosa Garcia E, Guevara MG, Gutierrez ER, Reyes-Teran G. Oral secondary syphilis in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996 ; 81: 652-654.
- Rawlinson A, Dalati MH, Rahman S, Walsh TF, Fairclough AL. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 738-743.

- Regnault TR, Orbus RJ, Vrijer B, Davidsen ML, Galan HL, Wilkening RB, Anthony RV. Placental expression of VEGF, PlGF and their receptors in a model of placental insufficiency-intrauterine growth restriction (PI-IUGR). *Placenta* 2002; 23(2-3): 132-144.
- Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 1999; 70: 823-828.
- Ren L, Jiang ZQ, Fu Y, Leung WK, Jin LJ. The interplay of lipopolysaccharide-binding protein and cytokines in periodontal health and disease. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 619-626.
- Reynolds JJ and Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 144-157.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279-302.
- Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barner WH, Hale EA, Martin JN Jr, Bennett WA. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4): 915-920.
- Ripamonti U, Ramoshebi LN, Teare J, Renton L, Ferretti C. The induction of endochondral bone formation by transforming growth factor-beta(3): experimental studies in the non-human primate *Papio ursinus*. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1029-1048.
- Ripamonti U and Reddi AH. Tissue engineering, morphogenesis, and regeneration of the periodontal tissues by bone morphogenetic proteins. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997; 8: 154-163.
- Rivera-Hidalgo F and Stanford TW. Oral mucosal lesions caused by infective microorganisms. I. Viruses and bacteria. *Periodontol 2000* 1999; 21: 106-124.
- Robertson D, Selleck K, Suikkari AM, Hurley V, Moohan J, Healy D. Urinary vascular endothelial growth factor concentrations in women undergoing gonadotrophin treatment. *Hum Reprod* 1995; 10: 2478-2482.
- Robertson SA, Mau VJ, Hudson SN, Tremellen KP. Cytokine-leukocyte networks and the establishment of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 438-442.
- Robertson SA, Mau VJ, Tremellen KP, Seamark RF. Role of high molecular weight seminal vesicle proteins in eliciting the uterine inflammatory response to semen in mice. *J Reprod Fertil* 1996; 107: 265-277.
- Romero BC, Chiquito CS, Elejalde LE, Bernardoni CB. Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *J Periodontol* 2002; 73: 1177-1183.
- Romero R, Avila C, Anthanam U, Sehgal PB. Amniotic interleukin-6 in preterm labor: association with infection. *J Clin Invest* 1992; 85: 1392-1400.
- Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 317-326.
- Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev* 2007; 65: S194-202.

- Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avilla C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiades AP, Hobbins JC. Infection and labor.V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989c; 161: 817-824.
- Rutherford RB, Niekrash CE, Kennedy JE, Charette MF. Platelet-derived and insulin-like growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodontal Res* 1992; 27(4): 285-290.
- Saddki N, Bachok N, Hussain NH, Zainudin SL, Sosroseno W. The association between maternal periodontitis and low birth weight infants among Malay women. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008; 36: 296-304.
- Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2000; 47: 87-103.
- Saito S and Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59(2): 161-173.
- Salcetti JM, Moriarty JD, Cooper LF, Smith FW, Collins JG, Socransky SS, Offenbacher S. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12: 32-42.
- Salvi GE, Brown CE, Fujihashi K, Kiyono H, Smith FW, Beck JD, Offenbacher S. Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis. *J Periodontal Res* 1998; 33(4): 212-225.
- Samant A, Malik CP, Chabra SK, Devi PK. Gingivitis and periodontal disease in pregnancy. *J Periodontol* 1976; 47: 415-418.
- Santos-Pereira SA, Giraldo PC, Saba-Chujfi E, Amaral RL, Morais SS, Fachini A. M, Goncalves AK. Chronic periodontitis and pre-term labour in Brazilian pregnant women: an association to be analysed. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 208-213.
- Sato TA, Keelan JA, Mitchell MD. Critical paracrine interactions between TNF-alpha and IL-10 regulate lipopolysaccharide-stimulated human choriodecidual cytokine and prostaglandin E2 production. *J Immunol* 2003; 170: 158-166.
- Scannapieco FA. Systemic effects of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 533-550.
- Schroeder HE, Graf-de Beer M, Attstrom R. Initial gingivitis in dogs. *J Periodontal Res* 1975; 10: 128-142.
- Schytte Blix IJ, Helgeland K, Hvattum E, Lyberg T. Lipopolysaccharide from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* stimulates production of interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in human whole blood. *J Periodontal Res* 1999; 34: 34-40.
- Scully C, Monteil R, Sposto MR. Infectious and tropical diseases affecting the human mouth. *Periodontol 2000* 1998; 18: 47-70.
- Sennstrom MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmstrom A, Bystrom B, Endresen U, Mlambo N, Norman M, Stabi B, Brauner A. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 375-381.
- Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 Suppl 4: 3-10.

- Shapira L, Soskolne WA, Sela MN, Offenbacher S, Barak V. The secretion of PGE2, IL-1 beta, IL-6, and TNF alpha by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol* 1994; 65: 139-146.
- Sharkey AM, Cooper JC, Balmforth JR, McLaren J, Clark DE, Charnock-Jones D. S, Morris NH, Smith SK. Maternal plasma levels of vascular endothelial growth factor in normotensive pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 1182-1185.
- Sherer DM and Abulafia O. Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development. *Placenta* 2001; 22(1): 1-13.
- Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, Larkin RW, Gilmour C, Bodnar LM et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. *J Clin Endocrinol* 2005; 90(8): 4895-4903.
- Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39: 469-478.
- Shu L, Guan SM, Fu SM, Guo T, Cao M, Ding Y. Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. *J Dent Res* 2008; 87: 142-147.
- Shub A, Swain JR, Newnham JP. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 521-528.
- Sibley CP, Turner MA Cetin I, Ayuk P, Boyd CA, D'Souza SW, Glazier JD, Greenwood SL, Jansson T, Powell T. Placental phenotypes of intrauterine growth. *Pediatr Res* 2005; 58(5): 827-832.
- Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. Ii. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22:121-35.
- Silva AA, Barbieri MA, Gomes UA, Bettiol H. Trends in low birth weight: a comparison of two birth cohorts separated by a 15-year interval in Riberao Preto, Brazil. *Bull World Health Organ* 1998; 76(1): 73-84.
- Sjoblom C, Wikland M, Robertson SA. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes human blastocyst development in vitro. *Hum Reprod* 1999; 14: 3069-3076.
- Skaleric U, Kramar B, Petelin M, Pavlica Z, Wahl SM. Changes in TGF-beta 1 levels in gingiva, crevicular fluid and serum associated with periodontal inflammation in humans and dogs. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 136-142.
- Skuldbol T, Johansen KH, Dahlen G, Stoltze K, Holmstrup P. Is pre-term labour associated with periodontitis in a Danish maternity ward? *J Clin Periodontol* 2006; 33: 177-183.
- Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79: 49-57.
- Slater DM, Dennes WJ, Campa JS, Poston L, Bennett PR. Expression of cyclooxygenase types-1 and -2 in human myometrium throughout pregnancy. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 880-884.
- Smith MA, Braswell LD, Collins JG, Boyd DL, Jeffcoat MK, Reddy M, Li KL, Wilensky S, Vogel R, Alfano M et al. Changes in inflammatory mediators in experimental periodontitis in the rhesus monkey. *Infect Immun* 1993; 61: 1453-1459.

- Smith SK. Regulation of angiogenesis in the endometrium. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 147-151.
- Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol 2000* 2006; 40: 130-143.
- Spong CY, Scherer DM, Ghidini A, Pezzullo JC, Salafa CM, Eglinton GS. Midtrimester amniotic fluid tumor necrosis factor-alpha does not predict small-for-gestational-age infants. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37(3): 236-239.
- Srivastava MD, Lippes J, Srivastava BI. Cytokines of the human reproductive tract. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36: 157-166.
- Stanford TW and Rivera-Hidalgo F. Oral mucosal lesions caused by infective microorganisms. II. Fungi and parasites. *Periodontol 2000* 1999; 21: 125-144.
- Stewart FM, Freeman DJ, Ramsay JE, Greer IA, Caslake M, Ferrell WR. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 969-975.
- Stree ME, Seghini P, Fieni S, Ziveri MA, Volta C, Martorana D, Viani I, Gramellini D, Bernasconi S. Changes in interleukin-6 and IGF system and their relationships in placenta and cord blood in newborns with fetal growth restriction compared with controls. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 567-574.
- Suchett-Kaye G, Morrier JJ, Barsotti O. Interactions between non-immune host cells and the immune system during periodontal disease: role of the gingival keratinocyte. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 292-305.
- Szukiewicz D, Szewczyk G, Watroba M, Kurowska E, Maslinski S. Isolated placental vessel response to vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in normal and growth-restricted pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 102-107.
- Taani DQ, Habashneh R, Hammad MM, Batiha A. The periodontal status of pregnant women and its relationship with socio-demographic and clinical variables. *J Oral Rehabil* 2003; 30(4): 440-445.
- Takahashi H and Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109: 227-241.
- Takayama S, Murakami S, Shimabukuro Y, Kitamura M, Okada H. Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models. *J Dent Res* 2001; 80(12): 2075-2079.
- Tang X, Meng H, Han J, Zhang L, Hou J, Zhang F. Up-regulation of estrogen receptor-beta expression during osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res* 2008; 43: 311-321.
- Tatakis DN and Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 491-516.
- Taylor JJ, Preshaw PM, Donaldson PT. Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontol 2000* 2004; 35: 158-182.
- Telleria CM, Zhong L, Deb S, Srivastava RK, Park KS, Sugino N, Park-Sarge OK, Gibori G. Differential expression of the estrogen receptors alpha and beta in

- the rat corpus luteum of pregnancy: regulation by prolactin and placental lactogens. *Endocrinology* 1998; 139: 2432-2442.
- Terezhalmay GT, Riley CK, Moore WS. Pyogenic granuloma (pregnancy tumor). *Quintessence Int* 2000; 31: 440-441.
- Terzidou V, Lee Y, Lindstrom T, Johnson M, Thornton S, Bennett PR. Regulation of the human oxytocin receptor by nuclear factor-kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2317-2326.
- Thunell DH, Tymkiw KD, Johnson GK, Joly S, Burnell KK, Cavanaugh JE, Brogden KA, Guthmiller JM. A multiplex immunoassay demonstrates reductions in gingival crevicular fluid cytokines following initial periodontal therapy. *J Periodontal Res.* 2009; Jul 8. doi: JRE1204 [pii] 10.1111/j. 1600-0765.2009.01204x.
- Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SM, Ekanayake SL, de Silva M. Effects of hormonal contraceptives on the periodontium, in a population of rural Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol* 2000a ; 27: 753-757.
- Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SM, Ekanayake SL, de Silva M. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol* 2000b; 27: 787-792.
- Tjwa E and Mattijssen V. Images in clinical medicine. Gingival hypertrophy and leukemia. *N Engl J Med* 2008; 359: e21.
- Todd HM, Dundoo VL, Gerber WR, Cwiak CA, Baldassare JJ, Hertelendy F. Effect of cytokines on prostaglandin E2 and prostacyclin production in primary cultures of human myometrial cells. *J Matern Fetal Med* 1996; 5: 161-167.
- Toker H, Poyraz O and Eren K. Effect of periodontal treatment on IL-1beta, IL-1ra, and IL-10 levels in gingival crevicular fluid in patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 507-513.
- Tonetti MS and Mombelli A. Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4: 39-53.
- Torry DS, Hinrichs M and Torry RJ. Determinants of placental vascularity. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51: 257-268.
- Torry RJ. and Rongish BJ. Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27: 171-179.
- Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1539-1544.
- Toygar HU, Seydaoglu G, Kurklu S, Guzeldemir E, Arpak N. Periodontal health and adverse pregnancy outcome in 3,576 Turkish women. *J Periodontol* 2007; 78(11): 2081-2094.
- Tsai, I. S., Tsai, C. C., Ho, Y. P., Ho, K. Y., Wu, Y. M. & Hung, C. C. (2005). Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease. *Cytokine* 31, 34-40.
- Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, Schaaps JP, Cabrol D, Frankenne F, Foidart JM. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5555-5563.

- Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Pathophysiology of preeclampsia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37(1): 16-23.
- Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1 beta, IL-6, tumor necrosis factor-alpha, epidermal growth factor, and beta 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 1996; 75: 562-567.
- Ulug U, Goldman S, Ben-Shlomo I, Shalev E. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 and their inhibitor, TIMP-1, in human term decidua and fetal membranes: the effect of prostaglandin F(2alpha) and indomethacin. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 1187-1193.
- Vettore MV, Leal M, Leao AT, da Silva AM, Lamarca GA, Sheiham A. The relationship between periodontitis and preterm low birthweight. *J Dent Res* 2008a; 87: 73-78.
- Vettore MV, Leao AT, Leal Mdo C, Feres M, Sheiham A. The relationship between periodontal disease and preterm low birthweight: clinical and microbiological results. *J Periodontal Res* 2008b ; 43: 615-626.
- Viera NT, Rojas-de-Morales T, Navas RM, Zambrano OR, Paz-de-Gudino M. Gingivitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in children and adolescents suffering from Leukemia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 9: 399-402; 396-398.
- Vuorela P, Carpen O, Tulppala M, Halmesmaki E. VEGF, its receptors and the tie receptors in recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 276-282.
- Vuorela P, Hatva E, Lymboussaki A, Kaipainen A, Joukov V, Persico MG, Alitalo K, Halmesmaki E. Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta. *Biol Reprod* 1997; 56: 489-494.
- Vuorela P, Matikainen MT, Kuusela P, Ylikorkala O, Alitalo K, Halmesmaki E. Endothelial tie receptor antigen in maternal and cord blood of healthy and preeclamptic subjects. *Obstet Gynecol* 1998; 92(2): 179-183.
- Wallner W, Sengenberger R, Strick R, Strissel PL, Meurer B, Beckmann MW, Schlembach D. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Clin Sci(Lond)* 2007; 112(1): 51-57.
- Wassenaar A, Verschoor T, Kievits F, Den Hartog MT, Kapsenberg ML, Everts V, Snijders A. CD40 engagement modulates the production of matrix metalloproteinases by gingival fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 161-167.
- Wathen KA, Tuutti E, Stenman UH, Alfthan H, Halmesmaki E, Finne P, Ylikorkala O, Vuorela P. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 180-184.
- Werner H, Katz J. The emerging role of the insulin-like growth factors in oral biology. *J Dent Res* 2004; 83: 832-836.
- Wikesjo UM, Xiropaidis AV, Thomson RC, Cook AD, Selvig KA, Hardwick WR. Periodontal repair in dogs: rhBMP-2 significantly enhances bone formation under provisions for guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 705-714.

- Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 824-830.
- Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, Sivapathasundaram V, Fearne JM, Curtis M. A. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Periodontol* 2000 2000; 23: 142-150.
- Xu DX, Wang H, Zhao L, Ning H, Chen YH, Zhang C. Effects of low-dose lipopolysaccharide (LPS) pretreatment on LPS-induced intra-uterine fetal death and preterm labor. *Toxicology* 2007; 234(3): 167-175.
- Yamamoto M, Fujihashi K, Hiroi T, McGhee JR, Van Dyke TE, Kiyono H. Molecular and cellular mechanism for periodontal diseases: role of Th1 and Th2 type cytokines in induction of mucosal inflammation. *J Periodontal Res* 1997; 32: 115-119.
- Yamazaki Y, Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Mol Divers*. 2006; 10(4): 515-527.
- Yano K, Okada Y, Beldi G, Shih SC, Bodyak N, Okada H, Kang PM, Luscinskas W, Robson SC, Carmeliet P, Karumanchi SA, Aird WC. Elevated levels of placental growth factor represent an adaptive host response in sepsis. *J Exp Med* 2008; 205: 2623-2631.
- Ye X, Shi L, Yin W, Meng L, Wang QK, Bian Z. Further evidence of genetic heterogeneity segregating with hereditary gingival fibromatosis. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 627-633.
- Yokoyama M, Hinode D, Masuda K, Yoshioka M, Grenier D. Effect of female sex hormones on *Campylobacter rectus* and human gingival fibroblasts. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 239-243.
- Yoshinaga K. Review of factors essential for blastocyst implantation for their modulating effects on the maternal immune system. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19(2): 161-169.
- Young A, Thomson AJ, Ledingham M, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix, and fetal membranes during human parturition at term. *Biol Reprod* 2002; 66: 445-449.
- Yucel-Lindberg T, Nilsson S, Modeer T. Signal transduction pathways involved in the synergistic stimulation of prostaglandin production by interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in human gingival fibroblasts. *J Dent Res* 1999; 78: 61-68.
- Zicari A, Ticconi C, Pontieri G, Loyola G, Piccione E. Effects of glucocorticoids and progesterone on prostaglandin E2 and leukotriene B4 release by human fetal membranes at term gestation. *Prostaglandins* 1997; 54: 539-547.
- Zourbas S, Dubanchet S, Martal J, Chaouat G. Localization of pro-inflammatory (IL-12, IL-15) and anti-inflammatory (IL-11, IL-13) cytokines at the foetomaternal interface during murine pregnancy. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 519-528.
- Zygmunt M, Herr F, Munstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110 Suppl 1: S10-18.

S.D.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI FAKÜLTE ETİK KURULU KARARLARI

TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
16.04.2008	03	08

Fakülte Etik Kurulu 16 Nisan 2008 tarihinde Saat 15:00'da toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.,

08- SDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.Başkanı Prof.Dr.F.Yeşim BOZKURT'un "Periodontal hastalık ile prematür doğum arasındaki ilişki." konulu çalışma;

Etik Kurul tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR
BAŞKAN

Prof. Dr. Ahmet Rifat ÖRMECİ
ÜYE

Prof.Dr.Mahmut BÜLBÜL
ÜYE

(KATILMADI)

Prof. Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA
ÜYE

Prof. Dr.Mehmet İŞLER
ÜYE

Prof. Dr. Namık DELİBAŞ
ÜYE

(KATILMADI)

Prof. Dr. Serpil SAVAŞ
ÜYE

Doç.Dr.Nermin KARAHAN
ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Ekrem ÇİÇEK
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Ekrem ÇİÇEK

(Raportör)

ASLI GİBİDİR

28.04.2008

ANKET FORMU

Tarih:

ADI:

Tlf:

SOYADI:

YAŞI:

Boy-Kilo:

Mesleği:

Eşinin mesleği:

Adres:

Eğitim Durumu:

İlköğretim

Lise

Yüksek okul

Üniversite

Diğer

Gelir Düzeyiniz:

500 YTL'den az

500-1000YTL

1000YTL'den fazla

Sistemik Durum:

Evet

Hayır

Kalp-Damar Hastalığı

Diyabet:

Guatr:

Kronik Akciğer Hastalığı:

Varsa Kullanılan İlaçlar:

Son 3 ay içinde antibiyotik kullandınız mı?

Evet

Hayır

Alışkanlıklar:

Kullanıyor

Kullanmıyor

Bırakmış

Sigara:

Süresi:

Miktar:

Alkol:

Süresi:

Ağız-Hijyen Alışkanlıkları ve Diş Hekimliği Öyküsü:

Diş Fırçalama Sıklığı: Yok
Düzenli değil
Günde 1 kez
Günde 2 kez
Günde 2'den fazla

Diğer Ağız Hijyen Gereçleri Kullanımı: Yok
Diş ipi
Diş arası fırçası
Kürdan
Misvak
Diğer

Diş Hekimine Gitme Sıklığı: Hiç
Şikayet Oldukça
2 yılda bir
Yılda bir
6 ayda bir

Diş Çekimi: Evet Hayır

Diş Çekim Nedeni: Çürük Dişeti Hastalığı Bilinmiyor

Obstetrik Hikaye:

Daha önce doğum yaptınız mı? Evet Hayır

Daha Önceki Doğum Sayısı:

Doğum Şekli: Normal Doğum

Sezeryan

Hamilelik yaşı:.....hafta

Hamilelik sırasında karşılaşılan sorunlar;

Gestasyonel Diabet (Kan Şekerinin Yükselmesi)

Preeklampsi (Hipertansiyon)

Genito Üriner Yol Enfeksiyonu

Önceki Doğum Sorunları: Evet Hayır

Erken Doğum

Düşük Ağırlıklı Bebek

Düşük

Yakın Akrabalarda (Anne, kardeş, teyze, hala vs.) Karşılaşılan Doğum Sorunları:

Evet Hayır

Erken Doğum

Düşük Ağırlıklı Bebek

Düşük

Doğum Öncesi Doktor Kontrolüne gitme sıklığınız?

Bebeğin;

Cinsiyeti: E K

Ağırlığı:gr

Doğum Yaşı:hafta

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

Erken doğum (hamilelik süresi <37 hafta) ve düşük doğum ağırlığı (bebek ağırlığı <2500g), doğum sonrası bebeğin, ölüm ve sakat kalma riskini arttırdığı için toplumsal bir sağlık problemi olarak kabul edilir. Ancak anneye ait enfeksiyon normal süreci değiştirerek erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğumuyla sonuçlanabilir. Erken doğum ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili anneye ait birçok faktör bulunur. Bu faktörler arasında; alkol, sigara, hamilelik sırasında ilaç kullanımı, annenin yaşının düşük veya yüksek olması (>34 yaş veya <17 yaş), ırk, düşük sosyoekonomik durum, düşük vücut kütle indeksi (BMI), hipertansiyon, generalize enfeksiyon, genitoüriner yol enfeksiyonu, servikal uyumsuzluk, diyabet, beslenme durumu, stres ve çoklu gebelik en belirgin olanlarıdır. Ancak bu risk faktörlerinin belirlenip elimine edilmesine rağmen erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğumlarıyla karşılaşmaktadır. Bu da anneye ait enfeksiyonun önemini göstermektedir. Annede bulunan enfeksiyon fetoplental üniteyi, bakterilerin kan yolu ile geçişi direkt ve çeşitli iltihabi moleküllerin alımı ile indirekt olmak üzere iki yol ile etkiler.

Dişeti hastalığı da bakteriler tarafından oluşturulan kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. Hamile bireylerde; kötü ağız hijyeni ve özellikle dişeti hastalığı varlığının, erken ve/veya düşük ağırlıklı bebek doğum riskini arttırdığı düşünülmektedir.

Araştırmamızda, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve dişeti hastalığı arasındaki ilişkinin belirlenmesine yönelik değerlendirmeler yapılacaktır. Bu amaçla doğum yapmış bireylerden, doğumdan ilk 48 saat içinde venöz kan (koldan) alınacaktır. Annenin dişeti sağlığının değerlendirilebilmesi amacıyla ağız içi muayenesi de yapılarak, kayıtlar (Plak indeksi, gingival indeks, sondlama derinliği, sondlamada kanama, klinik ataçman seviyesi) tutulacaktır. (Bireylerden alınan kan ve dişeti sağlığının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler, teşhis amacıyla rutinde kullanılan tekniklerdir. Araştırma sırasında yapılacak olan uygulamalar, bireylerde sağlık açısından risk teşkil etmemekte ve ağrıya neden olmamaktadır. Bireylerin araştırmaya katılmayı reddetme hakkı vardır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılabilirler. Bu araştırmaya katıldığınız için size bedel ödenmeyecektir ve lütfen ücret talebinde bulunmayınız).

Bu araştırma sonucunda elde edilen bilgiler eğitim ve bilimsel araştırmalarda kullanılacaktır. Araştırmanın sonunda erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve dişeti hastalığı arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına yönelik bilgiler elde edilecektir.

Dt. Tuba SERT

Araştırma hakkında bana sözlü ve yazılı açıklama yapıldı. Bilmek istediğim her şeyi sordum. Bu araştırmaya, kendi rızamla, hiç baskı ve zorlama olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı, imzası, adresi, telefon numarası:

Açıklamayı yapan araştırmacının adı, imzası: