



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

HAMİLE OLAN ve OLMAYAN KADINLARDA STRESİN PERİODONTAL
DURUMA ETKİSİ

Hazırlayan
Fatma UÇAN YARKAÇ

Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Özge GÖKTÜRK

TOKAT-2017



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

HAMİLE OLAN ve OLMAYAN KADINLARDA STRESİN
PERİODONTAL DURUMA ETKİSİ

Hazırlayan
Fatma UÇAN YARKAÇ

Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Özge GÖKTÜRK

TOKAT-2017

HAMİLE OLAN ve OLMAYAN KADINLARDA STRESİN
PERİODONTAL DURUMA ETKİSİ

Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 25 / 05 / 2017

Jüri Üyeleri(Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası


Başkan : Yrd. Doç. Dr. İnci DEVRİM

Üye : Yrd. Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Özge GÖKTÜRK



Bu tez, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı Yönetim Kurulu'nun 08./05./2017 tarih ve 13.02 sayılı oturumunda belirlenen jüri tarafından kabul edilmiştir.


Dekan: Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu belge ile, bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(25/05/2017)

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Fatma UÇAN YARKAÇ

İmzası

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecince danışmanlığımı üstlenen, her konuda bana destek olan ve pozitif düşünmemi sağlayan, değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, yetişmemde büyük emeği geçen çok değerli danışman hocam Sayın Yrd. Doç Dr. Özge GÖKTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sürecince mesleğimi geliştirmemde yardımlarını ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, bu çalışmanın gerçekleşmesinde değerli katkıları olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Murat TAŞKAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Hatice BALCI YÜCE'ye ve üzerimde büyük emekleri olan ve manevi desteğini her zaman hissettiren pek değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hünerya AYDEMİR TURKAL'a en içten şükranlarımı sunarım.

İstatistik analizlerimizde bize yol gösteren ve değerli zamanlarını bizimle özveri ile paylaşan Yrd. Doç. Dr. Osman DEMİR hocam'a teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık sürecimde teorik ve pratik açıdan her daim yardımcı olan, iyi ve kötü günlerimde yanımda olan Uzman Dr. Özkan KARATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım. Doktora hayatına beraber başladığım her konuda yardımına koşan ve yanımda olan Dr. Feyza TÜLÜ'ye ve tüm asistan arkadaşlarıma, bölüm hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük emeği olan, maddi ve manevi her konuda yanımda olan, en zor günlerimizi beraber paylaştığımız aileme şükranlarımı sunuyorum.

Bu süreçte beni sabırla destekleyen ve varlığını her zaman yanımda hissettiğim, yardımını ve sevgisini hiç bir zaman esirgemeyen biricik eşim Asım YARKAÇ'a ve yorgun bir günün sonunda kucağıma aldığımda bütün sıkıntılarımı unuttuğum yaşam enerjim biricik kızım Zeynep Nisa'ma sonsuz teşekkürler...

İTHAF

Eşim ve kızım Zeynep Nisa'ya ithaf ediyorum.



ÖZET

Hamile Olan ve Olmayan Kadınlarda Stresin Periodontal Duruma Etkisi

Bu çalışmanın amacı; hamile olan ve olmayan kadınlardaki stresin gingival enflamasyonun derecesine etkisiyle birlikte, periodontal klinik parametreler üzerindeki etkilerini de biyokimyasal olarak incelemektir.

Çalışmaya yaşları 20-45 arasında değişen 60 gingivitisli kadın hasta dahil edilmiştir. Bireyler hamilelik durumlarına göre iki gruba ayrıldı. Çalışma protokolüne göre; araştırmaya dahil edilen bireylerden başlangıç ve tedavi sonrası olmak üzere sondalama cep derinliği, plak indeksi ve gingival indeks skorları ile algılanan stres düzeylerini ölçmek için Algılanan Stres Ölçeği-10 değerleri kaydedildi. Aynı zamanda IL-1 β , IL-6 ve IL-10 sitokin seviyelerini belirlemek için her hastadan 3 farklı bölgeden DOS örneği ile kortizol ve kromagranin A seviyelerini belirlemek için ise 2 adet tükürük örneği toplandı. Her iki grupta da başlangıç ölçümler tedaviden 3 hafta sonra tekrarlandı. Alınan örneklerdeki DOS IL-1 β , IL-6 ve IL-10 sitokin seviyeleri ile tükürük kortizol ve CgA seviyeleri ELISA kitleri ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler; Kolmogorov-Simirnov, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve Duncan testi, Ki-Kare testi, Pearson korelasyon testleri ile yapıldı.

Hamile olan hastalarda IL-6 ve kortizol seviyelerinde başlangıca kıyasla tedavi sonrası anlamlı artış olduğu, IL-1 β ve IL-10 seviyelerinin değişmediği, tükürük CgA seviyelerinde de anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Hamile olmayan grupta ise tedavi sonrası IL-1 β ve CgA seviyelerinde önemli ölçüde azalma görülürken, IL-6, IL-10 ve kortizol seviyelerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Tüm bu değişikliklere periodontal parametrelerdeki azalma da eşlik etmiştir.

Tedavi sonrası; gruplar arası değerlendirmede hamile olan grupta daha yüksek Pİ, Gİ, SCD ile IL-1 β , IL-6 ve kortizol seviyeleri görülürken, IL-10 ve CgA değerleri arasında gruplar arası farklılık bulunmamıştır.

Bu bulunanlar hamilelikte görülen stres seviyesi artışının periodontal iyileşmeyi olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler; hamilelik, stres, periodontal hastalık



ABSTRACT

Effect of Stress on the Periodontal Status in Pregnant and Non-pregnant Women

The aim of this study is to investigate effects of stress on periodontal parameters, degree of gingival inflammation and biochemical parameters on the pregnant and non-pregnant women.

Sixty gingivitis female patients, aged between 20-45 years were included in the study. Individuals were divided into two groups according to their pregnancy status. In this study protocol, the probing pocket depth, plaque and gingival index and PSS-10 scores to measure perceived stress levels were recorded. Then, DOS samples from different regions of each patient were collected to determine IL-1 β , IL-6 and IL-10 cytokine levels and saliva samples were collected to determine cortisol and chromogranin A (Cg A) levels. Baseline measurements were repeated 3 weeks after treatment. IL-1 β , IL-6, IL-10 cytokines, cortisol and Cg A levels in the samples were evaluated by ELISA kits. Statistical analyzes were performed with Kolmogorov-Smirnov, variance analysis in repeated measures, Duncan test, Chi-square test, Pearson correlation tests.

It was observed that IL-6 and cortisol levels were significantly increased, IL-1 β and IL-10 levels unchanged and Cg A levels decreased significantly in pregnant patients after treatment. In the non-pregnant group, there was significant decrease in IL-1 β and Cg A levels after treatment, but no significant difference was found in IL-6, IL-10 and cortisol levels. A statistically significant decrease in periodontal parameters was observed. There was no significant difference in IL-10 and Cg A levels between the groups, while PI, GI, SCD and IL-1 β , IL-6, cortisol levels were higher in pregnant group after treatment. These findings suggest that increase in the level of stress in pregnancy affects negatively periodontal healing.

Keywords; Pregnancy, stress, periodontal disease

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İTHAF (ADAMA)	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. YÖNTEM.....	36
3. BULGULAR	51
4. TARTIŞMA.....	61
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR.....	73
EKLER.....	104
ÖZGEÇMİŞ.....	106

TABLolar LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3. 1. Değişkenlerin gruplara göre dağılımı, ortalama ve standart sapmaları.....	51
Tablo 3. 2. Demografik verilerin gruplara göre dağılımı, ortalama ve standart sapmaları.....	52
Tablo 3. 3. Başlangıç ve tedavi sonrası Pİ ölçümleri.....	54
Tablo 3. 3. Başlangıç ve tedavi sonrası Gİ ölçümleri.....	54
Tablo 3. 5. Başlangıç ve tedavi sonrası SCD ölçümleri.....	55
Tablo 3. 6. Başlangıç ve tedavi sonrası DOS IL- 1 β sitokin seviyeleri.....	55
Tablo 3. 7. Başlangıç ve tedavi sonrası DOS IL- 6 sitokin seviyeleri.....	56
Tablo 3. 8. Başlangıç ve tedavi sonrası DOS IL- 10 sitokin seviyeleri.....	57
Tablo 3. 9. Başlangıç ve tedavi sonrası tükürük kortizol seviyeleri.....	57
Tablo 3. 10. Başlangıç ve tedavi sonrası tükürük Cg A seviyeleri.....	58
Tablo 3. 11. Hamile olmayan bireylerde nicel değişkenlerin korelasyonu.....	59
Tablo 3. 12. Hamile olan bireylerde nicel değişkenlerin korelasyonu.....	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. 1. Stresin periodontal hastalıktaki rolü.....	27
Şekil 2. 1. Anamnez Formu.....	37 -38
Şekil 2. 2. Tedavi protokolü.....	39
Şekil 2. 3. DOS örneklerinin alınması.....	44
Şekil 2. 4. Polipropilen eppendorf tüpler.....	46
Şekil 2. 5. ELISA optik okuyucu cihazı.....	48
Şekil 3. 1. Algılanabilen stres ölçeği-10 ölçümleri; < 9 olması düşük stres düzeyi, 9-16 arasında olması orta derecede stres düzeyi, 16< olması da yüksek stres düzeyi..	53
Şekil 3. 2 Klinik periodontal parametrelerin başlangıç ve tedavi sonrası değerleri....	54
Şekil 3. 3. Başlangıç ve tedavi sonrası biyokimyasal parametreler.....	58

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

‰: Yüzde

A.a: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ASÖ: Algılanabilen stres ölçeği

Cg A: Kromagranin A

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

ELISA: Enzim bağlı immün absorban yöntem

FSH: Folikül stimüle edici hormonlarla

GF: Gingival fibroblastları

GH: Gonadotropin salgılatıcı hormonu

Gİ: Gingival indeks

GM-CSF: Granülosit Monosit Koloni-Stimüle Faktör

HPA: Hipotalamus-hipofiz adrenal korteks eksen

IFN-γ: İnterferon gamma

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

IL-1Ra: IL-1 reseptör antagonisti

IL-1α: İnterlökin 1 alfa

IL-1β: İnterlökin 1 beta

KAS: Klinik ataşman seviyesi

LH: Lüteinize edici hormon

LPS: Lipopolisakkarit

mg: miligram

ml: mililitre

MMP: Matriks metalloproteinaz

ng: nanogram

NK: Doğal öldürücü

OPD: o-Phenylenediamine dihydrochloride

P. intermedia: Prevotella intermedia

P. gingivalis: Porphyromonas gingivalis

pg: pikogram

PGE₂: Prostaglandin E₂

PI: Plak indeksi

PMN: Polimorfonükleer lökosit

pmol: pikomol

SCD: Sondalama cep derinliği

SKİ: Sondalama kanama indeksi

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü beta

Th: T helper

TIMP: Metalloproteinaz doku inhibitörü

TMB: Tetramethyl-benzidine

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

μ g: mikrogram

1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar diş çevresindeki biyofilmde organize olan patojenik mikroflora tarafından oluşan enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanırlar (Pihlstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005). Başka faktörler de bu bölgeyi etkileyebilir; ancak periodontal hastalık etiyolojisinde diş yüzeyine kolonize olan mikroorganizmalar (bakteriyel plak ve bakteri ürünleri) baskın rol oynamaktadır (Pihlstrom ve ark., 2005). Periodontal hastalığın yaygınlığı ve şiddeti, genetik durumdan ve konak yanıtından etkilendiği gibi, yaşam tarzı faktörleri (ağız bakımı, sigara, stres gibi) yaş, ırk, hormonal değişimler (hamilelik, pubertal, postmenapozal dönem gibi) ve çeşitli sistemik durumlardan (obezite, diyabet gibi) da etkilenir (Carrillo-de-Albornoz, Figuero, Herrera, & Bascones-Martínez, 2010; Pretzl ve ark., 2012).

1.1. PERİODONTAL HASTALIĞIN SINIFLAMASI

Geleneksel olarak, periodontal hastalık varlığının teşhisi, klinik bulguların ve semptomların değerlendirilmesine dayanır ve radyografik kayıtlarla desteklenebilir. Dişeti dokularının renk, kontur, doku değişikliği muayenesi ve kanama varlığı, plağa bağlı diş eti hastalıklarının teşhisine yardımcı olur (Preshaw, 2009). Hastalık teşhisi konulduğunda, hastalık sınıflandırma sisteminin kriterlerine göre sınıflandırılır.

Günümüze kadar pek çok kriter esas alınarak periodontal hastalıkların sınıflaması yapılmıştır. 1999 yılında Armitage tarafından yayınlanan ve lezyonların dağılım ve seyrini esas alan uluslararası kabul gören sınıflandırma aşağıdaki gibidir (Armitage, 1999):

I. Gingival Hastalıklar

A. Dental Plağa Bağlı Dişeti Hastalıkları

1. Yalnızca dental plağa bağlı gingivitis
 - a. Diğer lokal yardımcı faktörler olmaksızın
 - b. Lokal yardımcı faktörlerle birlikte
2. Sistemik faktörler tarafından modifiye olan gingival hastalıklar
 - a. Endokrin sistem ile alakalı
 - 1) Puberteyle ilişkili gingivitis
 - 2) Menstrual siklusla ilişkili gingivitis
 - 3) Hamilelikle ilişkili
 - a) Gingivitis
 - b) Pyojenik granülom
 - 4) Diyabetes mellitusla ilişkili gingivitis
 - b. Kan diskrezileriyle ilişkili
 - 1) Lökomiyle ilişkili gingivitis
 - 2) Diğer
3. İlaçlara bağlı gingival hastalıklar
 - a. İlaç etkileşimli gingival hastalıklar
 - 1) İlaça bağlı gingival büyüme
 - 2) İlaça bağlı gingivitis
 - a) Oral kontraseptife bağlı gingivitis
 - b) Diğer
 4. Yetersiz beslenmeye bağlı gingival hastalıklar
 - a. Askorbik asit yetmezliği gingivitis

b. Diğer

B. Plağa Bağlı olmayan Gingival hastalıklar

1. Spesifik bakteriyel orjinli gingival hastalıklar

a. *Neisseria gonorrhoeae* lezyonları

b. *Treponema pallidum* lezyonları

c. *Streptokok* lezyonları

d. Diğer

2. Viral orjinli hastalıklar

a. Herpes virüs enfeksiyonları

1) Primer herpetik gingivostomatitis

2) Recurrent oral herpes

3) Varicella-zoster enfeksiyonları

b. Diğerleri

3. Fungal orjinli hastalıklar

a. *Candida* enfeksiyonları

1) Generalize gingival candidiazis

b. Linear gingival eritema

c. Histoplazmozis

d. Diğer

4. Genetik orjinli gingival lezyonlar

a. Herediter gingival fibromatozis

b. Diğer

5. Sistemik durumların gingival görünümleri

a. Mukokütanöz hastalıklar

- 1) Liken planus
- 2) Pemfigoid
- 3) Pemfigus vulgaris
- 4) Eritema multiforme
- 5) Lupus eritematozis
- 6) İlaç etkileşimleri
- 7) Diğer

b. Alerjik reaksiyonlar

- 1) Dental restoratif materyaller
 - a) Civa
 - b)Nikel
 - c) Akrilik
 - d) Diğer
- 2) Aşağıdakilerle ilgili reaksiyonlar
 - a) Diş macunu
 - b) Ağız gargaraları
 - c) Katkılı sakızlar
 - d) Yiyecekler ve katkılar
- 3) Diğerleri

6. Travmatik lezyonlar

- a. Kimyasal yara
- b. Fiziksel yara
- c. Termal yara

7. Yabancı vücut reaksiyonları

8. Hiçbir nedene bağlanamayan

II. Kronik Periodontitis

A. Lokalize

B. Generalize

III. Agresif Periodontitis

A. Lokalize

B. Generalize

IV. Sistemik Hastalıkların Bir Bulgusu Olarak Periodontitisler

V. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

A. Nekrotizan Ülseratif Gingivitis

B. Nekrotizan Ülseratif Periodontitis

VI. Periodonsiyumda Oluşan Apseler

A. Gingival Apseler

B. Periodontal Apseler

C. Perikoronar Apseler

VII. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitisler

VIII. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite ve Durumlar

A. Plakla İndüklenmiş Gingival Hastalıkları Modifiye Eden Lokalize Dişlerle

İlgili Faktörler

B. Dişler Etrafındaki Mukogingival Deformite ve Durumlar

C. Dişsiz Kretlerdeki Mukogingival Deformite ve Durumlar

D. Okluzal Travma

1.1.1. Gingivitis

Gingivitis, ataşman kaybı olmaksızın dişeti enflamasyonu ile karakterize geri dönüşümlü bir hastalıktır (Armitage, 1999). Plakla indüklenen gingival hastalık; dental plak ve biyofilmde bulunan mikroorganizmalar ile konağın enflamatuvar hücreleri arasındaki etkileşimlerin bir sonucudur. Plak-konak etkileşimi lokal faktörlerden, sistemik faktörlerden, ilaç kullanımından ve beslenmeden etkilenir (Hinrichs & Novak, 2012).

Renk değişimi, gingival hastalığın önemli bir göstergesidir. Normal dişetinin rengi “mercan pembe” dir. Gingival enflamasyonda artan vaskülarite veya epitelyal keratinizasyon derecesinde azalma olması ya da keratinizasyonun kaybolması nedeniyle dişeti daha kırmızı bir hal alır (Newman MG, 2002). Gingivitisin en erken iki bulgusu gingival sulkusta görülen sondalamada kanama ve dişeti oluğu sıvısı üretimindeki artıştır (Ainamo & Bay, 1975; Williams, 1990). Sondalamada kanama, klinik olarak kolaylıkla tespit edilebilir ve enflamasyonun diğer belirtilerinden daha erken görülen değerli bir parametredir (Larato, Stahl, Brown Jr, & Witkin, 1969; Williams, 1990).

Gingival enflamasyonda, anormal gingival kanamaya neden olan histopatolojik değişimleri takiben dilatasyon ve kapillerlerin genişlemesi, sulkuler epitelin ülserasyonu veya incilmesi görülür. Kapillerler genişler ve yüzeye yakın hale gelir, epitelde dejenerasyon görülür. Bu nedenle uyarımlarla karşılaşınca, kapillerlerin ruptüre olması nedeniyle kanama görülür. Gingival enflamasyonda eksudatif değişikliklere bağlı olarak stippling yüzey yapısı kaybolur, yüzey pürüzsüz ve parlak bir hal alır (Brown & Löe, 1993; Newman MG, 2002).

1.1.2. Gingivitisin Histopatolojisi

"Klinik olarak sağlıklı dişeti", dişlerini titiz bir şekilde temizleyen hastalar tarafından elde edilebilen dişeti sağlığının seviyesini tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Page & Schroeder, 1976). Yeterli plak retansiyonu ve birikimi olması halinde, mikrobiyal ürünler daha belirgin bir enflamatuvar yanıt oluşturur ve gingivitis tablosu kendini gösterir. Gingivitis lezyonlarında klinik olarak sağlıklı dişetin hacimsel artışıyla birlikte bu duruma eşlik eden kollajen kaybı vardır. Bu enflamatuvar reaksiyon oral mikroorganizmalara karşı bağışıklık yanıtını başlatır. Ancak dişeti lezyonları, periodontal ataşman kaybı olmaksızın yıllarca aynı kalabilir. Bununla birlikte, bazı bireylerde gingivitis lezyonları periodontitise kadar da ilerleyebilir.

Gingivitisin erken dönemlerinde klinik semptomlarda çok fazla bir değişiklik olmamasına rağmen kayda değer histopatolojik değişiklikler görülür. 1976 yılında Page ve Schroeder, gingivitis başlangıç, erken ve yerleşmiş gingival lezyonlar olmak üzere üç histopatolojik safhada tanımlamışlardır (Page & Schroeder, 1976). Bu yaklaşıma göre sağlıklı dişeti; histopatolojik açıdan çok az veya enflamatuvar infiltratın hiç bulunmadığı dişeti sağlığının seviyesini tanımlar. Daha sonra bu sınıflandırmayı geliştiren Kinane ve Lindhe'ye göre ise başlangıç ve erken lezyonlar klinik olarak sağlıklı dişetin histopatolojik karakterini tanımlarken, yerleşmiş lezyon "kronik gingivitis" tanımlamaktadır. İlerlemiş lezyon ise gingivitisin periodontitise ilerlemesiyle, ataşman ve kemik kaybının görüldüğü faz olarak ifade edilmiştir (Kinane DF, 1997).

1.1.3. Dişetin defans mekanizmaları

1.1.3.1. Dişeti oluşu sıvısı (DOS)

Dişeti oluşu sıvısı sağlıklı dişetinde hiç veya çok az toplanabilen, enflamatuvar bir eksudadır (Loe & Holm-Pedersen, 1964). Hücresel bileşenler, elektrolitler, sitokinler, metabolik ve bakteriyel ürünlerden oluşan DOS, kimyasal veya mekanik uyarılar sonucu, birleşim ve cep epiteli altındaki kan damarlarının geçirgenliğinin artması ile dişeti oluşuna gelir (Egelberg, 1966). Enflamasyon durumunun artmasına bağlı olarak DOS akışında da belirgin bir artış görülür (Egelberg, 1966).

DOS, dokuda travmaya neden olmadan, invaziv olmayan yöntemlerle toplanabilen ve konak yanıtının değerlendirilebilmesi açısından, teşhis amaçlı kullanılabilen bir sıvıdır (Egelberg, 1966). DOS içerisinde bulunan biyobelirteçler hastalığın erken teşhisinde ve bireysel riskin belirlenmesinde, tükürük ve kan analizlerine göre daha avantajlı olduğu düşünülmektedir (Haytaç & Özçelik, 2014). DOS elde etmede pek çok yöntem denenmiştir. Bunlar; emici kağıt şeritlerin kullanımı, sulkus içine ve etrafına kıvrılmış ipliklerin yerleştirilmesi, mikropipetlerin kullanımı ve sulkus içini yıkama yöntemidir (Bhili & Bhönnestam, 1960; Björn, Koch, & Lindhe, 1964; Hyman & Reid, 2004; Kunnen ve ark., 2010). DOS elde etmenin en kolay yolu emici filtre kağıt şeritler kullanmaktır. Bu oldukça basit, klinik şartlara uygun ve travmatik olmayan, hızlı ve uygulaması kolay bir yöntemdir (Lamster, 1997).

DOS'un komponentlerinin analizi için kullanılan metod, komponentlerin çeşidine göre değişir. Metalloproteinazı tespit etmek için fluometri, enzim ve IL-1 β gibi sitokin seviyelerini tespit etmek için enzim bağlı immün absorban yöntem (ELISA), siklooksijenaz türevleri için radyoimmün değerlendirme, timidazol için kromatografi

kullanılır (Egelberg, 1963; Liew ve ark., 1991; Lindhe, Attström, & Björn, 1968; Offenbacher ve ark., 1992).

1.1.3.2. Tükürük

Tükürük salgısının ağız dokularının fizyolojik durumunun devamlılığını sağlayan koruyucu bir rolü vardır. Tükürük temas ettiği ağız yüzeylerini mekanik olarak temizleyerek, bakteriler tarafından üretilen asitleri tamponlayarak ve bakteriyel aktiviteyi kontrol ederek plak üzerinde büyük bir etki oluşturur (Nakamura & Slots, 1983). Tükürük ağızdaki bakterilere ve bakteriyel ürünlere etki eden organik ve inorganik komponentleri içerir. İnorganik komponentler; iyonları, gazları, sodyum, potasyum, bikarbonat, kalsiyum, floridler, amonyum ve karbondioksiti içerir. Organik komponentler ise laktoferrin, myeloperoksidaz, lizozim, laktoperoksidaz ve glikoproteinler, müsinler, fibronektinler ve β_2 -makroglobulinler gibi glikoproteinleri ve antikorları içerir (Suppipat & Suppipat, 1977).

1.1.4. Periodontal hastalıkta enflamasyon mediyatörleri ve sitokinler

Çalışmalar periodontitiste bakterinin temel rol oynadığını göstermiştir fakat bakteri tek başına periodontal hastalığın oluşmasını veya ilerlemesini açıklamada yetersiz kalmaktadır (Leininger, Tenenbaum, & Davideau, 2010). Periodontal doku hasarına neden olan periodontopatojen bakteriler, enflamatuvar bir reaksiyonu içeren konak yanıtına neden olurlar (Gemmell, Marshall, & Seymour, 1997; Page, 1991). Bu immün sistem ile enflamatuvar durum arasındaki denge, sitokinler ve kemokinler aracılığıyla gerçekleşir.

1.1.4.1. Sitokinler

Sitokinler hücreler tarafından salınan, salgılanan proteinlerdir ve hücreler arasındaki etkileşimler ve iletişimlerde belirli bir etkiye sahiptirler. Sitokin genel bir addır; diğer adlar arasında lenfokin (lenfositler tarafından üretilen sitokinler), monokin (monosit tarafından üretilen sitokinler), kemokin (kemotaktik faaliyet gösteren sitokinler) ve interlökin (bir lökosit tarafından üretilen ve diğer lökositler üzerine etki eden sitokinler) bulunur. Sitokinler, kendilerini salgılayan hücrelere (otokrin), yakın hücrelere (parakrin) veya uzak hücrelere (endokrin) etki edebilir (Decker, 2003; King, 2004). Farklı hücre tiplerinin aynı sitokini salgılaması ya da tek bir sitokin için birkaç farklı hücre tipine (pleiotropi) etki etmesi yaygın bir durumdur. Sitokinlerin benzer işlevleri farklı sitokinler tarafından da uyarılabilir. Bir sitokin, ilave sitokinlerin salınımı için hedef hücreleri uyarır ve genellikle bir kaskat halinde üretilirler. Sitokinler sinerjik veya antagonistik olarak da etki edebilirler (Decker, 2003).

Sitokinlerin büyük bir çoğunluğu immün hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır. İnterlökin-1 (IL-1) T hücrelerini uyarır. IL-2 antijenle aktive olmuş T ve B hücrelerinin proliferasyonunu sağlar. IL-4, IL-5 ve IL-6 B hücrelerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyarırlar. İnterferon gamma (IFN- γ) makrofajları aktive eder. IL-3, IL-7 ve Granülosit Monosit Koloni-Stimüle Faktor (GM-CSF) hematopoezisi uyarır (King, 2004).

İnterlökinler

İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1 tanımlanan en eski sitokinlerden biridir. Makrofajlar, endotelial hücreler, lenfositler, fibroblastlar ve keratinositler gibi çekirdekli hücrelerden salınır (Decker, 2003). İyileşme periyodunda, immün yanıtta ve enflamasyonda rol alan esas mediyatördür. Periodontal dokularda da makrofaj/ monositler tarafından salgılanır (King, 2004). IL-1 ailesinin interlökin 1 alfa (IL-1 α), interlökin 1 beta (IL-1 β) ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) olmak üzere üç üyesi vardır.

IL-1 α ve IL-1 β periodontal dokularda görülür ve pro-enflamatuvar özelliklere sahiptirler. IL-1Ra ise anti-enflamatuvar etkiye sahip bir sitokindir (Decker, 2003). Periodontal ceplerde, cep epitelindeki aktive olmuş keratinositler olan langerhans hücreleri IL-1 α ve IL-1 β salgırlar. Enflamasyon durumunda, bakteriler IL-1 β salgısı için potansiyel bir uyarandır ve bu durumda monositik hücreler baskın olarak IL-1 β salgırlar (Decker, 2003). Periodontitis gibi gram (-) enfeksiyonlarda IL-1 üretimi artar. IL-1 immunositleri aktive eder. B hücre aktivasyonunu, proliferasyonunu ve klonal ekspansiyonunu artırır (Decker, 2003).

IL-1 β , enflamatuvar reaksiyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan multifonksiyonel pro-enflamatuvar bir mediyatördür ve konnektif doku yıkımı için güçlü bir uyarandır. Başlıca monosit / makrofajlardan, doğal öldürücü (NK) hücrelerinden ve B hücreleri tarafından üretilirler. Ayrıca fibroblastlar, keratinositler ve endotelial hücreler gibi çok sayıdaki hücre de IL-1 β üretebilir. IL-1 β aynı zamanda santral sinir sistemi hücreleri, mikroglia hücreleri, astrositler ve endotelial hücreler tarafından da üretilir (Besedovsky & Rey, 1996). IL-1 β 'nin biyolojik aktivitesi çok yönlüdür, akut faz

proteinlerinin, prostoglandinlerin ve diğler sitokinlerin aktivasyonunu sağlar, kollajen ve kollajenaz üretimini ve kemikteki kalsiyum rezorpsiyonunu indükler (Dinarello, 1991). İlaven, lenfosit proliferasyonunu uyarır, interferon sentezini inhibe eder, T hücrelerinden lenfokin üretimini artırır. Böylece pro-enflamatuvar aktiviteye yol açar ve immün yanıtı seyrini koordine eder (Hanson, Murphy, Silicano, & Shin, 1983; Jelinek & Lipsky, 1987; Kohase ve ark., 1988). IL-1 β 'in salınımı lenfositler, diğler sitokinler, prostaglandin E₂ (PGE₂), kompleman faktörler ve bakteri veya lipopolisakkarit (LPS)'ler gibi çok sayıda madde tarafından uyarılır (Cavaillon, Fitting, & Haeffner-Cavaillon, 1990; Kunkel & Chensue, 1985; Okusawa ve ark., 1987; Sisson & Dinarello, 1988). Bakteriler tarafından IL-1 β 'nin lokal salınımı, özellikle de enflamatuvar periodontal hastalıkta dikkat çeker (Alexander, 1994).

İmmüno Floresans tekniği kullanılarak periodontal dokulardaki IL-1 β 'in incelendiği bir çalışmada hem sağlıklı ve hem de hastalıklı alanlarda boyanma görülmüş olup, boyanmış hücre miktarının hastalıklı dokuda daha fazla olduğu gözlenmiştir. (Jandinski ve ark., 1991). İmmünoassay tekniği kullanılarak dişeti dokusunda IL-1 β 'nin varlığı araştırıldığında sağlıklı dokularda sitokin varlığı tespit edilememişken, enflame dokuda yoğun miktarları tespit edilmiştir (Hönig, Rordorf - Adam, Siegmund, Wiedemann, & Erard, 1989).

İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, monosit/makrofaj, T hücreler, fibroblastlar, hepatositler, endotel hücreleri ve nöronal hücreler gibi çeşitli hücreler tarafından salgılanan birçok işlevi olan bir sitokindir (Van Snick, 1990). Aktif makrofajlarda LPS, IL-1 β ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ile IL-6 salınımı tetiklenirken, T ve B lenfositleri poliklonal mitojenler

tarafından IL-6 sekresyonunu uyarır (Kishimoto, 1989). IL-6, insan B lenfositleri tarafından immünglobulin (Ig) sekresyonunu uyarır, T hücrelerini aktive eder, hepatositler tarafından akut faz proteinlerinin sekresyonunu ve sentezini uyarır, kompleman kaskadını aktive eder (Page & Schroeder, 1976; Revel, 1989). IL-6'nın hem pro- hem de anti-enflamatuvar etki gösterdiği gözlenmiştir. Bu farklı etkileri ise özellikle bakteriyel enfeksiyon vakalarında değişir. Bu da enflamatuvar periodontal hastalıklarda büyük önem taşır. Başlıca rolü ise periodontal hastalığın başlamasında, ilerlemesinde önemli rol oynayan B lenfositlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlamaktır. Periodontitisli bireylerde periodontal dokularda artmış IL-6 seviyesi çeşitli çalışmalarla gözlenmiştir (Bartold & Haynes, 1991; Fujihashi ve ark., 1993; Yamazaki ve ark., 1994). DOS'taki IL-6 seviyesiyle periodontal klinik parametrelerin ilişkisini inceleyen bir çalışmada, plak indeksiyle IL-6 seviyeleri arasında bir korelasyon bulunmazken, kanama indeksi ve periodontal cep derinliğiyle IL-6 arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir (Geivelis, Turner, Pederson, & Lamberts, 1993).

Gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda ve enflamatuvar reaksiyonlarda IL-6'nın dolaşımdaki seviyeleri artar. Son çalışmalar IL-6'nın ölümcül enfeksiyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir ve bu etkiye kısmen de olsa nötrofillerin aracılık ettiği öne sürülmektedir (Bethea, Yup, Sparacio, Gillespie, & Benveniste, 1992).

İnterlökin-10 (IL-10)

İmmün yanıtta rol oynayan en önemli anti-enflamatuvardır. Primer olarak T lenfositler, monositler, makrofajlar, B lenfositler ve nötrofiller tarafından sentezlenen süpresif bir sitokindir (Ikonmidis ve ark., 2008). IL-10 immün cevabın önemli bir regülatörüdür. Birçok sistemik hastalıkta ve enflamatuvar durumda dolaşımda

ölçülebilir. Otoimmün, malign, enfeksiyöz hastalıkları disregüle ettiği düşünülen önemli bir sitokindir (Opal & DePalo, 2000; Weiss, Sundar, Becker, & Cierpial, 1989) . IL-10 üretiminin eksikliği mikrobiyal atağa karşı enflamatuvar yanıtı artırır, aynı zamanda da otoimmün hastalıkların gelişimine yol açabilir (O'Garra, Barrat, Castro, Vicari, & Hawrylowicz, 2008). Böylece IL-10 ekspresyonunun hasar görmesi enflamatuvar yanıtı arttırarak immünpatoloji ve doku yıkımının artışına neden olur (Li, Corraliza, & Langhorne, 1999).

IL-10 kronik periodontitiste T helper (Th) 1 ve Th 2 dengesinin kontrolünde önemlidir. IL-10'un fazlalığı dengeyi Th 2 lehine çevirirken, eksikliği IL-1 üretimini arttırarak doku yıkımına neden olabilir (Cullinan ve ark., 2008).

Periodontal hastalık patogenezinde pro- ve anti-enflamatuvar arasındaki denge önemlidir. Generalize agresif periodontitisli hastalarda IL-1 β / IL-10 oranının sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (Teles ve ark., 2010). Başka bir çalışmada bu gözlem genişletilerek tedavi edilen hastalarda bu oranın düştüğü rapor edilmiştir (Oliveira ve ark., 2012).

1.2. PERİODONTAL HASTALIKTA SİSTEMİK FAKTÖRLERİN ETKİSİ

Periodontal hastalığın yaygınlığı ve şiddeti; kalıtım, konak yanıtı ve ağız bakımı, sigara, yaş, ırk, hamilelik gibi hormonal değişiklikler, obezite, diyabet ve psikolojik stres gibi yaşam tarzı faktörlerinden de etkilenir (Carrillo-de-Albornoz ve ark., 2010; Kinane & Chestnutt, 2000; Kornman, Page, & Tonetti, 1997; Pretzl ve ark., 2012; Van Der Velden, 2005).

1.2.1. Hamilelik

Hamilelik fizyolojik bir süreçtir. Bu süreçte fetusun büyümesi ve gelişimiyle birlikte annede oluşan fizyolojik ve biyolojik değişikliklerin yanı sıra endokrin sistemde meydana gelen değişikliklerle vücut kendini doğuma hazırlar. Bu hormonal değişiklikler sadece üreme organlarını etkilemez bununla birlikte vücutta psikolojik durumu ve periodontal durumu da etkileyebilir.

Vücut fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan hormonlar vücudun susuzluk, açlık, uyku düzeni, libido ve endokrin fonksiyonlar gibi fonksiyonları düzenleyen hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamus gonadotropin salgılatıcı hormonu (GH) uyararak, hipofiz bezinden folikül stimüle edici hormonlarla (FSH) birlikte az miktarda lüteinize edici hormonun (LH) salgılanmasına neden olur. Bu hormonlar overin maturasyonunu sağlar ve bu süreçte östrojen salgılanmaya başlar. Kanda östrojen seviyesinin artışıyla LH salgısı uyarılır, menstruel siklusun yaklaşık 14. gününde de ovulasyon meydana gelir. Bu aşamadan sonra korpus luteum adını alan folikülden östrojen ve progesteron salgılanmaya başlar. Fertilizasyon ve hamilelik olduğu durumlarda ilk 4 aylık dönemde progesteron üretimini korpus luteum sağlarken 4. aydan sonra bu görevi fetüs üstlenir.

İkinci trimesterde plasenta tarafından kadın cinsiyet hormonlarının üretimi artar. Bu süreçte korpus luteumdan östrojen ve progesteron salınımı giderek artar, plasenta da bu artışa katkıda bulunur (Mariotti, 1994). Hamileliğin 3. trimesterinin sonlarına doğru da serumdaki progesteron ve östrojenin değerinin daha da yükseldiği bildirilmiştir (20mg/gün estrodiol ve 300mg/gün progesteron üretimi).

Plasenta doğumda devre dışı olduğunda, kadın cinsiyet hormonları seviyesinde kayda değer bir azalma meydana gelir. Doğumdan sonraki 2-3 gün içinde ise, hormon seviyesi hamile olmayanlarla aynı konsantrasyona ulaşmaktadır (Mariotti, 1994).

Steroid yapıda olan cinsiyet hormonları üreme fonksiyonlarını düzenlerken, sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine de etki eder (Lorenzo, 2003). Ayrıca periodontal dokularda bulunan reseptörleri aracılığıyla da periodontal dokular üzerinde etki gösterdiği görülmüştür. Buna bağlı olarak sistemik endokrin değişikliklerin periodontal patogeneizde etkili olduğu söylenebilir (Gornstein, Lapp, Bustos-Valdes, & Zamorano, 1999).

1.2.1.1. Hamilelik ve Periodontal Hastalık

Hamile kadınlardaki periodontal sağlık 1960'lardan itibaren araştırılan bir konu olmuştur (Löe & Silness, 1963). Hamilelikle ilişkili gingival enflamasyon dental plak tarafından başlatılır ve yüksek seviyedeki endojen steroid hormonlar durumu şiddetlendirir (Usin, Tabares, Parodi, & Sembaj, 2013). Bununla birlikte periodontal durum ve sistemik koşullar arasındaki bu çift yönlü etkileşim 1990'nın ortalarından beri periodontolojinin önemli bir araştırma konusu olmuştur.(Offenbacher ve ark., 1996).

Periodontal değişikliklerin cinsiyet hormonu değişiklikleri ile ilişkisi Armitage (1999) tarafından yapılan periodontal hastalık sınıflandırmasında belirtilmiştir (Armitage, 1999). Bu sınıflandırmada hormonlarla ilgili olarak, puberte gingivitis, menstruel siklus gingivitis ve hamilelik gingivitis kategorileri vardır. Ancak hamilelik gingivitisinin şiddeti ile hamilelik sürecindeki hormon seviyeleri arasındaki olası ilişkinin varlığı halen tartışılan bir konudur (Figuro, Carrillo-de-Albornoz, Herrera, & Bascones-Martinez, 2010; Jonsson, Howland, & Bowden, 1988; O'neil, 1979).

1.2.1.2. Kadın cinsiyet hormonlarının periodontal dokular üzerindeki etkileri

Hamilelik sırasında hormonların etkisiyle bakteri plağına karşı oluşan konak yanıtında değişiklikler görülür, bu değişiklikler hamilelik gingivitisinin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (Sooriyamoorthy & Gower, 1989).

İnsan ve hayvanlarda periodontal dokulardaki östrojenin; kan damarlarında hücre proliferasyonu artışı, nötrofilik kemotaksis inhibisyonu, fibroblast proliferasyonu uyarımı, kollajen metabolizması değişimi gibi çeşitli etkileri vardır (Güncü, Tözüm, & Caglayan, 2005; Nebel, Bratthall, Ekblad, Norderyd, & Nilsson, 2011).

Dişeti dokuları patojenik bakterilere karşı enflamasyon yanıtını, artan kemotaktik ajan sekresyonu, lökosit kemotaksisi ve endotelial adezyon moleküllerinin artışıyla oluşturur (Scott & Krauss, 2011). Östrojen sırasıyla, makrofaj kemoatraktan peptid 1 ve IL-8 kemokinleri ve adezyon moleküllerinin sekresyonunun inhibisyonuyla, enflamasyonun bu kritik basamaklarını azaltır (Rodríguez, López, Paez, Massó, & Montaña, 2002; Shu ve ark., 2008). Bunlara ilaveten östrojen, kan damarlarındaki hücrel proliferasyonu artırır ve keratinizasyonu azaltır (Lindhe & Brånemark, 1967a). Progesteronun ise vasküler dilatasyona neden olarak permabilitiyi artırır, ödem ve enflamatuvar hücrelerin akümülyasyonuna neden olur. Gingival dokularda kapiller damar oluşumunu artırarak da kanamaya eğilimi artırır (Lindhe & Brånemark, 1967a; Lindhe & Brånemark, 1967b; Zachariassen, 1989). Ayrıca kollajen üretim paternini ve oranını değiştirir, plazminojen aktivatör inhibitör faktör tip 2 üretimini, yani doku proteolizini azaltır (Kinnby, Matsson, & Åstedt, 1996).

Hamilelik döneminde kanda östrojen ve progesteron konsantrasyonunun artışına paralel olarak tükürük konsantrasyonlarında da artış görülmüştür. Kanda ve tükürükte artan cinsiyet hormonları, dişeti bağ dokusunun sentezini ve maturasyonunu etkiler

(Beagrie, 1966). Dişeti dokusu, ekstraselüler matriks ve fibroblastlar da hormonal değişikliklerden etkilen dokulardır (Lundgren, 1973). Bu hormonlardan biri olan progesteron, sağlıklı dişetinde az miktarlarda tespit edilebilirken, enflame dişetinde bu oran 2-3 kat daha fazladır (Ojanotko - Harri, Harri, Hurttia, & Sewoón, 1991). Progesteron miktarının da hamilelik sürecindeki artışı, mevcut gingival enflamasyonun şiddetini artırır (ElAttar, 1976).

1.2.1.3. Hamilelik Gingivitisi

Hamilelik gingivitisi ilk olarak 1877 yılında Pinard tarafından tanımlanmıştır (Pinard, 1877). Hamilelikle ilişkili gingivitis, hamilelik süresinde dental plağa karşı oluşan belirgin bir enflamatuvar yanıt olarak tanımlanır (Gursoy, Pajukanta, Sorsa, & Kononen, 2008; Tilakaratne ve ark., 2000).

Hamilelik gingivitisi histolojik olarak gingivitise benzerdir. Klinik ve histolojik özellikleri gingivitise benzese de etiyolojik faktörleri gingivitisten farklıdır. Klinik olarak orta-şiddetli enflamasyon belirtileri görülürken, bu durum şiddetli hiperplazi, ağrı ve kanamaya kadar ilerleyebilir (Hasson, 1966; Levin, 1987). Genellikle bu durum doğum sonrası spontan gerilemektedir (Gursoy ve ark., 2008; Tilakaratne ve ark., 2000). Bazı çalışmalarda ise dişeti enflamasyonu ve dişetindeki ödem sonucu pseudoceplerin görüldüğü, ataşman kaybı olmaksızın periodontal cep görünümü olduğu tespit edilmiştir (Gursoy ve ark., 2008; Taani, Habashneh, Hammad, & Batieha, 2003). Ön bölgeler özellikle de interproksimal alanlar en çok etkilen bölgelerdir (Lang N. P., 1997). Ön bölgedeki enflamasyon hamileliğin üçüncü trimesterında görülen hamilelik riniti nedeniyle ağız solunumu yapılmasından dolayı da artabilmektedir (Lang N. P., 1997).

Hamilelik sürecinde bakteriyel plak birikiminden bağımsız olarak da gingival enflamasyon progresif olarak artar ve doğum sonrası başlangıç seviyelerine geri döner (Löe & Silness, 1963; Maier & Orban, 1949). Bu süreçte gözlenen gingival enflamasyon şiddeti cinsiyet hormonları seviyeleriyle ilişkilidir (Figüero ve ark., 2010). Hamilelik dönemindeki 16. haftadan 40. haftaya kadar kadın cinsiyet hormonları salınımının artışı, gingival enflamasyon üzerinde doz bağımlı bir etki oluşturur (Geisinger ve ark., 2014).

Kesitsel ve kohort çalışmaları benzer plak kontrolüne rağmen hamile olmayan kadın kontrol grubuna kıyasla hamile kadınlarda gingivitis prevalansı ve şiddetinin artmış olduğunu göstermektedir (Cohen, Shapiro, Friedman, Kyle, & Franklin, 1971; Löe, Theilade, & Jensen, 1965). Diğer çalışmalar hamilelik sürecinde periodontal patojenlere karşı immün reaksiyonun değiştiğini göstermektedir (Kinnby ve ark., 1996; Lopatin, Kornman, & Loesche, 1980).

Bazı çalışmalarda ise hamilelik gingivitisin başlıca *Prevotella nigrescens* olmak üzere bazı gram negatif anaerobik bakterinin ağız kavitesindeki artan gelişimiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ancak bu bakterilerin hamilelik gingivitisine doğrudan neden olduğuyla ilişkili yeterli veri yoktur (Carrillo-de-Albornoz ve ark., 2010; Gürsoy ve ark., 2009; Kornman & Loesche, 1980).

1.2.1.4. Hamilelik döneminde periodontal durum ve sitokin yanıtındaki değişiklikler

İnsanlarda hamileliğin anne tarafından algılanması, fertilize olmuş ovum tarafından gönderilen sinyaller aracılığı ile gerçekleşir. Bu duruma intrauterin Th 2 hücrelerinin baskın olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Kelemen, Szekeres-Bartho, Paldi, Tinneberg, & Torok, 1998; Saito ve ark., 2007). Th 1 sitokinlerinin baskın

olması ise embriyo gelişimini ve plasental büyümeyi olumsuz yönde etkiler (Hill III & Choi, 2000). Th 1 ve Th 2 arasındaki denge, normal üreme fonksiyonlarının gerçekleşebilmesinde oldukça önemlidir (Costeas, Koumouli, Giantsiou-Kyriakou, Papaloizou, & Koumas, 2004). Sonuç olarak Th 1 / Th 2 oranının Th 2 yönünde baskın olması fizyolojik bir gebeliğin gerçekleşmesine yardımcı olur (Raghupathy ve ark., 2000).

Yapılan in vitro deneylerde Th 1 sitokinlerinin (IL-1, TNF- α) baskın olmasının hamileliği negatif etkilediği gösterilmiştir. Çoklu implantasyon başarısızlığı yaşayan kadınlarda düşük konsantrasyonlarda serum IL-4, IL-6 ve IL-10 seviyeleri olduğu görülmüştür (Staun-Ram, Goldman, Gabarin, & Shalev, 2004). İmplantasyon sırasında embriyo, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) ve PGE₂ aracılığı ile Th1 sitokinlerinin (IL-2, TNF- α , IFN- γ) sekresyonunu azaltıp, Th2 (IL-10, GM-CSF) sitokinlerinin üretimini arttırarak desidua ile olan etkileşimini düzenler (Anteby ve ark., 2004; Qiu, Yang, Tsang, & Gruslin, 2004).

Periodonsiyumdaki sitokinler üzerinde cinsiyet hormonlarının etkileri incelendiğinde, cinsiyet hormonlarının periodontal enflamasyonda önemli bir rol oynadığı görülmüştür (Gürsoy, Gürsoy, Sorsa, Pajukanta, & Könönen, 2013). Miyagi ve arkadaşları in vitro çalışmalarda, diş eti iltihabında monositlerin, çeşitli sitokinlerin salınmasıyla iltihaplı lezyona göç etmekten daha fazla rol oynadıkları sonucuna varmışlardır (Miyagi, Morishita, & Iwamoto, 1993).

İnsan monositleri ile PGE₂ salınımı, 2.0- 20 ng / mL progesteron seviyesi ile artarken, 0.4 ng / mL östradiol ile azalmış ancak 20 ng / mL östrodiol ile artmıştır. IL-1'in de östradiol ve progesteron tarafından doza bağımlı bir şekilde inhibe olduğu gösterilmiştir (Miyagi ve ark., 1993; Morishita, Miyagi, & Iwamoto, 1999).

Son zamanlarda, Yokoyama ve arkadaşları hamilelik döneminde yüksek östrojen ve progesteron konsantrasyonunun insan gingival fibroblastları tarafından IL-6 ve IL-8 üretiminin artışına neden olduğunu gözlemlemiştir. Bu durum cinsiyet hormonları tarafından insan gingival fibroblastlar (GF)'in uyarılmasıyla, sitokin üretimini artırarak hamilelik sürecinde periodontal hastalığın şiddetinin artmasına neden olduğunu söyler (Yokoyama, Hinode, Masuda, Yoshioka, & Grenier, 2005).

IL-6, hamilelikteki dişeti enflamasyonunda önemli rol oynar. Progesteron, IL-6 seviyesinde azalmaya neden olur ve bu azalma lokal bir enflamasyon gelişimine neden olabilir (Lapp, Thomas, & Lewis, 1995). Bu sitokinin ürünleri, steroid hormon düzeyini ayarlamaktadır. İnsanda gingival fibroblastlardan salınan IL-6 ürünlerinin oluşturdukları etkiyle progesteron ve testosteron seviyelerinde azalma gözlenir. Bu etki, dişetinin enflamatuvar değişikliklere karşı direncini düşürebilir (Ojanotko - Harri ve ark., 1991).

Smith ve arkadaşları nötrofillerde cinsiyet hormonlarının potansiyel anti-enflamatuvar etkisini destekleyerek, östrojen ve progesteron konsantrasyonları yükseldiğinde adet döngüsü sırasında kan nötrofillerindeki TNF- α seviyelerinin azaldığını da ortaya koymuştur (Smith, Shen, Wira, Fanger, & Shen, 2007). Yukarıda bahsedilen in vitro çalışmalar, cinsiyet hormonların periodontal dokudaki sitokinlere etkisine ve bakterilere karşı yanıtı odaklanmıştır.

Periodonsiyumda sitokinler üzerindeki etkilerin hormonal modülasyonunu değerlendiren çok sayıda in vitro çalışmaya rağmen, sadece birkaç insan çalışması hamile hastalarda yerel pro-enflamatuvar mediyatörlerin değişimini bugüne kadar araştırmıştır (Bieri, Adriaens, Spörri, Lang, & Persson, 2013; Figuero ve ark., 2010; Otenio ve ark., 2012) .

Figüero ve arkadaşlarının kohort çalışmasında sağlıklı periodonsiyumlu 48 hamileden toplanan tükürükteki cinsiyet hormonlarının, DOS sitokin seviyeleriyle ilişkisi değerlendirilmiştir. IL-1 β ve PGE₂ düzeylerinin, hamilelik sırasında önemli bir değişiklik göstermediğini, ancak konsantrasyonlarının hamile olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Figüero ve ark., 2010). Bu sonuç Bieri ve arkadaşları tarafından sadece 19 hamile kadında yapılan bir kohort çalışmasının bulgularını doğrulamaktadır (Bieri ve ark., 2013).

Ayrıca bazı pro-enflamatuvar mediyatörlerin hamilelik süresince diş eti iltihabı ile ilişkili olamayabileceği düşünülmektedir. Otenio ve arkadaşları periodontal hastalığı olan ve olmayan hamilelerde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyon seviyelerini inceledikleri çalışmalarında periodontal hastalığı olan ve olmayan hamilelerde hiçbir farklılık bulamamışlar ve periodontal hastalığın hamilelikten etkilenmediğini öne sürmüşlerdir. İlginç bir şekilde, periodontal hastalığı olan hamilelerde IL-6 ekspresyonunda belirgin bir düşüş olduğu tespit edilmiştir (Otenio ve ark., 2012).

1.2.2. Stres

Stres, tehdit ve zorluk olarak değerlendirilen olaylara karşı fiziksel, duygusal, bilişsel ve davranışsal yanıt olarak kullanılan bir terimdir (Cartwright & Cooper, 1997). Psikolojik stres ise bir kişinin hayatında ailesel sorunlar, maddi borçlar veya sevdiği birini kaybetmek gibi karşı karşıya geldiği olaylarla başa çıkması gerekirken, bunu yapamadığında yaşadığı duygu ve fizyolojik reaksiyonlardır (Kessler, 1997; Preeja, Ambili, Nisha, Seba, & Archana, 2013). Stres sıklıkla akut ve kronik tip olarak sınıflandırılır. Akut stres birkaç dakikadan birkaç saate kadar bir süre sürer. Kronik stres

ise birkaç saatten, bir güne kadar, haftalar veya hatta aylarca devam eder (Chida & Hamer, 2008).

Akut stres durumunda stres yanıtı stresör tarafından uyarılan enfeksiyon gibi immün sistem sorunlarına neden olabilir (Chida & Hamer, 2008). Stres kronikleşince, romatoid artrit, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar veya periodontal hastalıklar gibi sistemik veya lokal hastalıkların gelişmesine neden olan enflamatuvar süreci etkileyebilir (Backé, Seidler, Latza, Rossnagel, & Schumann, 2012; Breivik, Thrane, Murison, & Gjermo, 1996; Marcenes & Sheiham, 1992; Stabholz, Soskolne, & Shapira, 2010). Psikososyal stres periodontitis için önemli bir risk faktörü olarak bulunmasına rağmen, hastalığın ilerleyişi için belirtilen biyolojik mekanizma halen belirsizliğini korumaktadır (Monteiro da Silva, Oakley, Newman, Nohl, & Lloyd, 1996). Bu ilişkiyi açıklayan biyolojik mekanizmalar, konak immün yanıtı ile açıklanabilir.

1.2.2.1. Stres ve Periodontal Hastalık

Psikososyal stresin periodontal hastalıkların etiolojisinde, ilerlemesinde ve de tedavi sonuçlarında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Eickholz, 2005; Goldhaber & Giddon, 1964; Kloostra, Eber, Wang, & Inglehart, 2006; Vettore, Quintanilha, Monteiro da Silva, Lamarca, & Leao, 2005).

Psikolojik faktörler ağız hijyeni, sigara, diyet, brüksizm ve ilaç kullanımı gibi davranış değişiklikleriyle periodontal durumu modifiye edebilir. Ayrıca psikolojik yolların mekanizması konak direncini değiştirerek ve endokrin dengesizliklere neden olarak periodontal dokuları etkileyebilir. Stresin nöroimmünolojik etkisi incelendiğinde, kronik stres yaşayan kişilerde immün fonksiyonun azaldığı belirtilmiştir (Silva, Newman, & Oakley, 1995). Ayrıca stres glukokortikoid seviyelerini arttırarak kollajen

ve fibroblast üretimini azaltabilir. Bu değişiklikler özellikle de mevcut enflamasyon varlığında, periodontal dokuların yıkımı ve sentezindeki dengesizlik için yeterli olabilir (Preeja ve ark., 2013).

Stresin periodontal hastalık oluşumu üzerindeki etkisi iki model ile açıklanmaktadır (Preeja ve ark., 2013).

İlk model, stresle indüklenen immünsüpresif etkileri savunan iki mekanizmayı içermektedir.

1. Psikolojik stres ve başa çıkma davranışlarının merkezi sinir sistemine doğrudan etkisi

Genco ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu model, psikolojik stresörlerin merkezi sinir sistemi aktivasyonuna yol açan olaylar zincirinin başlamasındaki olası rollerini gösteren şematik bir modeldir (Genco ve ark., 1998). Bu modele göre psikososyal stres, merkezi sinir sistemini aktive edebilir ve epifizden ACTH salınımını uyaran CRH salgılayarak adrenal korteksten kortizol üretimine neden olur. Kortizolü içeren glukokortikoidler periodontal mikroorganizmalar tarafından enfeksiyona karşı defansı bozabilen sekretuar Ig A, Ig G ve nötrofil fonksiyonunun üretimini inhibe ederek, immüniteyi baskılayabilir. Sekretuar Ig A antikoları periodontal patojenlerin başlangıç kolonizasyonunu azaltarak koruyucu etki gösterebilir. Ig G antikoları ise periodontal organizmaların opsonizasyonu ile koruyucu bir etki gösterir. Bunların inhibisyonu yıkıcı periodontal hastalığa yol açan kontrolsüz bakteriyel proliferasyona neden olabilir (Preeja ve ark., 2013).

2. Psikososyal stres ve başa çıkma davranışlarının otonom sinir sistemine doğrudan etkisi

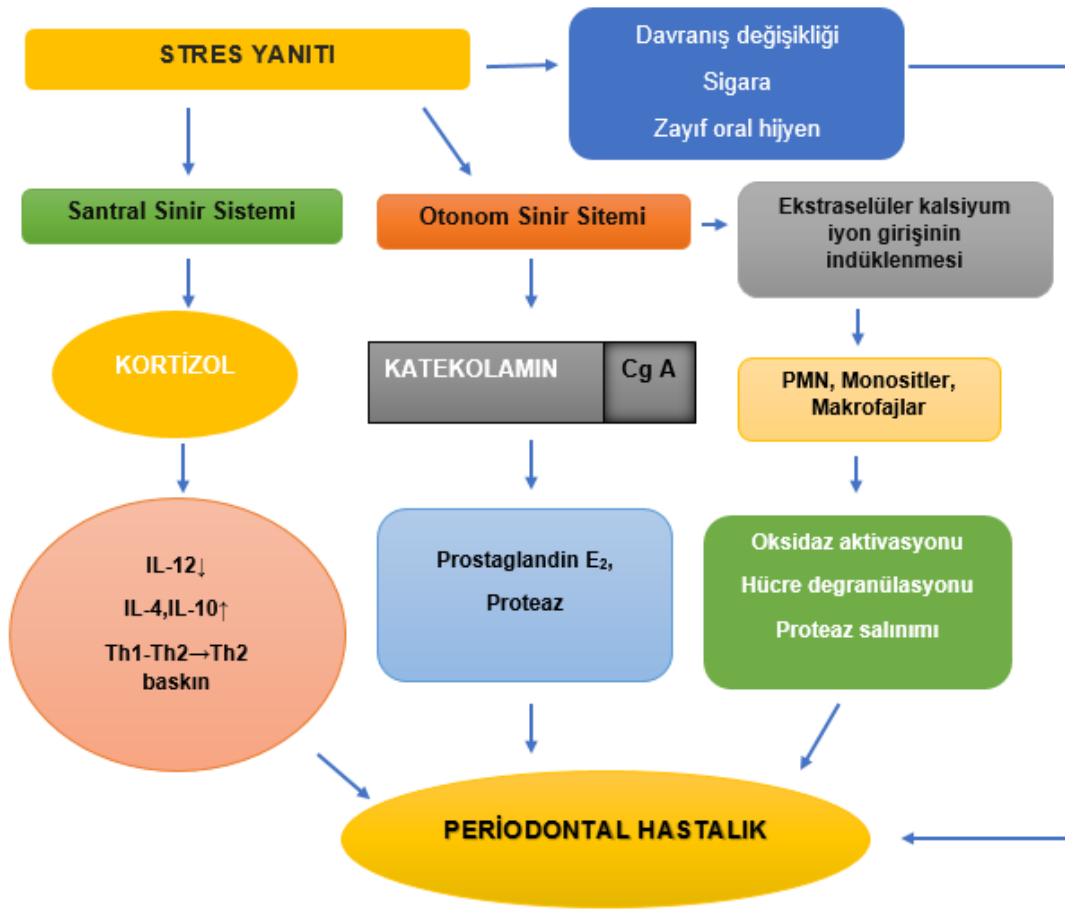
Psikososyal stres katekolaminlerin (epinefrin ve norepinefrin) sekresyonunu uyararak, otonom sinir sistemine iletilen yanıtları oluşturabilir. Katekolaminler daha sonra periodontal yıkımı arttıran prostaglandinler ve proteazları etkiler. Ayrıca IL-12 ve TNF- α 'nın yanı sıra IFN- γ , IL-2, IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunu, lenfosit proliferasyonunu, NK aktivasyonunu, antikor üretimini, sitolitik aktiviteyi, hücre proliferasyonunu içeren bir dizi immün fonksiyonu değiştirir (Ben-Eliyahu, Shakhar, Page, Stefanski, & Shakhar, 2000).

İkinci modelde ise stresin asıl etkisinin sigara, kötü oral hijyen gibi sağlığı etkileyen davranışsal değişiklikler aracılığıyla ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Stres ayrıca, aşırı yemek yeme özellikle de yüksek yağlı diyet gibi diğer davranışsal değişikliklere yol açarak artmış kortizol üretimiyle immünsüpresyona neden olabilir. Bu davranış değişiklikleri periodontal hastalığın etiyopatogenezine eşlik eden faktörler olarak rol oynayabilir (Preeja ve ark., 2013).

Periodontal hastalıklar prostaglandinler ve TNF- α , IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin lokal ve sistemik artışıyla ilişkili enflamatuvar hastalıklardır ve MMP'lerin katılımıyla doku yıkımına neden olurlar (Buduneli, Bıyıkoglu, Sherrabeh, & Lappin, 2008; Soell, Elkaim, & Tenenbaum, 2002). Stres pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar yanıt arasındaki dengeyi bozar. Stres ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişki DOS'taki IL-1, IL-6 seviyelerindeki değişime ve PMN kemotaksisine ve fagositozunda azalmaya aracılık edebilir ve lenfosit proliferasyonunu azaltabilir (Sheiham & Nicolau, 2005). Sonuç olarak bu süreç lokal doku yıkımına neden olan hücresel yanıtın aktivasyonu ile

patojenik mikroorganizmalara karşı periodontal dokuların duyarlılığını arttırmaktadır (Ishisaka ve ark., 2007a).

Periodontal hastalıklara karşı duyarlılık kısmen glukokortikoidler tarafından immün yanıtı aracılık eden T hücre inhibisyonuyla açıklanabilmektedir. Th 1/Th 2 dengesinin, Th 2 baskın yanıtı doğru değişiminin yanı sıra enflamasyon dokulara immün hücrelerin gelişini düzenler. Bu mekanizmayla enflamatuvar süreçler, uzun süreli immün aktivite nedeniyle konak doku yıkımını devre dışı bırakabilir (Hilgert, Hugo, Bandeira, & Bozzetti, 2006). IL-1 ve IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinler, sitokin-glukokortikoid arasında önemli bir ilişki olduğunu gösteren hipotalamus-hipofiz adrenal korteks ekseninin (HPA) olası aktivatörleridir (Turnbull & Rivier, 1999). Stresin periodontal tedavinin sonuçlarına etkisi bilinen bir mekanizma değildir. İmmün yanıt etkilenir ve yavaş iyileşme olur. Bu durum ağız bakterileri ile konak immün yanıt dengesinde sitokin yanıtındaki değişimler aracılığıyla yıkıldığı için olabilir (Genco, 1992).



Şekil 1. 1. Stresin Periodontal Hastalıktaki Rolü

1.2.2.2. Strese Yanıtta Rol Oynayan Bazı Enzim ve Hormonlar

Kan ve tükürük, oral sağlık durumunun yanı sıra sistemik durumun da bir göstergesi olarak kullanılabilir (Buduneli, Özçaka, & Nalbantsoy, 2011). Özellikle de stresin belirlenmesinde tükürük önemli bir araçtır. Stresle ilişkili belirteçlerin seviyelerinin belirlenmesi tükürüğün analiziyle yapılabilmektedir (Pani, Al Askar, Al Mohrij, & Al Ohali, 2011). Aynı zamanda periodontal hastalığın oluşumu ve gelişimindeki biyolojik özellikleri yansıtabilecek belirteçler de tükürükte analiz edilebilmektedir (Pani ve ark., 2011).

1.2.2.3. Tükürük Stres Belirteçleri

Tükürük oral mukoza ve dental sağlığın korunmasında önemli bir rol oynar ve tükürüğün kalitesi ve miktarının değişimi oral sağlık durumunu değiştirebilir. Tükürük kolaylıkla toplanabilen, lokal ve sistemik periodontal hastalık belirteçlerini içeren bir sıvıdır (Gallucci ve ark., 1993; Gejrot, Fluor, & Levi, 1967; Kemeny & Schedlowski, 2007; Lyte, 2004).

Tükürük özellikle depresyon gibi stres koşullarını değerlendirmek için iyi bir materyal olarak düşünülür ve insandaki stresi değerlendirmek için tükürük belirteçlerinin kullanımı son 30 yıl içinde daha fazla önem kazanmıştır (Giannobile, 2012; Kinney ve ark., 2011; Loo, Yan, Ramachandran, & Wong, 2010). Hastalığın tanısı için gerekli olan bu belirteçlere ek olarak periodontal hastalığın patojenik mekanizmasındaki tükürük peptidlerinin rolü halen araştırılmaktadır. Bazı çalışmalarda tükürükte tespit edilebilen kortizol, kromagranin A (Cg A), alfa amilaz, substans P ve dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi hormonlarının stresle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ishisaka ve ark., 2007b; Obayashi, 2013; Rai, Kaur, Anand, & Jacobs, 2011).

Kortizol

Kortizol kanda, tükürükte ve DOS'ta tespit edilebilen, stresle ilişkili olduğu kanıtlanmış, en iyi bilinen hormonlardan biridir (Dickerson & Kemeny, 2004; Soeda, Tasaka, & Sakurai, 2012). Kortizol adrenal korteks tarafından üretilen başlıca glukokortikoiddir. Kortizolün serbest biyoaktif formu da vardır ancak çoğunlukla kortikosteroid bağlayan globülin, transkortin veya albümin gibi plazma proteinlerine bağlı olarak kanda dolaşır (Vining, McGinley, Maksvytis, & Ho, 1983). Yapılan çalışmalarla psikolojik stresin hücreyel immün yanıtı değiştirdiği bulunmuştur.

Psikolojik stresin bu etkisi, hipotalamus-hipofiz adrenal korteks ekseninin (HPA) uyarımı sonucu glukokortikoidlerin salınımı, sempatik sinir sisteminin indüksiyonu ve duyuşal sinir uçlarından nöropeptidlerin salınımı ile olur (Freeman & Goss, 1993; Heuser ve ark., 1998; Monteiro da Silva ve ark., 1996; Tsigos & Chrousos, 2002). Stresli olaylara karşı yanıtta HPA eksenini, anterior hipotalamus tarafından uyarılarak epifiz bezi üzerinde etki gösteren arjinin vazopressin ve kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) salgılanmasına neden olur. Bu bez, adrenal kortekste etki gösteren adrenokortikotropik hormonu (ACTH) salgılar ve immün yanıtı uyaran, glukokortikoid bir hormon olan kortizolün üretilmesini ve salgılanmasını artırır (Hsiao, 2006).

Kortizolün tükürük seviyesi HPA eksen aktivitesini güvenilir bir şekilde yansıtır. Bu nedenle biyolojik bir stres belirteci olarak psikoloji çalışmalarında kullanılmıştır (Groer ve ark., 2010). Kortizol tükürükte doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülebilir. Kortizol seviyeleri sabahın erken saatlerinde, uyandıktan kısa bir süre sonra en yüksek değerdedir. Gün boyu konsantrasyonu azalır ve gece en düşük konsantrasyondadır (Taylor ve ark., 2006). Kortizolün kan konsantrasyonu yaklaşık 12 µg/100 ml ve günlük salgılanma miktarı yaklaşık 15-20 µg'dır. Tükürük ve plazma kortizol seviyeleri arasındaki ilişki benzerdir (Kunz-Ebrecht, Mohamed-Ali, Feldman, Kirschbaum, & Steptoe, 2003). Tükürük kortizolü her yaşta insan için, duyuşal durumların güvenilir kantitatif biyokimyasal bir belirteci olarak hizmet etmektedir (Deinzer, Hilpert, Bach, Schawacht, & Herforth, 2001; Kiecolt-Glaser ve ark., 2003).

Kortizol NK veya makrofajların fonksiyonunu baskılayarak ve T lenfositlerin formasyonunu inhibe ederek anti-enflamatuvar ve immünsüpresif bir hormon olarak rol oynar (Kiecolt-Glaser ve ark., 2003). Tükürük kortizolünün, periodontitisin şiddeti, yaygınlığı ve alveoler kemik kaybıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Jentsch, März, &

Krüger, 2013). Yüksek hidrokortizon konsantrasyonu, stresli bireylerde periodontal yıkımın olduğu alanlarda MMP -1,-2,-7 ve -11 ve metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) -1'in ekspresyonunu arttırmıştır. Ayrıca artmış kortizol konsantrasyonu, *Tannerella forsythia* ve *Fusobacterium nucleatum* sayısını da arttırmıştır (Gejrot ve ark., 1967). Bu etkilerinin yanında kan şekeri konsantrasyonunu artırır ve yağ metabolizmasına etki eder. Bununla birlikte kortizol lenfosit formasyonunun inhibisyonuna yol açarak, enflamatuvar ve immün komponentler üzerine olumsuz bir etki gösterir (Snyder & Unanue, 1982). Antikor üretimi inhibe edildiğinde, humoral immün yanıtlar önemli ölçüde azalır. Kortizol antiflojistikdir ve enflamatuvar granülasyon dokusundaki fibroblast üretimi üzerinde interseptif bir etki gösterir. Buna ek olarak bazı pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılar (Williams & Yarwood, 1990). Ayrıca immün yanıt kaskadını ve Ig A ve Ig G sekresyonunu inhibe eder (Landsberg, 1984; Saruta ve ark., 2005; Weiler, Steiner, Fischer-Colbrie, Schmid, & Winkler, 1991).

Kromagranin A (Cg A)

Kromagranin A (Cg A) depolanabilir asidik fosforile bir glikoproteindir. İnsan submandibular bezlerinin seröz ve duktal hücrelerinin yanı sıra sempatik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolaminlerle birlikte salınır (Den, Toda, Nagasawa, Kitamura, & Morimoto, 2007; Shigeyama ve ark., 2008; Wagner, Nörr, & Winterhoff, 1994). Kromagraninler normal ve neoplastik nöroendokrin hücrelerinin klinik bir belirteçidir ve sempatoadrenal aktivitenin önemli bir göstergesidir (Toda & Morimoto, 2008). Genellikle tükürük Cg A seviyesi sabah saatlerinde pik yapar ve gün boyu stabil kalır (Toda & Morimoto, 2008). Tükürük Cg A seviyesinin ağız kuruluğu ve trafik gürültüsüne maruz kalma gibi çeşitli stresli koşullarda yükseldiği gözlenmiştir

(Gauweiler, Weihe, Hartschuh, & Yanaihara, 1988; Metz-Boutigue, Goumon, Strub, Lugardon, & Aunis, 2003). Ayrıca Cg A seviyesinin lavanta inhalasyonu veya negatif hava iyonlarına maruziyet gibi stres giderici olaylarda da düştüğü rapor edilmiştir (Helle, Corti, Metz-Boutigue, & Tota, 2007; Zakowski & Bruns, 1985).

Cg A, sadece santral sinir sistemindeki stresle ilişkili bir belirteç değildir. Aynı zamanda bakteriyel enfeksiyonlara da katılır. Cg A'nın N terminal fragmanı olan vasostatin-1'in stres sürecinde hayvan polimorfonükleer lenfositler (PMN)'leri tarafından salındığını rapor edilmiştir (Metz-Boutigue ve ark., 2003). PMN periodontal hastalıkta bakteriyel atağa karşı doğal immün yanıtın ilk basamağını oluşturduğu için, Cg A fragmanlarının periodontitiste insan PMN'leri tarafından da lokal olarak üretilmesi muhtemeldir (Gauweiler ve ark., 1988).

Enflamatuvar koşullar ve stresle ilişkili Cg A'nın sekresyonu arasında düzenleyici ilişkiler vardır. Cg A enflamasyon gibi homeostatik sürecin modülasyonu için pluripotent bir prohormon ve mikrobiyal invazyonun ilk fazı olarak düşünülmektedir (Helle ve ark., 2007). Enflamasyon alanında LPS'ler tarafından uyarılan PMN birikimini, Cg A peptidlerinin sağladığı ileri sürülmüştür (Helle ve ark., 2007). Bu peptidler histamin salınımını uyaran TNF- α 'nın inhibisyonu gibi endokrin etkilere de sahiptir (Helle ve ark., 2007).

1.2.2.4. Stres ve Hamilelik

Kadınlar yaşamları boyunca periodontal durumu etkileyen puberte, menstruasyon, hamilelik ve menapoz gibi vücutta hem psikolojik hem de fizyolojik değişimlerin olduğu stresle karakterize dönemlerle karşı karşıyadır. Bu dönemlerden özellikle hamilelik sürecinde vücutta fizyolojik değişikliklerin ve hormonal değişimlerin

yaşanması ve bunlara ilaveten duygusallığın artması nedeniyle strese duyarlılık da artmaktadır (Huizink, 2001; Van den Berg, 1992).

Ayrıca genç yaş, eğitim yetersizliği, düşük sosyoekonomik durum, cinsel istismar, istenmeyen hamilelik, eşinin olmaması, hamilelik ve doğum için hazırlıksız ve depresif semptomlar, psikiyatrik hikâye gibi durumların hamile kadının psikik durumunu negatif etkilediği bilinmektedir. Fakat yeterli sosyal destek, yaşın büyüklüğü, maaşlı bir işin olması gibi faktörler de bu duruma olumlu katkı sağlayabilir (Paarlberg ve ark., 1996).

Tüm bu faktörler arasındaki etkileşimler psikolojik, sosyal ve fizyolojik komponentleri içeren çok yönlü bir stres konsepti gerektirir ve hamile kadınlardaki stres araştırmalarını açıklar. Ancak perinatal stres araştırmacıları kendi kendine uygulanan anketler kullanılarak iş yükü, yaşam olaylarından etkilenme gibi stres veya anksiyetenin sadece bir yönünü değerlendirmektedirler. Hamilelikte stres durumunda oluşan fizyolojik veya hormonal yanıtlar ve hamileliğe özgü anksiyetenin etkisi bugüne kadar çok az araştırmacı tarafından ele alınmıştır. (Huizink, 2001; Van den Bergh, 1990; Van den Bergh, Vanhauwaert, & Marcoen, 1999). Ancak hamilelik sürecinde ve doğum sonrası dönemde stresin varlığı önemlidir. Bu periyotlarda anne vücudundaki değişiklikler, annenin kendi sağlığı, çocuğun sağlığıyla ilişkili annenin kaygıları, kadının yaşam sürecindeki fiziksel, psikolojik ve sosyal durum farklıdır. Ek olarak, ekonomik güvensizlik, emzirme ve bebekle oluşan bağla ilişkili kaygılar bu periyotta stresi arttırabilir (Hutton, 2006; Organization, 1998). Anneliğin ilk zamanları bu yeni role adapte olmada stresörleri arttırır, bu durum ilk zamanlarda annelerin bebek yetiştirme endişeleriyle ilişkilidir (George, 2005; Osman, Chaaya, El Zein, Naassan, & Wick, 2010; Wilkins, 2006). Bu stresörler özellikle stresli olarak algılandığında, prenatal ve doğum

sonrası depresyon gibi annenin psikolojik iyiliği üzerinde önemli ölçüde etkilidir (Beck, 2001).

1.2.2.5. Algılanabilen stresin değerlendirilmesi

Algılanabilen stres, yaşamı tehdit eden bazı yaşam olaylarının kişisel değerlendirmesidir. Bu algı kişinin bu olaylarla başa çıkma yetisinin azlığı ile olur (Lazarus, 1966, 1974). Bu nedenle insanlar olası stresli yaşam olaylarını farklı değerlendirir. Algılanan stresin tam ölçülebilmesi, tedavinin ve yapılan müdahalelerin etkinliğini arttırmak için gereklidir. Hamilelikte veya doğum sonrası süreçte stresin ölçülmesi için geçerli çok az metot vardır (Green, Kafetsios, Statham, & Snowdon, 2003; Hung & Chung, 2001; Kazi, Fatmi, Hatcher, Niaz, & Aziz, 2009).

Yaygın kullanılan ölçeklerden biri 10 soruluk Cohen Algılanabilen stres ölçeğidir (ASÖ-10). ASÖ-10 hamilelik ve doğum sonrası kadınların yanı sıra ilaç kullananlar, sağlıklı üniversite öğrencileri gibi farklı popülasyon gruplarındaki stres araştırmalarında kullanılmıştır. Cohen ASÖ'nin orijinali stresli yaşam olaylarının değerlendirilmesi ve kişinin kendi algısının ölçülmesi için 14 soruluk Likert tip anket olarak 1983 yılında geliştirilmiştir (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983). ASÖ-14 ölçeğinin kısa versiyonu ASÖ-10 çeşitli yaş, etnik köken ve maddi gelirdeki 2387 kadın ve erkek Amerikalı ile yapılan telefon görüşmesi sonrasında elde edilen verilerle oluşturulmuştur (Cohen, 1988). ASÖ-10'nun psikometrik incelemesi birden fazla çalışmayla onaylanmıştır (Örücü & Demir, 2009; Roberti, Harrington, & Storch, 2006).

Geçerliliği ve güvenilirliği ASÖ-14'den daha yüksek olan ASÖ-10'nun puanlaması 0–40 arasında değişen değerlerdedir. Ölçekteki 10 soru stresli, beklenmeyen ve kontrol edilemeyen mevcut yaşam olaylarında katılımcıların hissettiklerinin ve

düşüncelerinin ne derecede olduğunu sormaktadır. 5’li Likert tipi ölçek “0-Hiçbir zaman, 1-hemen hemen asla, 2-bazen, 3-sıklıkla, 4-çok sık” olacak şekilde 5 maddeden oluşur. Katılımcılar her maddeyi “Hiçbir zaman (0)” ile “Çok sık (4)” arasında değişen 5’li Likert tipi ölçek üzerinde değerlendirmektedir. Yüksek puan değerleri kişinin stres algısının yüksek olduğunu göstermektedir (Cohen, 1988; Roberti ve ark., 2006).

ASÖ-10 İspanyolca, Arapça, Türkçe, Meksika İsveççesi, Yunanca, Bulgarca, Çince, Japonca, Persçe ve Macarcayı içeren farklı dillere çevrilmiştir (Cohen, 2010). ASÖ-10’nun Türkçe versiyonu üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada da kullanılmıştır (Örücü & Demir, 2009). Bu ölçeğin Türkçeye uyarlaması, geçerliliği ve güvenilirliği ülkemizde Eskin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Eskin, Harlak, Demirkıran, & Dereboy, 2013).

Literatürdeki tüm bu bilgilerden yola çıkarak stresin hem periodontal hastalığı hem de hamileliği etkilediği düşünülmektedir. Buna bağlı olarak bu araştırmanın hipotezi aşağıdaki şekilde kurulmuştur:

Hipotez

Bu çalışmanın hipotezi hamile olan ve olmayan kadınlarda stres belirteçleri ve stres ölçekleriyle tespit edilen stres seviyesinin, periodontal klinik parametrelerdeki artışla ve DOS'taki artmış pro-enflamatuvar sitokin seviyesi ile ilişkili olacağı yönündedir.

AMAÇ

Hamilelerde stresin periodontal sağlık üzerine etkilerini inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır. Stres, hamilelik döneminde meydana gelen hamilelik gingivitisini şiddetlendiriyor ve iyileşmesini olumsuz yönde etkiliyor olabilir. Bu sebeplerle, bu çalışmanın amacı hamilelik döneminde gingival enflamasyonun derecesini belirlemek, bu dönemde stresli durumlarla karşılaşıldığında gingival sağlığa ve DOS sitokin profiline stresin nasıl bir etkisi olduğunu araştırmaktır. Ayrıca hamilelikte tükürük stres belirteçlerinde değişim olup olmadığı incelenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Bu çalışma Temmuz 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında çeşitli periodontal problemlerden dolayı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran yaşları 20-45 arasında değişen 60 kadın hasta ile yürütülmüştür.

Katılımcılara bilgilendirme ve onam formu doğrultusunda çalışmanın amacı, içeriği ve yapılacak işlemler hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgi verilmiş ve çalışmaya katılmak isteyenlere bu form imzalatılmıştır. Çalışmanın yapılabilmesi için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'ndan 25.08.2015 tarihinde 83116987-410 sayılı onay alınmıştır (**Ek-1**).

Çalışmaya katılanlarda standardizasyonun sağlanması ve sonuçları etkilememesi amacıyla aşağıdaki kriterler esas alınmıştır:

1. Çalışmaya katılan kadınların herhangi bir madde bağımlılığı ve sistemik hastalığının olmaması,
2. Alkol ve sigara kullanımının olmamasına,
3. Son 6 ay içinde herhangi bir antidepresan, kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi görmemiş olmasına,
4. Herhangi bir hormon tedavisi görmemiş olmasına,
5. Son 6 ay içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmasına,
6. Hamile olmayan grup için bebek emzirme, hamilelik ve menstruel dönemlerinde olmamasına,

7. En az 20 dişe sahip olup klinik ve radyografik muayene sonucu gingivitis teşhisi konulmuş olmasına ve sondalama cep derinliklerinin $\leq 3\text{mm}$ olmasına dikkat edilmiştir.

2.2. ARAŞTIRMAYA KATILAN KADINLARA AİT KİŞİSEL BİLGİLERİN ELDE EDİLMESİ

Araştırmaya dahil edilen hamile olan ve hamile olmayan kadınların kişisel bilgileri anamnez sorularıyla elde edilmiştir (Şekil 3.1).

Hastanın;		
Adı:		
Soyadı:		
Doğum tarihi:		
Sosyo-ekonomik durumu:		
Eğitim durumu		
İlkokul :		
Orta-okul:		
Lise:		
Üniversite:		
Yüksek lisans/doktora:		
Sigara kullanımı:	Günde kaç adet:	Kaç yıl boyunca:
Diş fırçalama sıklığı:		
Diş ipi/ara yüz fırçası/kürdan kullanımı:		
En son diş hekimi ziyareti:		
Daha önceden dişeti hastalığınızdan dolayı tedavi gördünüz mü?		
a) Evet		
b) Hayır		
Herhangi bir sistemik hastalığınız var mı? Cevabınız evet ise bu hastalıklarınızın ne olduğunu belirtiniz?		
c) Evet(.....)		
d) Hayır		
Herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz? Cevabınız evet ise bu ilaçların neler olduğunu belirtiniz?		
a) Evet(.....)		
b) Hayır		
Vücut kütle indeksi		
Boy:		

Kilo:
Evinizde çekirdek aile ile olarak mı yoksa kalabalık bir aile olarak mı yaşıyorsunuz?
a) Çekirdek aile
b) Kalabalık aile
Hamileliğinizin kaçınıcı haftasındasınız?
Daha önceden hamilelik durumu oldu mu? Kaçınıcı çocuğunuz?
a) Evet(.....) b) Hayır
Ağzınızdan nefes aldığınız(Ağız solunumu yaptığınız) oluyor mu?
a) Evet b) Hayır

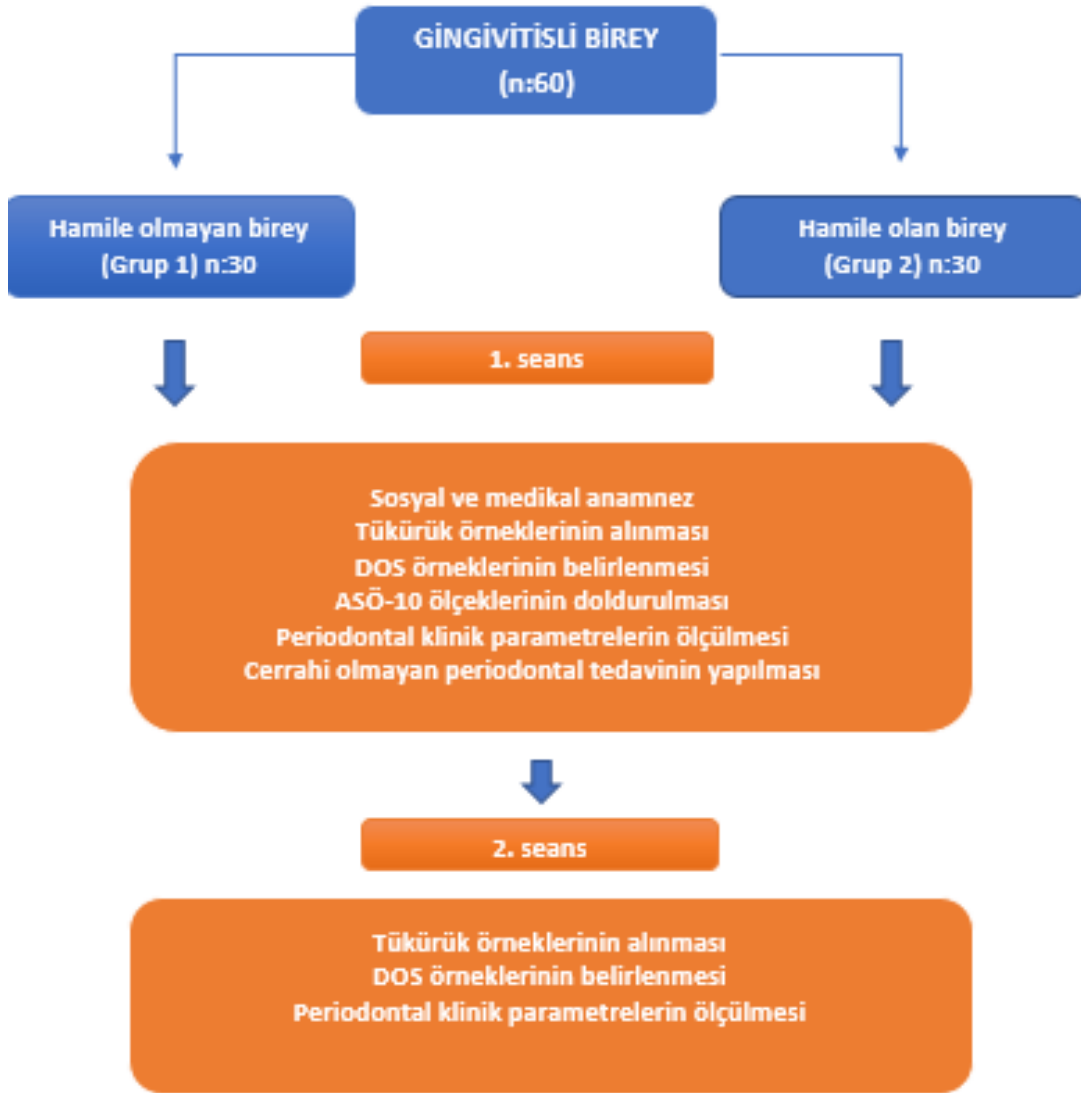
Şekil 2. 1. Anamnez Formu

2.2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Yukarıdaki kriterlere uygun olan bayanlar hamilelik durumuna göre 2 eşit gruba ayrılmıştır.

I. Grup; 30 gingivitis teşhisi konulan hamile olmayan kadın hasta (30 kişi)

II. Grup; 30 gingivitis teşhisi konulan hamile olan kadın hasta (30 kişi)



Şekil 2. 2. Tedavi Protokolü

Tedavi protokolü

1. seans (T.Ö): Hastaların periodontal tedavileri yapılmadan önce hastalardan çalışma için gerekli olan veriler toplanmıştır. Hastalara ASÖ-10 anketi (**Ek-2**) uygulanarak sorulara cevap vermeleri istenmiştir. Kortizol ve kromagranin A hormon ölçümlerinin yapılabilmesi için hastalardan tükürük örnekleri 09: 00 ile 11: 00 saatleri arası toplanmıştır. Tükürük örneklerinin toplanmasının ardından DOS IL-1 β , IL-6 ve IL-10

sitokin seviyelerinin belirlenmesi için DOS örnekleri toplanmış ve periodontal durumu bildiren cep derinliği, plak indeksi, gingival indeks, sondalama cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi ile ilgili veriler hasta ağızındaki bütün dişler muayene edilerek kaydedilmiştir. Ölçümler alındıktan sonra hastaların cerrahi olmayan periodontal tedavileri yapılmıştır.

2. seans (T.S): Periodontal tedavileri tamamlanmış olan hastalarda iyileşmenin olup olmadığını ve mevcut periodontal durumu değerlendirmek için hastalar 3 hafta sonra çağırıldığında; periodontal durumu bildiren tüm ölçümler tekrarlanmış ve sabah saatlerinde (9.00-11.00) tükürük ve DOS örnekleri toplanmıştır.

2.3. PERİODONTAL DURUMUNUN KLİNİK OLARAK DEĞERLENDİRMESİ

Periodontal durumunu belirlemek için çalışma gruplarındaki hastaların ağızındaki bütün doğal dişlerden Gingival İndeks (Gİ), Plak İndeksi (Pİ), Klinik ataşman seviyesi (KAS), Sondalama Cep Derinliği (SCD) ve Sondalamada Kanama İndeksi (SKİ) ölçümleri yapılmıştır. Klinik Periodontal Değerlendirmeler, tedavi öncesi ve tedavi sonrası (3. Hafta) olmak üzere, tek bir araştırmacı tarafından araştırma için hazırlanan formlara kaydedilmiştir.

2.3.1. Plak İndeksi (Pİ)

Diş yüzeylerindeki plak oluşum ve birikim miktarını ölçmek için Silness ve Loe'nün Plak İndeksi (Pİ) (Silness & Loe, 1964) kullanılmıştır. Her dişin mezial, distal, vestibül ve palatinal olmak üzere 4 yüzeyinden Pİ ölçümleri kaydedilip, değerler toplanıp dörde bölünerek her bir dişe ait Pİ skoru saptanmıştır.

Plak İndeksi Skorları (Silness & Loe, 1964):

0: Hiç bakteri plağı yok.

1: Sondun sulkustan gezdirilmesiyle fark edilebilen ancak çıplak gözle görülmeyen plak varlığı.

2: Dişeti kenarı ve diş yüzeyinde gözle gözlenen plak varlığı.

3: Dişeti kenarı ve diş yüzeyinde gingival sulkusu ve interdental bölgeyi kaplayan yoğun plak varlığı.

2.3.2. Gingival İndeks (Gİ)

Dişeti enflamasyon düzeylerini belirlemek için Loe ve Silness'in Gingival İndeksi (Gİ) (Loe & Silness, 1963) kullanılmıştır. Her dişin mezial, distal, vestibül ve palatinal olmak üzere 4 yüzeyinden Gİ ölçümleri kaydedilip, değerler toplanıp dörde bölünerek her bir dişe ait Gİ skoru saptanmıştır.

Gingival İndeks Skorları (Løe & Silness, 1963):

0: Sağlıklı dişeti.

1: Hafif enflamasyon, ödem ve renk değişimiyle karakterize dişetin görüldüğü ancak sondalamada kanamanın olmadığı tespit edilmiştir.

2: Orta dereceli enflamasyonun olduğu, ödematöz ve kırmızı, parlak dişetiyle birlikte sondalamada kanamanın varlığı tespit edilmiştir.

3: Şiddetli enflamasyon, ödem ve belirgin kırmızılık ile ülserasyonlar ve spontan kanama varlığı tespit edilmiştir.

2.3.3. Sondalama Cep Derinliği (SCD)

Periodontal hastalığın derecesini belirlenmesinde kullanılan sondalama cep derinlikleri (SCD), cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe, ölçülmüştür. Williams Periodontal Sondu (Hu Friedy Chicago Illinois USA) yardımıyla her bir dişin 6 bölgesinden (mezio-vestibül, vestibül, disto-vestibül, mezio-palatinal/lingual, palatinal / lingual ve distopalatinal / lingual) ölçüm yapılarak, her diş için kaydedilen değerlerin toplamı 6'ya bölünerek dişe ait ortalama SCD hesaplanmıştır (Hassel, 1973).

Tüm dişlerdeki ortalama SCD toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama SCD hesaplanmıştır. Ölçümlerde sondun kendi ağırlığı kadar kuvvet uygulanmasına ve periodontal sondun dişin uzun aksına paralel olmasına dikkat edilmiştir.

2.3.4. Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Periodontal hastalığın derecesini belirlemek için klinik ataşman seviyeleri (KAS) ölçülmüştür. Klinik ataşman seviyesi cebin tabanı ile mine-sement sınırı arasındaki mesafenin milimetrik değeridir. Ölçümler Williams Periodontal Sondası (Hu Friedy Chicago Illinois USA) kullanılarak kaydedilmiştir. Her bir dişin 6 bölgesinden (mezio-vestibül, vestibül, disto-vestibül, mezio-palatinal/lingual, palatinal/lingual ve distopalatinal/ lingual) ölçüm yapılmış olup, her diş için ölçülen değerlerin toplamı 6'ya bölünerek dişe ait ortalama KAS hesaplanmıştır. Tüm dişlerdeki ortalama KAS toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama KAS hesaplanmıştır. Ölçümlerde sondun kendi ağırlığı kadar kuvvet uygulanmasına ve periodontal sondun dişin uzun aksına paralel olmasına dikkat edilmiştir.

2.3.5. Sondalama Kanama İndeksi (SKİ)

Her dişin mezial, distal, vestibül ve lingual, yüzeylerinde sondalamada kanama varlığına göre (-) veya (+) skoru verilmiş ve her diş için verilen skorlar toplanıp diş sayısına bölünerek tüm ağız için sondalamada kanama yüzdesi belirlenmiştir (Ainamo & Bay, 1975).

(-) : Sondalamada kanama yok.

(+) : Sondalamada kanama var.

Çalışma için kullanılacak olan ve hastaların periodontal durumlarını ifade eden cep derinliği, gingival indeks, plak indeksi, sondalama cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi gibi kayıtlar tedavi öncesi ve tedavi sonrası (3. Hafta) olmak üzere, tek bir araştırmacı tarafından araştırma için hazırlanan formlara kaydedilerek alınmıştır.

2.3.6. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

Hastaların mevcut periodontal durumlarını etkilememek ve dişlerinde mekanik bir uyarı oluşturmamak için DOS örnekleri, periodontal değerlendirmeden önce, sabah 09.00 ile 11.00 saatleri arasında toplanmıştır. Hastaların randevularından bir saat önce yeme-içmeyi bitirmiş, dişlerini fırçalamış olmaları istenmiştir. Kan ve tükürük ile kontamine olan örnekler çalışma dışı bırakılmıştır. DOS örnekleri, sığ oluk içi yöntem ile elde edilmiştir. Tükürük ile kontaminasyonu önlemek amacıyla dişler, pamuk rulolarla izole edilmiş ve gerekli ise ilgili dişteki supragingival plak, bir küret (Gracey curette, Hu Friedy, Chicago, IL, USA) yardımıyla uzaklaştırılmıştır. Diş yüzeyi, dişetinde irritasyon yapmamaya özen gösterilerek hafifçe hava spreyi ile kurutulduktan sonra, kağıt şeritler (PerioPaper Strips, Oraflow Inc, New York, USA), dişeti ile diş arasına, sulkus girişine yerleştirilip 30 saniye beklenmiştir (Griffiths, 2003).



Şekil 2. 3. DOS Örneklerinin Alınması

Tükürük ile kontaminasyon riskini engellemek amacıyla, örnekler üst çene sağ ve sol birinci premolar dişleri arası, her bir sitokin örneği için ayrı bir kağıt şerit kullanılarak 3 diştten toplamda 3 adet DOS örneği alınmıştır. Alınan örnekler 1,5 ml'lik, kapaklı Eppendorf tüplere konulup, tüplerin ağzı parafin mumu kullanılarak hava almayacak şekilde izole edilmiş ve analiz gününe kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir.

2.3.7. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi

Oluşabilecek herhangi bir kanama sonucu tükürüğün etkilenmesini önlemek amacıyla tükürük toplama işleminden önce hastalara herhangi bir periodontal işlemde bulunulmamıştır. Tükürük hormon ölçümlerini etkilememesi için test öncesi 1 saat içerisinde herhangi bir besin maddesi, şekerli çiklet, ruj gibi kozmetikler ve herhangi bir ilacın alınmaması konusunda bireyler uyarılmıştır (Wood 2009, Groschl ve ark. 2001, Hansen ve ark. 2008). Yine tükürük kortizol ölçümünü etkilememesi için test sabahı testten en az 1 saat önce diş fırçalamalarına izin verilip, fırçalama işlemi atravmatik bir şekilde yapmaları konusunda hastalar bilgilendirilmiştir. Hormon sonuçlarının etkilenmemesi açısından örnekleri almak için sabah saatleri (09.00-11.00) tercih edilip, hep aynı saatte alınmıştır. Her hastadan her bir hormon için 1'er adet olmak üzere toplam 2 adet 2 ml'lik örnek toplanmıştır. Örnekler hasta ağzını su ile çalkalayıp tükürdükten sonra 5 dk. içerisinde alınmıştır. Tükürük örneklerinde herhangi bir bulanıklık fark edildiğinde, hastanın su ile çalkalayıp tükürmesi sağlanarak örnek alımı tekrarlanmıştır. Tükürük örnekleri polipropilen eppendorf tüplerine toplanmıştır.



Şekil 2. 4. Polipropilen Eppendorf Tüpler

Eppendorf tüplerine toplanan tükürük örnekleri 3.220 rpm’de 10 dk santrifüj edildi, daha sonra numaralandırılarak sporlara yerleştirilmiş ve -20°C’de analiz gününe kadar muhafaza edilmiştir (Haririan ve ark., 2012; Refulio, Rocafuerte, de la Rosa, Mendoza, & Chambrone, 2013).

2.4. ALGILANABİLEN STRES DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Algılanabilen stres düzeyinin değerlendirilmesi için, Türkçeye uyarlaması, geçerliliği ve güvenilirliği de Eskin ve arkadaşları tarafından yapılan Cohen Algılanabilen Stres Ölçeği kullanılmıştır (Cohen ve ark., 1983; Eskin ve ark., 2013). Algılanan stres ölçeğinin iç tutarlılık katsayısı 0.82 bulunurken, test-tekrar-test güvenilirlik katsayısı ise 0.88 olarak hesaplanmıştır. 10 sorudan oluşan bu ölçeğin puanlaması 0–40 arasında değişen değerlerdedir. Puan değerinin < 9 olması düşük stres düzeyine, 9-16 arasında olması orta derecede stres düzeyine, 16< olması da yüksek stres düzeyine işaret etmektedir (Redmond ve ark., 2013; Tavolacci ve ark., 2013).

Hastalara sakin bir ortamda, dilediği kadar süre tanınarak tedavi öncesinde ölçek formunun doldurulması sağlanmıştır.

2.5. PERİODONTAL TEDAVİ

Hastaların örnek alma işlemleri tamamlandıktan sonra periodontal tedavilerine başlanmıştır. Tüm periodontal müdahaleler Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır. Tüm hastalar kapsamlı bir cerrahi olmayan periodontal tedavi gördüler. Hamile olan kadın hastalara uygulanan periodontal tedavi hamileliğin 23 - 25. haftalarında gerçekleştirilmiştir. Supragingival ve subgingival diştaşı temizliğini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavide ultrasonik aletler, el aletleri ve küretler kullanılmıştır. Hasta konforunu geliştirmek için gerekli görüldüğü durumlarda lokal anestezi yapılmıştır. Tedaviyi takiben tüm hastalara oral hijyen talimatları verilmiştir.

Tüm periodontal tedaviler tamamlandıktan sonra optimal plak kontrolünü sağlamak için hastalar 3 hafta sonra kontrole çağırılmış ve tükürük ve DOS örnekleri tekrarlanarak, periodontal klinik parametrelerdeki değişimler kaydedilmiştir.

2.6. DOS IL- 1 BETA, IL-6 VE IL-10 İLE TÜKÜRÜK KORTİZOL VE KROMAGRANİN A DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin IL-1 β , IL-6 ve IL-10 ile tükürük kortizol ve kromagranin A düzeylerinin ölçümleri, enzim bağlı immün absorban yöntem (ELISA) ile IL-1 β , IL-6, IL-10 (E-Bioscience, San Diego, CA, USA) (Fiorini et al., 2013), kortizol (DRG Diagnostics, Marburg, Germany) (Cakmak, Alkan, Ozsoy, Sen, & Abdulrezzak, 2014) ve kromagranin A (Biovendor-Laboratory, USA) (Reshma ve ark., 2013) için ticari ELISA kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.6.1. IL-1 β , IL-6 ve IL-10 Miktarlarının Belirlenmesi

Biyokimyasal analizden 24 saat önce, örnekler +4 °C buzdolabına aktarıldı. Analiz günü örnekler oda sıcaklığına (18-25 °C) getirilmiştir. Ön bölgedeki 3 dişten Periopaper'lara emdirilerek toplanan DOS örnekleri bir eppendorf tüpüne konulmuştur. Örneklerin ekstraksiyonu için eppendorf tüpüne toplamda 600 μ L fosfat tampon solüsyonu eklenmiştir. DOS sıvısının solüsyona geçişini sağlamak için 1 dakika vorteks mikser ile karıştırılmıştır. Elde edilen içerikten 50 μ l, hazır olan kuyucuklara pipet yardımı ile eklenmiştir. Sonra 100 μ l distile su her bir kuyucuğa pipet yardımıyla eklenmiş ve 400 rpm'deki mikrotitrasyon kabının üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 3 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkama yapılmıştır. Yıkama işleminden sonra 100 μ l tetramethyl-benzidine (TMB) substrat solüsyonu her bir kuyucuğa eklenmiş ve 10 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra her bir kuyucuğa 100 μ l durdurma (stop) solüsyonu eklenip reaksiyon sonlandırılarak ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda okutulmuştur.



Şekil 2. 5. ELISA Optik Okuyucu Cihazı

Okunan DOS IL-1 β (pg/mL), IL-6 (pg/mL) ve IL-10 (pg/mL) değerleri hesaplanırken, standart çözeltilerin absorbens-konsantrasyon eğrisi çizilerek her bir örneğin, absorbens değerine karşılık gelen konsantrasyonu belirlenmiştir.

2.6.2. Kortizol ve Kromagranin A Miktarlarının Belirlenmesi

Biyokimyasal analizden 24 saat önce, örnekler +4 °C buzdolabına aktarıldı. Analiz günü örnekler oda sıcaklığına (18-25 °C) getirildi.

Kortizol tespit etmek için; kortizol antikoruyla kaplı mikrolate kuyucuklara standart çözeltilerden ve tükürük örneklerinden 100'er μ l konuldu. Kuyucuklara 200 μ l HRP konjugat eklenerek 37 °C' de 1 saat inkübe edildikten sonra mikrolatedeki her kuyucuk 400 μ l distile su ile üç defa yıkandı. Kuyucuklara 200 μ l TMB substrat eklenerek oda sıcaklığında 300 dakika inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 100 μ l stop solüsyonu eklenip reaksiyon sonlandırılarak ELISA optik okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda absorbensler ölçüldü. Standart çözeltilerin absorbens-konsantrasyon eğrisi çizilerek her bir örneğin, absorbens değerine karşılık gelen konsantrasyonu ng/mL olarak hesaplandı.

Kromagranin A değerlerini tespit etmek için; 0,35 mL ile mikrolate kuyucuklar 3 defa yıkanmıştır. 50 μ l fosfat buffer solüsyonu (% 2.5 BSA, 0.125M EDTA VE 0.75M NaCl içeren fosfat buffer) kuyucuklara konulduktan sonra standart için 0.25 μ l solüsyon ve örneklerden 0.25 μ l kuyucuklara eklenmiştir. Daha sonra 50 μ l antijen (biyotinlenmiş insan CgA) ve 100 μ l spesifik antikor solüsyonu ilave edilmiştir. Mikrotitrasyon kabının üzerinde oda sıcaklığında 16-20 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonundan sonra 3 defa yıkama solüsyonu ile yıkanarak, 100 μ l SA-HRP kuyucuklara eklenmiş ve

mikrotitrasyon kabının üzerinde oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi dolunca ikinci bir yıkama işlemi yapılmış ve her kuyucuğa 0,1M fosfat-sitrat bufferda çözdürülen o-Phenylenediamine dihydrochloride (OPD) tablet solüsyonundan 100 µl eklenmiştir. 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra 100 µl durdurucu solüsyon eklenip reaksiyon sonlandırılarak ELISA optik okuyucu cihazında 490 nm dalga boyunda okutulmuştur. Standart çözeltilerin absorbans-konsantrasyon eğrisi çizilerek her bir örneğin, absorbans değerine karşılık gelen konsantrasyonu pmol/mL hesaplanmıştır.

2.7. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Veriler, SPSS for Windows 15.0 (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler ortalama, standart sapma olarak özetlenmiştir. Kolmogorov-Simirnov testi ile verilerin normal dağılım gösterip göstermediği belirlenmiştir. Grup içi parametrelerin zaman içindeki değişimi tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA) ile, gruplar arası parametrelerin zaman içindeki değişimi ise tek yönlü varyans analizi (Oneway ANOVA) ve Duncan testi ile değerlendirilmiştir. Tekrarlı ölçümler için tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığı Ki-Kare testi ile incelenmiştir. Klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu için Pearson korelasyon testi yapılmıştır. Test sonuçlarının değerlendirilmesi 0,05 anlamlılık düzeyine göre yapılarak p değerleri belirlenmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmanın demografik verileri, periodontal ve biyokimyasal parametreler tablo 1 ve tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 3. 1. Değişkenlerin Dağılımı, Ortalama ve Standart Sapmaları

	Hamilelik		t	p
	H(-)	H(+)		
	ORT ± S.S	ORT ± S.S		
IL-1 β T.Ö	64,79 ± 46,11	44,94 ± 34,21	1,893	0,063
IL-1 β T.S	25,62 ± 13,08	43,79 ± 32,83	-2,816	0,008*
IL-6 T.Ö	11,87 ± 4,98	12,56 ± 10,04	-0,334	0,740
IL-6 T.S	8,08 ± 4,51	17,73 ± 9,82	-4,890	0,000**
IL-10 T.Ö	7,65 ± 7,30	9,62 ± 6,84	-1,078	0,285
IL-10 T.S	10,29 ± 7,04	9,68 ± 9,04	0,293	0,770
Kortizol T.Ö	1,08 ± 0,07	1,11 ± 0,05	-1,856	0,068
Kortizol T.S	1,08 ± 0,07	1,14 ± 0,05	-3,929	0,000**
Cg A T.Ö	2,20 ± 0,31	2,33 ± 0,32	-1,578	0,120
Cg A T.S	1,98 ± 0,48	2,11 ± 0,34	-1,201	0,235
SCD T.Ö	2,25 ± 0,37	2,43 ± 0,44	-1,710	0,093
SCD T.S	1,60 ± 0,26	1,82 ± 0,39	-2,535	0,014*
Pİ T.Ö	2,02 ± 0,75	1,72 ± 0,75	1,502	0,139
Pİ T.S	0,41 ± 0,61	1,25 ± 0,87	-4,299	0,000**
Gİ T.Ö	1,58 ± 0,72	1,80 ± 0,69	-1,212	0,230
Gİ T.S	0,34 ± 0,44	,95 ± 0,55	-4,734	0,000**
ASÖ-10	18,37 ± 5,24	15,90 ± 5,72	1,742	0,087
Yaş	27,93 ± 6,61	28,93 ± 4,04	-0,707	0,483
VKİ	24,67 ± 4,19	27,24 ± 4,03	-2,428	0,018*

* p<0,05 **p<0,01

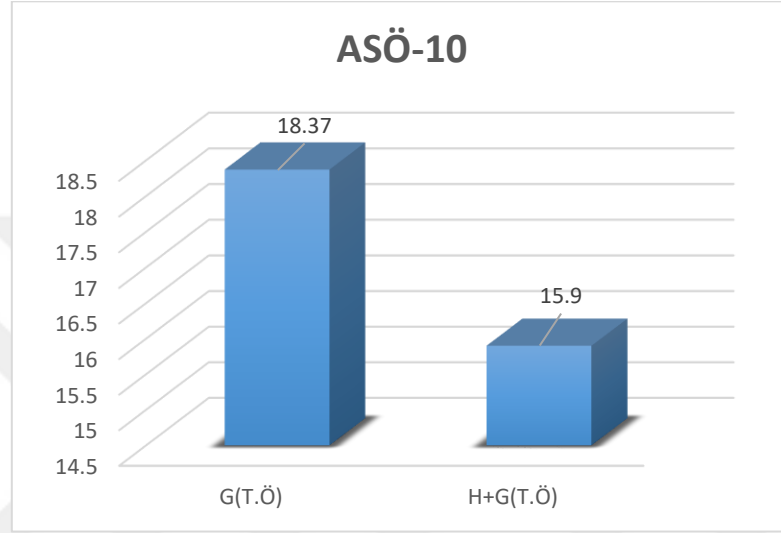
Tablo 3. 2. Demografik Verilerin Gruplara Göre Dağılımı, Ortalama ve Standart Sapmaları

		Hamilelik				χ^2	p
		H(-)		H(+)			
		N	% N	N	% N		
Eğitim Durumu	İlkokul	5	%16,7	8	%26,7	2,44	0,485
	Ortaokul	3	%10,0	2	%6,7	7	
	Lise	5	%16,7	8	%26,7		
	Üniversite	1	%56,7	1	%40,0		
		7		2			
Sosyoekonomik Durum	1500 TL altı	8	%26,7	5	%16,7	0,97	0,614
	1500-2999 TL	7	%23,3	9	%30,0	5	
	3000 TL ve üzeri	1	%50,0	1	%53,3		
		5		6			
Fırçalama sıklığı	Günde 1 kez	1	%46,7	1	%53,3	0,26	0,874
		4		6		9	
	Günde 2 kez	9	%30,0	8	%26,7		
	Diğerleri	7	%23,3	6	%20,0		
		2					
Vücut Kütle İndeksi	Az kilolu	2	%6,7	0	%0,0	3,57	0,312
	Normal	1	%40,0	9	%30,0	1	
		2					
	Fazla kilo	1	%43,3	1	%50,0		
		3		5			
	Obez	3	%10,0	6	%20,0		
Çekirdek / Kalabalık aile ile yaşam	Çekirdek aile	2	%90,0	2	%83,3	0,57	0,448
		7		5		7	
	Kalabalık aile	3	%10,0	5	%16,7		

* $p < 0,05$

Grup 1'e dâhil edilen (hamile olmayan gingivitisli kadın hasta) hastaların yaş ortalaması $27,93 \pm 6,61$, grup 2'ye dâhil edilen (hamile olan gingivitisli kadın hasta) hastaların yaş ortalaması $28,93 \pm 4,04$ bulunmuştur. Hamile olan ve olmayan gingivitisli bireylerin bulunduğu gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Grup 1'deki bireylerin yaş aralığı 18-42, grup 2'deki hastaların yaş aralığı 20-38 olarak tespit edilmiştir.

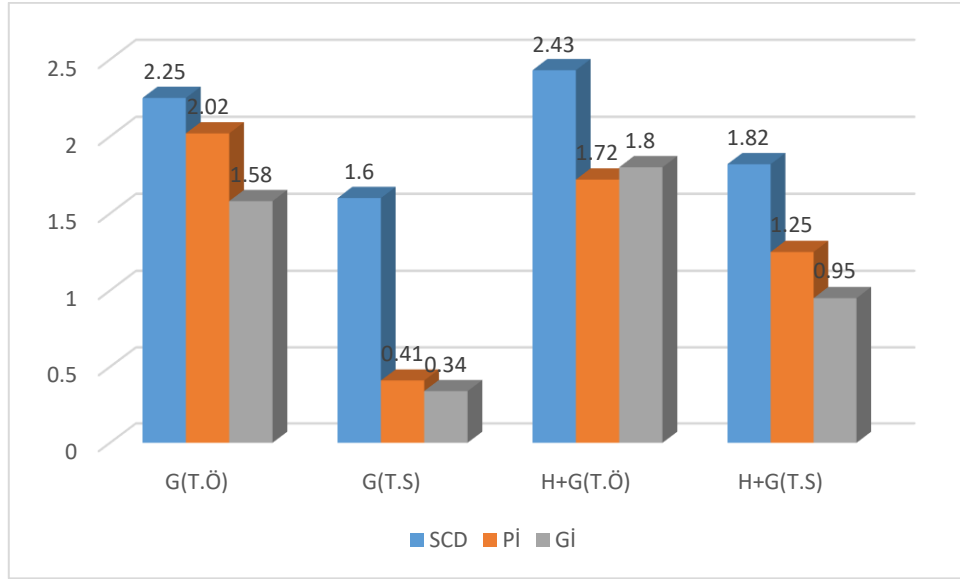
Hamile olan ve olmayan gingivitisli bireylerin bulunduğu gruplar arasında eğitim durumu, sosyoekonomik durum, fırçalama sıklığı ve stresi etkilediği düşünülen çekirdek aile/ kalabalık aile ile yaşam verileri açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



< 9 Olması Düşük Stres Düzeyi, 9-16 Arası Orta Derecede Stres Düzeyi, 16< Olması Yüksek Stres Düzeyini gösterir.

Şekil 3. 1. Algılanabilen Stres Ölçeği-10 Ölçümleri

Algılanabilen stres ölçeği sonuçları değerlendirildiğinde; Grup 1'e dâhil edilen hastaların ASÖ-10 sonuçları $18,37 \pm 5,24$, grup 2'ye dâhil edilen hastaların ASÖ-10 sonuçları $15,90 \pm 5,72$ bulunmuştur, gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p>0,05$)(Şekil 3. 1).



Şekil 3. 2. Klinik Periodontal Parametrelerin Başlangıç ve Tedavi Sonrası Değerleri

Tablo 3. 3. Başlangıç ve Tedavi Sonrası Pİ Ölçümleri

Pİ	Hamilelik		p ₁
	H(-)	H(+)	
	ORT ± S.S	ORT ± S.S	
Tedavi öncesi	2,02 ± 0,75	1,72 ± 0,75	0,139
Tedavi sonrası	0,41 ± 0,61	1,25 ± 0,87	0,000**
p ₂	0,000**	0,016*	

* p<0,05 **p<0,01

Tablo 3. 4. Başlangıç ve Tedavi Sonrası Gİ Ölçümleri

Gİ	Hamilelik		p ₁
	H(-)	H(+)	
	ORT ± S.S	ORT ± S.S	
Tedavi öncesi	1,58 ± 0,72	1,80 ± 0,69	0,230
Tedavi sonrası	0,34 ± 0,44	0,95 ± 0,55	0,000*
p ₂	0,000*	0,000*	

* p<0,05 **p<0,01

Tablo 3. 5. Başlangıç ve Tedavi Sonrası SCD Ölçümleri

SCD	Hamilelik		p ₁
	H(-)	H(+)	
	ORT ± S.S	ORT ± S.S	
Tedavi öncesi	2,25 ± 0,37	2,43 ± 0,44	0,093
Tedavi sonrası	1,60 ± 0,26	1,82 ± 0,39	0,014*
p₂	0,000*	0,000*	

* p<0,05 **p<0,01

Gruplar arası başlangıç plak indeksleri, gingival indeksler ve sondalamada cep derinliği değerlendirildiğinde; gruplar (grup 1 ve grup 2) arasında istatistiksel fark görülmezken ($p>0,05$), tedavi sonrası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3. 2). Grup içi karşılaştırmalarda; tedavi sonrası tüm gruplarda başlangıç plak indeksi, gingival indeks ve sondalamada cep derinliği değerlerinin anlamlı azalma gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 3. 6. Başlangıç ve Tedavi Sonrası DOS IL- 1 β Sitokin Seviyeleri

IL-1 β	Hamilelik		p ₁
	H(-)	H(+)	
	ORT ± S.S	ORT ± S.S	
Tedavi öncesi	64,79 ± 46,11	44,94 ± 34,21	0,063
Tedavi sonrası	25,62 ± 13,08	43,79 ± 32,83	0,007**
p₂	<0,001**	0,893	

* p<0,05 **p<0,01

Dişeti oluğu sıvısındaki IL-1 β seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ölçümleri değerlendirildiğinde; başlangıçta gruplar arasında istatistiksel fark görülmezken ($p>0,05$), tedavi sonrası IL-1 β seviyeleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Tedavi sonrası grup içi karşılaştırmalarda; hamile olmayan kadın hastalarda IL-1 β seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlenirken ($p<0,05$), hamile olan kadın hastalarda IL-1 β seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 3. 7. Başlangıç ve Tedavi Sonrası DOS IL- 6 Sitokin Seviyeleri

IL-6	Hamilelik		p1
	H(-)	H(+)	
	ORT \pm S.S	ORT \pm S.S	
Tedavi öncesi	11,87 \pm 4,98	12,56 \pm 10,04	0,740
Tedavi sonrası	8,08 \pm 4,51	17,73 \pm 9,82	0,000*
p2	0,058	0,011*	

* $p<0,05$ ** $p<0,01$

Dişeti oluğu sıvısındaki IL-6 seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ölçümleri değerlendirildiğinde; başlangıçta gruplar arasında istatistiksel fark görülmezken ($p>0,05$), tedavi sonrası gruplar arası IL-6 seviyeleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Tedavi sonrası grup içi karşılaştırmalarda; hamile kadın hastalarda IL-6 seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenirken ($p<0,05$), hamile olmayan kadın hastalarda IL-6 seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 3. 8. Başlangıç ve Tedavi Sonrası DOS IL- 10 Sitokin Seviyeleri

IL-10	Hamilelik		p ₁
	H(-)	H(+)	
	ORT ± S.S	ORT ± S.S	
Tedavi öncesi	7,65 ± 7,30	9,62 ± 6,84	0,285
Tedavi sonrası	10,29 ± 7,04	9,68 ± 9,04	0,770
p₂	0,155	0,973	

* p<0,05 **p<0,01

Dişeti oluğu sıvısındaki IL-10 seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ölçümleri değerlendirildiğinde; başlangıç ve tedavi sonrası grup içi ve gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 3. 9. Başlangıç ve Tedavi Sonrası Tükürük Kortizol Seviyeleri

Kortizol	Hamilelik		p ₁
	H(-)	H(+)	
	ORT ± S.S	ORT ± S.S	
Tedavi öncesi	1,08 ± 0,07	1,11 ± 0,05	0,068
Tedavi sonrası	1,08 ± 0,07	1,14 ± 0,05	0,000*
p₂	0,974	0,037*	

* p<0,05 **p<0,01

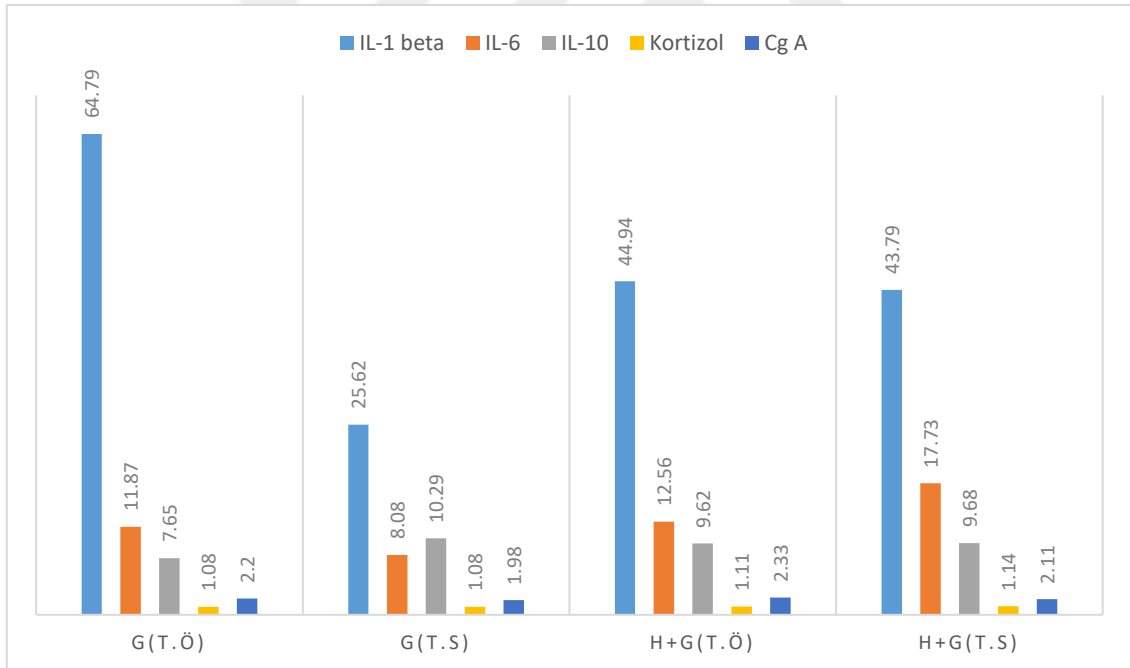
Tükürük kortizol seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ölçümleri değerlendirildiğinde; başlangıçta gruplar arasında istatistiksel fark görülmezken (p>0,05), tedavi sonrası gruplar arası tükürük kortizol seviyeleri açısından anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,05). Tedavi sonrası grup içi karşılaştırmalarda; hamile kadın hastalarda tükürük kortizol seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenirken (p<0,05), hamile olmayan kadın hastalarda tükürük kortizol seviyeleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir(p>0,05).

Tablo 3. 10. Başlangıç ve Tedavi Sonrası Tükürük Cg A Seviyeleri

Cg A	Hamilelik		p1
	H(-)	H(+)	
	ORT ± S.S	ORT ± S.S	
Tedavi öncesi	2,20 ± 0,31	2,33 ± 0,32	0,120
Tedavi sonrası	1,98 ± 0,48	2,11 ± 0,34	0,235
p2	0,011*	0,011*	

* p<0,05 **p<0,01

Tükürük kromagranin A (Cg A) seviyelerinin başlangıç ve tedavi sonrası ölçümleri değerlendirildiğinde; başlangıç ve tedavi sonrası gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), grup içi karşılaştırmalarda da tüm gruplarda tükürük Cg A seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).



Şekil 3.3. Başlangıç ve Tedavi Sonrası Biyokimyasal Parametreler

Tablo 3. 11. Hamile Olmayan Bireylerde Nicel Değişkenlerin Korelasyonu

		IL-1β	IL-6	IL-10	Kortizol	Cg A	SCD	Pİ	Gİ	ASÖ	Yaş	VKİ
IL-1β	r	1	-0,178	-0,181	0,276	0,207	-0,091	-0,179	0,007	0,115	-0,009	-0,119
	p		0,348	0,339	0,140	0,272	0,633	0,343	0,972	0,546	0,964	0,532
IL-6	r	-0,178	1	0,212	-0,032	-0,343	-0,054	-0,152	0,075	-0,055	-0,203	-0,352
	p	0,348		0,260	0,868	0,064	0,777	0,423	0,695	0,774	0,282	0,057
IL-10	r	-0,181	0,212	1	-0,375*	-0,161	0,108	0,035	-0,060	0,169	-0,041	-0,213
	p	0,339	0,260		0,041	0,395	0,572	0,856	0,753	0,371	0,829	0,258
Kortizol	r	0,276	-0,032	-0,375*	1	-0,132	0,020	0,308	0,285	-0,308	-0,208	-0,262
	p	0,140	0,868	0,041		0,488	0,918	0,098	0,126	0,097	0,271	0,162
Cg A	r	0,207	-0,343	-0,161	-0,132	1	-0,255	-0,075	-0,079	-0,128	-0,109	0,327
	p	0,272	0,064	0,395	0,488		0,174	0,693	0,678	0,499	0,565	0,078
SCD	r	-0,091	-0,054	0,108	0,020	-0,255	1	0,366*	0,302	-0,057	0,296	0,224
	p	0,633	0,777	0,572	0,918	0,174		0,047	0,105	0,767	0,112	0,234
Pİ	r	-0,179	-0,152	0,035	0,308	-0,075	0,366*	1	0,585*	-0,151	0,124	-0,019
	p	0,343	0,423	0,856	0,098	0,693	0,047		0,001	0,427	0,515	0,920
Gİ	r	0,007	0,075	-0,060	0,285	-0,079	0,302	0,585*	1	-0,274	-0,277	0,039
	p	0,972	0,695	0,753	0,126	0,678	0,105	0,001		0,143	0,138	0,836
ASÖ	r	0,115	-0,055	0,169	-0,308	-0,128	-0,057	-0,151	-0,274	1	0,358	0,116
	p	0,546	0,774	0,371	0,097	0,499	0,767	0,427	0,143		0,052	0,542
Yaş	r	-0,009	-0,203	-0,041	-0,208	-0,109	0,296	0,124	-0,277	0,358	1	0,436*
	p	0,964	0,282	0,829	0,271	0,565	0,112	0,515	0,138	0,052		0,016
VKİ	r	-0,119	-0,352	-0,213	-0,262	0,327	0,224	-0,019	0,039	0,116	0,436*	1
	p	0,532	0,057	0,258	0,162	0,078	0,234	0,920	0,836	0,542	0,016	

* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir.

Klinik parametrelerin, demografik verilerin ve biyokimyasal ölçümlerin korelasyon değerlendirmesi sonuçlarına göre hamile olmayan bireylerde;
 SCD ile Pİ arasında pozitif zayıf korelasyon,
 Pİ ile Gİ arasında pozitif orta düzeyde korelasyon,
 Yaş ile VKİ arasında pozitif orta düzeyde korelasyon,
 IL-10 ile tükürük kortizol seviyeleri arasında negatif zayıf korelasyon gözlenmiştir.

Tablo 3. 12. Hamile Olan Bireylerde Nicel Değişkenlerin Korelasyonu

H(+)		IL-1 β	IL-6	IL-10	Kortizol	Cg A	SCD	Pi	Gi	ASÖ	Yaş	VKi
IL-1 β	r	1	-0,007	-0,118	-0,110	-0,358	-0,341	-0,094	-0,010	0,201	-0,149	0,042
	p		0,970	0,536	0,564	0,052	0,065	0,620	0,959	0,287	0,433	0,825
IL-6	r	-0,007	1	0,357	0,085	-0,499**	-0,193	-0,078	-0,042	-0,190	-0,142	0,207
	p	0,970		0,053	0,657	0,005	0,306	0,684	0,826	0,315	0,453	0,273
IL-10	r	-0,118	0,357	1	-0,140	-0,174	-0,080	0,023	0,285	-0,209	-0,077	-0,034
	p	0,536	0,053		0,461	0,358	0,676	0,906	0,127	0,268	0,685	0,860
Kortizol	r	-0,110	0,085	-0,140	1	0,083	0,155	0,151	-0,055	0,104	-0,200	-0,095
	p	0,564	0,657	0,461		0,664	0,414	0,427	0,771	0,586	0,290	0,619
Cg A	r	-0,358	-0,499**	-0,174	0,083	1	0,263	0,044	-0,183	0,087	0,437*	-0,150
	p	0,052	0,005	0,358	0,664		0,161	0,819	0,334	0,647	0,016	0,430
SCD	r	-0,341	-0,193	-0,080	0,155	0,263	1	-0,017	0,382*	0,034	-0,116	-0,276
	p	0,065	0,306	0,676	0,414	0,161		0,928	0,037	0,859	0,541	0,140
Pi	r	-0,094	-0,078	0,023	0,151	0,044	-0,017	1	0,294	-0,133	-0,131	-0,073
	p	0,620	0,684	0,906	0,427	0,819	0,928		0,115	0,485	0,491	0,701
Gi	r	-0,010	-0,042	0,285	-0,055	-0,183	0,382*	0,294	1	-0,054	-0,188	0,039
	p	0,959	0,826	0,127	0,771	0,334	0,037	0,115		0,777	0,321	0,840
ASÖ	r	0,201	-0,190	-0,209	0,104	0,087	0,034	-0,133	-0,054	1	0,142	-0,196
	p	0,287	0,315	0,268	0,586	0,647	0,859	0,485	0,777		0,456	0,300
Yaş	r	-0,149	-0,142	-0,077	-0,200	0,437*	-0,116	-0,131	-0,188	0,142	1	0,456*
	p	0,433	0,453	0,685	0,290	0,016	0,541	0,491	0,321	0,456		0,011
VKİ	r	0,042	0,207	-0,034	-0,095	-0,150	-0,276	-0,073	0,039	-0,196	0,456*	1
	p	0,825	0,273	0,860	0,619	0,430	0,140	0,701	0,840	0,300	0,011	

** p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir.

Klinik parametrelerin, demografik verilerin ve biyokimyasal ölçümlerin korelasyon değerlendirmesi sonuçlarına göre hamile bireylerde;

SCD ile Gi arasında pozitif zayıf korelasyon,

Yaş ile Cg A ve VKİ arasında pozitif orta düzeyde korelasyon,

Cg A ile IL-6 arasında negatif orta düzeyde korelasyon gözlenmiştir.

4. TARTIŞMA

Hamilelik gingiviti dental plak tarafından başlatılan ve endojen sex steroidleri tarafından şiddetlenen gingival enflamasyon olarak tanımlanır ve hamile kadınların %36-100'ünü etkileyen yaygın bir hastalıktır (Löe & Silness, 1963; Mariotti, 1999). Hamilelik gingiviti olan kadınlarda DOS üretiminde, sondalamada kanamada ve bakteriyemi riskinde artış gözlenir (Markou, Boura, Tsalikis, Deligianidis, & Konstantinidis, 2011; Offenbacher ve ark., 1998). Hamilelik sürecindeki değişiklikler sadece immün sistemle sınırlı kalmaz, psikolojik durumdaki değişiklikler de bu döneme eşlik eder. Sosyoekonomik düzeyi ve eğitim seviyesi düşük veya işsizlik oranlarının yüksek olduğu ortamlarda yaşayan anne adaylarının maruz kaldığı olumsuz koşullar, stresli bir hamilelik sürecine sebep olurlar (Çorumlu & Ulupınar, 2016). Bununla birlikte bu süreçte yaşanan hormonal dalgalanmalar da stres ve anksiyeteye neden olabilmektedir (Huizink, 2001; Van den Berg, 1992). Hamilelik döneminde stres düzeyindeki bu artış da periodontal durumu etkileyebilir (Christian, Franco, Glaser, & Iams, 2009; Coussons-Read, Okun, & Nettles, 2007; Mengel, Bacher, & Flores-de-Jacoby, 2002).

Bu çalışmada 30 gingivitisli hamile kadın ve 30 gingivitisli hamile olmayan kadın olmak üzere 60 kadın hastadan, tedavi öncesi ve tedavi sonrası tükürük ve dişeti oluğu sıvısı örnekleri alınarak,

1. Stresin hamilelik döneminde klinik periodontal parametreleri (cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, plak indeksi (Pİ), gingival indeksi (Gİ), sondalamada kanama) ve dişeti oluğu sıvısındaki IL-1 β , IL-6 ve IL-10 seviyeleri ile tükürük kortizol ve kromagranin A (Cg A) seviyeleri üzerine etkisinin,

2. Hamilelik döneminde cerrahi olmayan periodontal tedavinin, tükürükteki stres biyobelirteçleri ile dişeti oluşu sıvısındaki sitokin seviyeleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Birçok çalışma, hamilelik sürecinde gingivitisin şiddet ve prevalansının arttığını rapor etmiştir (Hugoson, 1971; Kornman & Loesche, 1980; Loe & Silness, 1963; Mariotti, 1994; Mealey & Moritz, 2003). Enflamasyon bulgularındaki bu artışın plak birikimi miktarından bağımsız olduğu savunulmuştur (Cohen, Friedman, Shapiro, & Kyle, 1969; Loe ve ark., 1965). Figuero ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada plağın etkin uzaklaştırılmasıyla hamilelik gingiviti şiddetinin azaldığını, düşük Pİ'nin hamilelik sürecinde korunmasına rağmen, 2. trimesterde Gİ ve sondalamada kanama seviyelerinin arttığını ve doğuma kadar yükselmeye devam ettiğini göstermişlerdir (Figuero ve ark., 2010). Yalçın ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise, 61 hamile kadının periodontal durumları 1, 2 ve 3. trimesterde incelenmiş, tüm hastalara oral hijyen talimatları verilmesine rağmen hamilelik sürecinde Pİ, Gİ ve cep derinliği skorlarında artış olduğu belirtilmiştir (Yalçın ve ark., 2002). Sonuçlar periodontal durum üzerinde hamileliğin olası negatif etkisi olduğu yönündedir. Hamilelik döneminde yapılan cerrahi olmayan tedavinin periodontal parametrelerde anlamlı bir azalma sağladığı Kaur ve arkadaşları tarafından da belirtilmiştir (Kaur ve ark., 2014).

Çalışmamızda mevcut periodontal hastalık derecesinin belirlenmesi ve gingivitis teşhisinin konulması amacıyla Pİ, Gİ, SCD ölçümleri yapılmıştır. Tüm gruplarda başlangıç klinik periodontal parametreler Pİ, Gİ ve SCD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Periodontal tedavi sonrası incelemelerde periodontal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da Kaur ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hamile olan

grupta periodontal tedavi sonrası tüm parametrelerde düşüş gözlenmiştir. İlâveten sunulan bu çalışmada hamile olan grup ile hamile olmayan grup verileri karşılaştırılınca, periodontal parametreler hamile olan grupta, olmayana göre anlamlı şekilde daha az azalmıştır. Bu sonuç, periodontal tedaviye rağmen hamileliğin periodontal duruma negatif etkisini bulan diğer çalışmalar ile de uyumludur (Fiorini ve ark., 2013; Offenbacher ve ark., 2006).

Hamilelikte periodontal enflamasyonun klinik bulgularındaki artış DOS'ta enflamatuvar mediyatör düzeylerindeki moleküler değişikliklerle uyumludur. Bazı çalışmalarda hamilelik döneminde gingival enflamasyondaki artış ile DOS IL-1 β seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmamıştır (Deinzer, Weik, Kolb-Bachofen, & Herforth, 2007; Figuero ve ark., 2010; Gonzales ve ark., 2001; Yücel, Berker, Gariboğlu, & Otlu, 2008). Ancak bu fikri desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (Heasman, Collins, & Offenbacher, 1993; Johnson, Reinhardt, Payne, Dyer, & Patil, 1997; Kinane, Winstanley, Adonogianaki, & Moughal, 1992).

Fiorini ve arkadaşları 60 hamile kadın hasta ile yaptıkları çalışmada serum ve DOS sitokin seviyelerinin periodontal tedaviyle değişip değişmediğini incelemişlerdir. Periodontal tedavi sonrası serum sitokin seviyelerinde ve DOS IL-6, IL-10, IL12, p70 ve TNF- α sitokin seviyelerinde bir değişim görülmezken, DOS IL-1 β ve IL-8 seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Fiorini ve ark., 2013). D'Aiuto ve arkadaşları ise çalışmalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviyle serum IL-6 seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir (D'Aiuto ve ark., 2004). Kaur ve arkadaşları hamile kadınlarda yaptıkları çalışmalarında tedavi sonrası başlangıca kıyasla periodontal klinik parametrelere paralel olarak DOS IL-1 β , IL-6 seviyelerinin azaldığını ancak serum sitokin seviyelerinde değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (Kaur ve ark., 2014).

Michalowicz ve arkadaşları periodontitis teşhisi konulan hamile kadınlarda cerrahi olmayan periodontal tedaviyle serum enflamatuvar belirteçlerinden olan IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF-a seviyelerinin değişmediğini bildirmişlerdir (Michalowicz ve ark., 2009). Bizim çalışmamızda hamile olmayan bireylerde DOS IL-1 β seviyelerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken, hamile olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Hamile olmayan bireylerde tedavi sonrası IL-1 β seviyelerinin azalması bu bireylerde görülen periodontal iyileşmeye paraleldir. Hamile olan bireylerde tedavi sonrası hamile olmayan bireylere kıyasla daha yüksek IL-1 β seviyesinin görülmesinin nedeni ise hamile olmayanlara kıyasla hamilelerde tedavi sonrası daha az periodontal iyileşme görülmesi olabilir (Boronat-Catalá, Catalá-Pizarro, & Sebastián, 2014).

Hamile olmayan bireylerde başlangıçta daha az konsantrasyonlarda IL-10 seviyesi gözlenirken, tedavi sonrası bu sitokin seviyesinde daha fazla bir artış olduğu gözlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak bakıldığında iki grupta da tedavi sonrası DOS IL-10 sitokin seviyelerinde istatistiksel fark gözlenmemiştir. Bu bulgular Fiorini ve arkadaşlarının çalışmalarının bulgularıyla uyumludur.

Gruplar arası sitokin seviyelerine baktığımızda ise tedavi sonrası hamile olan bireylerdeki DOS IL-1 β ve IL-6 sitokin seviyelerinin hamile olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte DOS IL-10 seviyelerinin hamile olmayan bireylere kıyasla daha düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği gözlenmiştir.

Sitokin seviyelerinin gruplar arasındaki bu farklılıklarının, hamilelik döneminde gözlenen hormonal ve fiziksel değişiklikler sonucu artan stres seviyeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çünkü stres; içki, sağlıksız diyet ve oral hijyenin ihmali

gibi davranış değişiklikleri nedeniyle periodontal sağlık üzerinde dolaylı bir etkiye neden olarak, azalmış konak yanıtına ve şiddetli periodontal hastalık riskinin artışına neden olabilir. Ayrıca immün sistem fonksiyonunu azaltarak, kronik enflamasyona neden olarak lenfosit, makrofaj ve monosit fonksiyonunun inhibisyonuyla immün yanıtı azaltarak, enfeksiyona karşı bireysel duyarlılığı arttırabilir (Genco, Ho, Grossi, Dunford, & Tedesco, 1999; Halawany, Abraham, Jacob, Al Amri, & Patil, 2015; LeResche & Dworkin, 2002). Literatürde, enflamasyon durumunda artan IL-1 β ve IL-6 sitokin seviyelerinin stresle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Deinzer ve ark., 2000; Johannsen, Rydmark, Soder, & Asberg, 2007). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası hamile olan bireylerde daha yüksek seviyelerde gözlenen sitokin seviyeleri, bu sitokinlerin hem pro-enflamatuvar yanıtta rol alması, hem de stresle seviyelerinin artması nedeniyle olabilir.

Literatürde pek çok çalışmada stres ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi açıklamak için kortizol seviyeleri incelenmiştir (Goyal, Jajoo, Nagappa, & Rao, 2011; Ishisaka ve ark., 2008; Johannsen, Rylander, Söder, & Marie, 2006; Refulio ve ark., 2013). Hilgert ve arkadaşları tarafından 50 yaş üstü bir popülasyonda stres semptomları skorlarının, kortizol seviyeleriyle ve kronik periodontitisin şiddetiyle ilişkisi değerlendirilmiştir. Sonuçlar periodontitis şiddeti, yaygınlığı ve kortizol seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (Hilgert ve ark., 2006). Diğer bir çalışma da DOS'taki kortizol konsantrasyonunun insanda yüksek depresyon semptomlarıyla ilişkili olduğunu doğrulamıştır (Johannsen ve ark., 2006). Rosania ve arkadaşları tarafından rapor edilen kesitsel bir pilot çalışmada psikolojik faktörler, periodontal hastalık belirteçleri, psikonöroimmünolojik değişkenler ve davranış arasındaki ilişki araştırılmıştır (Rosania, Low, McCormick, & Rosania, 2009). Depresyon, stres ve tükürük kortizolünün dental hijyenden bağımsız olarak, periodontal

hastalık değişkenleriyle ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Benzer bir çalışmada da serum kortizol konsantrasyonunun cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ve sondalamada kanama gibi klinik periodontal parametrelerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Davies, Smith, & Porter, 1985). Bizim alışmamızda başlangıçtaki tükürük kortizol seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Tedavi sonrası değerlendirmede ise hamile olmayan grupta tükürük kortizol seviyelerinde bir değişim gözlenmezken, hamile olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Bu bulgular literatürdeki araştırmalarla çelişmektedir. Çünkü kortizol seviyelerindeki bu değişiklikler klinik periodontal parametrelerde görülen azalmadan bağımsızdır. Hamile olan bireylerde hamile olmayan bireylere kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek kortizol seviyeleri gözlenmesinin nedeni hamileliğin ilerleyen dönemlerinde anne adayının doğum korkusu ve bebeğinin sağlığından duyduğu endişe, duygu durumundaki değişiklikler ve bu değişiklikler nedeniyle stres seviyesinde görülen artış olabilir.

Cg nöroendokrin hücrelerinin klinik bir belirtecidir ve sempatoadrenal aktivitenin önemli bir göstergesidir (Nobels ve ark., 1997). Literatürde tükürükteki stresle ilişkili peptitlerden olan Cg A'nın periodontal hastalık ile de ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Haririan ve ark., 2012; Reshma ve ark., 2013). Haririan ve arkadaşları farklı periodontal hastalığa sahip bireylerde tükürük kortizol, Cg A ve alfa amilaz (AA) seviyelerini incelediklerinde, agresif periodontitis hastalarında tükürük Cg A ve kortizol seviyelerinin kronik periodontitis ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Cg A ve AA'nın pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokin üretimini modifiye ederek hastalık aktivitesini etkilediği sonucuna varılmıştır (Haririan ve ark., 2012). Parekh ve Putney ise stresin adrenal medulladan Cg A ve Cg A türevlerinin salınımıyla PMN

sekresyonunu uyardığını rapor etmişlerdir (Parekh & Putney, 2005). Periodontal hastalık ve Cg A, α -amilaz, kortizol ve β -endorfin benzeri tükürük stres belirteçleri Rai ve arkadaşları tarafından araştırılmış, stres psikolojik ve davranışsal mekanizma aracılığıyla periodontal hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Rai ve ark., 2011). Diğer çalışmaların aksine Forte ve arkadaşları, periodontal hastalıkta tükürük peptidleri üzerinde psikososyal stresin etkisi olmadığını savunmuşlardır (De Brito Penna Forte ve ark., 2010). Çalışmamızda başlangıç ve tedavi sonrası gruplar arası değerlendirmede; tükürük Cg A seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemesine rağmen ölçülen Cg A değerleri hamile olan bireylerde daha yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Bu sonuç hamile bireylerin daha stresli olduğunu göstermektedir. Grup içi değerlendirmede, her iki grupta da anlamlı bir azalma olduğunun gözlenmesi, periodontal iyileşme ile Cg A seviyelerinin paralel bir azalma gösterdiğini söyler. Stres belirteçlerinden olan kortizolün, tedavi sonrası seviyesi artış gösterirken, diğer stres belirteci olan Cg A'nın tedavi sonrası seviyesi azalma göstermektedir. Cg A'nın akut stres belirteci olması, hastaların tedavi sonrası akut strese neden olabilecek herhangi bir durumla karşılaşmamış olması ve her iki grupta da periodontal parametrelerde anlamlı bir iyileşme gözlenmesi bu farklılığın sebebi olabilir (Helle ve ark., 2007; Zakowski & Bruns, 1985).

Johannsen ve arkadaşları tarafından periodontal durumun DOS ve tükürükteki kortizol ve enflamatuvar belirteçlerle ilişkisi araştırılmıştır. Sonuçlar depresyon nedeniyle uzun süreli izne ayrılan kadınlarda sağlıklı kontrollere göre daha şiddetli periodontitis varlığını ve daha yüksek DOS IL-6 konsantrasyonunun olduğunu göstermiştir (Johannsen ve ark., 2006). Benzer bir çalışmada stresli koşullar altındaki periodontitisten muzdarip hastalarda DOS'taki IL-6 ve IL-1 β seviyesi artmıştır, bununla birlikte periodontitisin agresif formu olan hastalarda serumdaki IL-6 ve IL-1 β

seviyelerinde de artış görülmüştür (Giannopoulou, Kamma, & Mombelli, 2003; Johannsen ve ark., 2007; Kamma, Giannopoulou, Vasdekis, & Mombelli, 2004). Bunun aksine diğer çalışmalar periodontitis hastalığının agresif formlarında periferel kandaki kortizol ve IL-6 ve IL-1 β arasında herhangi bir ilişki olmadığını savunmuşlardır (Mengel ve ark., 2002). Bakri ve arkadaşları klinik ve biyolojik belirteçleri kullanarak periodontal tedavi sonuçlarına stresin etkisi üzerine bir longitudinal çalışma yapmışlar ve psikososyal stres altındaki hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takiben olumsuz tedavi sonuçları gösterdiğini gözlemlemişlerdir (Bakri, Douglas, & Rawlinson, 2013). Bizim çalışmamızda cerrahi olmayan periodontal tedaviyle gingivitisli hamile olmayan hastalarda DOS IL-1 β ve Cg A seviyelerinde azalma olduğu, IL-6, IL-10 ve tükürük kortizol seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir. Aynı zamanda DOS IL-10 seviyeleriyle tükürük kortizol seviyelerinin negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bu durum stresin bireylerde periodontal enflamasyon şiddetini arttırdığını gösteren çalışmaların bulgularıyla uyumludur.

Matvienko-Sikar ve arkadaşları hamile hastalara haftada 4 kez olmak üzere 3 hafta boyunca online görüşmelerle hastalara psikolojik görüşmeler yaptıkları çalışmalarında görüşme alan grupta prenatal stresin önemli ölçüde azaldığını, sabah ve akşam yapılan kortizol ölçümlerinde de kortizol seviyesinin önemli ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir (Matvienko-Sikar & Dockray, 2016). Tsubouchi ve arkadaşları da hamilelik döneminde kahve alımının tükürük kortizol konsantrasyonunu azaltırken, Cg A konsantrasyonlarını değiştirmedeğini göstermişlerdir (Tsubouchi ve ark., 2006). Hamilelikle stres ilişkisini inceleyen diğer bir çalışmada, ikinci trimesterin başlarında tükürük kortizol seviyelerinin arttığını ve 2-3. trimester dönemlerinde bu artışın devam ederek bu dönemde stresle ilişkili hamilelik komplikasyonlarına hassasiyetin arttığını

belirtmişlerdir (Nierop ve ark., 2006). Christian ve arkadaşları tarafından 60 hamile kadınla yaptıkları çalışmada psikososyal faktörler ve serum pro-enflamatuvar sitokin seviyelerini incelemişler, yüksek depresyon semptomlarına sahip hastalarda dolaşımdaki IL-6 ve TNF- α seviyelerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Christian ve ark., 2009) Diğer çalışmaların aksine Cousson-Read ve arkadaşları çalışmalarında, hamileliğin 1. ve 3. trimesterında artan stresin azalmış IL-10 seviyesi ve artmış IL-6 seviyesiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Coussons-Read ve ark., 2007).

Hamilelik dönemindeki stres yanıtı hamile olmayan bireylerden farklı olduğu literatürde belirtilmiş olup, tükürük stres belirteçlerinin değişiklikleriyle ilgili çok az detaylı bilgi olması nedeniyle çalışmamızda hamile olan ve olmayan bireylerde DOS IL-1 β , IL-6, IL-10 ile tükürük kortizol ve Cg A seviyeleri incelenmiştir. Hamile olan gingivitisli kadın hastalarda IL-6 ve kortizol seviyelerinde başlangıca kıyasla tedavi sonrası anlamlı artış olduğu, IL-1 β ve IL-10 seviyelerinin değişmediği, aynı zamanda tükürük Cg A seviyelerinde de anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca Cg A değerleri ile IL-6 seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda hamile olmayan grupta tedavi sonrası IL-1 β ve Cg A seviyelerinde önemli ölçüde azalma görülürken, IL-6, IL-10 ve kortizol seviyelerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Tüm bu değişikliklere periodontal parametrelerdeki azalma da eşlik etmiştir.

Hamile olan ve olmayan bireyler kıyaslanınca başlangıç IL-1 β , IL-6, IL-10, kortizol ve Cg A seviyeleri benzer bulunmuştur. Tedavi sonrası ise hamile olan grupta daha yüksek Pİ, Gİ, SCD ile IL-1 β , IL-6 ve kortizol seviyeleri görülürken, IL-10 ve Cg A değerleri arasında gruplar arası farklılık bulunmamıştır. Bu bulgular literatürü

destekler ve hamilelikte görülen stres seviyesi artışının periodontal iyileşmeyi olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen hamile kadınların ortalama yaş aralığı $28,93 \pm 4,04$ ve hamile olmayan kadınların yaş ortalaması $27,93 \pm 6,61$ olarak kaydedilmiştir ve iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı zamanda diş fırçalama sıklığı, arayüz temizlik aracı kullanımı ve diş hekimine en son muayene olma zamanı gruplar arası benzer bulunmuştur. Test ve kontrol grubunu seçerken benzer demografik özelliklere sahip bireyleri çalışmaya dahil etmemiz iki grup arasında sağlıklı karşılaştırma yapmamızı sağlamıştır.

Hamile kadınların eğitim ve kariyer düzeylerinin düşmesi ile periodontal bakımın azaldığını ve periodontal durumun kötüleştiğini bildiren çalışmalar vardır (Machuca, Khoshfeiz, Lacalle, Machuca, & Bullón, 1999; Yalcin ve ark., 2002). Bizim çalışmamızda gruplar benzer eğitim ve sosyoekonomik duruma sahipti ancak hamile bireyler daha stresli olduğu için tedavi sonrası daha yüksek Pİ ve Gİ skorları tespit edilmiştir.

Tüm bu bilgiler ışığında daha geniş hasta gruplarında, aynı bayanların hamilelik öncesi, hamilelik periyodu ve hamilelik sonrası olmak üzere uzun dönem takiplerinin yapılacağı, bu belirteçlerin dişeti oluğu sıvısı ve tükürükte de incelendiği, periodontal hastalıkların diğer biyokimyasal belirteçlerinin de dahil edileceği ilave çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızın bulguları aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

Araştırmamızda her grupta 30 olmak üzere toplamda 60 hasta vardır. Her hastadan başlangıç ve cerrahi olmayan tedavi sonrası olmak üzere 3 dişeti oluğu sıvısı ve 2 tükürük örneği alınmıştır. DOS IL-1 β , IL-6 ve IL-10 sitokin seviyeleri ve tükürük kortizol ve Cg A seviyeleri ELISA yöntemiyle değerlendirilmiştir.

- Hamile olan ve olmayan gingivitisli kadın hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda başlangıç değerleri ile kıyaslandığında,

1- Klinik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir.

2- DOS IL-1 β , IL-6 ve tükürük kortizol seviyeleri arasında anlamlı farklılık olduğu, DOS IL-10 ve tükürük Cg A seviyelerinin benzer olduğu gözlenmiştir.

- Cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra hamile olmayan gingivitisli kadın hastalarda,

1- DOS IL-1 β seviyelerinde başlangıca göre anlamlı azalma olduğu, DOS IL-6 ve IL-10 seviyelerinde başlangıca göre anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

2- Tükürük kortizol seviyelerinin değişmediği, tükürük Cg A seviyelerinde başlangıca göre anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir.

- Cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra hamile olan gingivitisli kadın hastalarda,

1- DOS IL-6 seviyelerinde başlangıca göre anlamlı bir artış olduğu, DOS IL-1 β ve IL-10 seviyelerinde başlangıca göre anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

2- Tükürük kortizol seviyelerinde başlangıca göre anlamlı bir artış olduğu, tükürük Cg A seviyelerinde başlangıca göre anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular ışığında, cerrahi olmayan periodontal tedavinin gingivitisli kadın hastalarda klinik periodontal parametrelerde ve stres belirteçlerinde azalma sağladığı, ancak hamilelik döneminde görülen artan stres durumunun enflamatuvar mediyatörlerinin salınımını artırdığı ve periodontal iyileşmeyi olumsuz etkilediği sonucuna varılabilir.



KAYNAKLAR

- Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*, 25(4), 229-235.
- Alexander, M. B. D., P. D. . (1994). The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. *Current Opinion in Periodontology* 39–53.
- Anteby, E., Greenfield, C., Natanson-Yaron, S., Goldman-Wohl, D., Hamani, Y., Khudyak, V., . . . Yagel, S. (2004). Vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor and fibroblast growth factor-4 and-10 stimulate trophoblast plasminogen activator system and metalloproteinase-9. *Molecular human reproduction*, 10(4), 229-235.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1-6.
- Backé, E.-M., Seidler, A., Latza, U., Rossnagel, K., & Schumann, B. (2012). The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *International archives of occupational and environmental health*, 85(1), 67-79.
- Bakri, I., Douglas, C. W. I., & Rawlinson, A. (2013). The effects of stress on periodontal treatment: a longitudinal investigation using clinical and biological markers. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(10), 955-961.
- Bartold, P. M., & Haynes, D. R. (1991). Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*, 26(4), 339-345.
- Beagrie, G. (1966). Observations on cell biology of gingival tissues of mice. *British dental journal*, 121(9), 417.

- Beck, C. T. (2001). Predictors of postpartum depression: an update. *Nursing research*, *50*(5), 275-285.
- Ben-Eliyahu, S., Shakhar, G., Page, G. G., Stefanski, V., & Shakhar, K. (2000). Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and β -adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation*, *8*(3), 154-164.
- Besedovsky, H. O., & Rey, A. D. (1996). Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*, *17*(1), 64-102.
- Bethea, J. R., Yip, C. I., Sparacio, S. M., Gillespie, G. Y., & Benveniste, E. N. (1992). Interleukin-1 β induction of tumor necrosis factor-alpha gene expression in human astrogloma cells. *Journal of Neuroimmunology*, *36*(2-3), 179-191.
- Bhili, N., & Bhönnestam, R. (1960). Immuno-electrophoretic study of tissue fluid from gingival pockets. *Acta Odontologica Scandinavica*, *18*(2), 95-100.
- Bieri, R. A., Adriaens, L., Spörri, S., Lang, N. P., & Persson, G. R. (2013). Gingival fluid cytokine expression and subgingival bacterial counts during pregnancy and postpartum: a case series. *Clinical Oral Investigations*, *17*(1), 19-28.
- Björn, A.-L., Koch, G., & Lindhe, J. (1964). Evaluation of gingival fluid measurements. *Odontologisk revy*, *16*(4), 300-307.
- Boronat-Catalá, M., Catalá-Pizarro, M., & Sebastián, J. V. B. (2014). Salivary and crevicular fluid interleukins in gingivitis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *6*(2), e175.
- Breivik, T., Thrane, P. S., Murison, R., & Gjermo, P. (1996). Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *European Journal of Oral Sciences*, *104*(4), 327-334.

- Brown, L. J., & Löe, H. (1993). Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 2(1), 57-71.
- Buduneli, N., Bıyıkoğlu, B., Sherrabeh, S., & Lappin, D. F. (2008). Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(10), 846-852.
- Buduneli, N., Özçaka, Ö., & Nalbantsoy, A. (2011). Salivary and plasma levels of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 82(6), 878-884.
- Cakmak, O., Alkan, B. A., Ozsoy, S., Sen, A., & Abdulrezzak, U. (2014). Association of gingival crevicular fluid cortisol/dehydroepiandrosterone levels with periodontal status. *Journal of Periodontology*, 85(8), e287-e294.
- Carrillo-de-Albornoz, A., Figuero, E., Herrera, D., & Bascones-Martínez, A. (2010). Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(3), 230-240.
- Cartwright, S., & Cooper, C. L. (1997). *Managing workplace stress* (Vol. 1): Sage.
- Cavaillon, J. M., Fitting, C., & Haeffner-Cavaillon, N. (1990). Recombinant C5a enhances interleukin 1 and tumor necrosis factor release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes and macrophages. *European Journal of Immunology*, 20(2), 253-257.
- Chida, Y., & Hamer, M. (2008). An association of adverse psychosocial factors with diabetes mellitus: a meta-analytic review of longitudinal cohort studies. *Diabetologia*, 51(12), 2168-2178.

- Christian, L. M., Franco, A., Glaser, R., & Iams, J. D. (2009). Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. *Brain, behavior, and immunity*, 23(6), 750-754.
- Cohen, D. W., Friedman, L., Shapiro, J., & Kyle, G. C. (1969). A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy. *Journal of Periodontology*, 40(10), 563-570.
- Cohen, D. W., Shapiro, J., Friedman, L., Kyle, G. C., & Franklin, S. (1971). A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months post-partum: Part II. *Journal of Periodontology*, 42(10), 653-657.
- Cohen, S. (1988). Perceived stress in a probability sample of the United States.
- Cohen, S. (2010). Dr. Cohen's Scales. [Http://www.Psy.Cmu.Edu/~scohen/scales.Html](http://www.Psy.Cmu.Edu/~scohen/scales.Html)
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior*, 385-396.
- Costeas, P. A., Koumouli, A., Giantsiou-Kyriakou, A., Papaloizou, A., & Koumas, L. (2004). Th2/Th3 cytokine genotypes are associated with pregnancy loss. *Human immunology*, 65(2), 135-141.
- Coussons-Read, M. E., Okun, M. L., & Nettles, C. D. (2007). Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain, behavior, and immunity*, 21(3), 343-350.
- Cullinan, M., Westerman, B., Hamlet, S., Palmer, J., Faddy, M., Seymour, G., . . . Taylor, J. (2008). Progression of periodontal disease and interleukin-10 gene polymorphism. *Journal of Periodontal Research*, 43(3), 328-333.

- Çorumlu, E. P., & Ulupınar, E. (2016). Prenatal stres maruziyetinin nörobiyolojik etkileri/neurobiological effects of prenatal stress exposure. *Osmangazi Journal of Medicine*, 38.
- D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P. M., Ready, D., & Tonetti, M. S. (2004). Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *Journal of Dental Research*, 83(2), 156-160.
- Davies, R., Smith, R., & Porter, S. (1985). Destructive forms of periodontal disease in adolescents and young adults. *British Dental Journal*, 158(12), 429-436.
- De Brito Penna Forte, L. F., Cortelli, S. C., Cortelli, J. R., Aquino, D. R., De Campos, M. V. C., Cogo, K., . . . Franco, G. C. N. (2010). Psychological stress has no association with salivary levels of β -defensin 2 and β -defensin 3. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(10), 765-769.
- Decker, M. (2003). Cytokines. <http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC419/Tutorials/citokines.html>
- Deinzer, R., Hilpert, D., Bach, K., Schawacht, M., & Herforth, A. (2001). Effects of academic stress on oral hygiene—a potential link between stress and plaque-associated disease? *Journal of Clinical Periodontology*, 28(5), 459-464.
- Deinzer, R., Kottmann, W., Förster, P., Herforth, A., Stiller-Winkler, R., & Idel, H. (2000). After-effects of stress on crevicular interleukin-1 β . *Journal of Clinical Periodontology*, 27(1), 74-77.
- Deinzer, R., Weik, U., Kolb-Bachofen, V., & Herforth, A. (2007). Comparison of experimental gingivitis with persistent gingivitis: differences in clinical

- parameters and cytokine concentrations. *Journal of Periodontal Research*, 42(4), 318-324.
- Den, R., Toda, M., Nagasawa, S., Kitamura, K., & Morimoto, K. (2007). Circadian rhythm of human salivary chromogranin A. *Biomedical Research*, 28(1), 57-60.
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological bulletin*, 130(3), 355.
- Dinarello, C. A. (1991). Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*, 77(8), 1627-1652.
- Egelberg, J. (1963). Cellular elements in gingival pocket fluid. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21(4), 283-287.
- Egelberg, J. (1966). Permeability of the dento-gingival blood vessels. *Journal of Periodontal Research*, 1(3), 180-191.
- Eickholz, P., Dolic, M., Bailer, J. & Staehle, H. J. (2005). Psychosocial factors as risk indicators of periodontitis. . *Journal of Clinical Periodontology* 32, 1134-1140.
- ElAttar, T. M. (1976). Prostaglandin E 2 in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins*, 11(2), 331-341.
- Eskin, M., Harlak, H., Demirkıran, F., & Dereboy, Ç. (2013). *Algılanan Stres Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması: Güvenirlilik ve Geçerlik Analizi*. Paper presented at the New Symposium Journal.
- Figuro, E., Carrillo-de-Albornoz, A., Herrera, D., & Bascones-Martinez, A. (2010). Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(3), 220-229.

- Fiorini, T., Susin, C., da Rocha, J. M., Weidlich, P., Vianna, P., Moreira, C. H., . . . Oppermann, R. V. (2013). Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *Journal of Periodontal Research*, 48(1), 126-133.
- Freeman, R., & Goss, S. (1993). Stress measures as predictors of periodontal disease—a preliminary communication. *Community dentistry and oral epidemiology*, 21(3), 176-177.
- Fujihashi, K., Beagley, K., Kono, Y., Aicher, W., Yamamoto, M., DiFabio, S., . . . Kiyono, H. (1993). Gingival mononuclear cells from chronic inflammatory periodontal tissues produce interleukin (IL)-5 and IL-6 but not IL-2 and IL-4. *The American journal of pathology*, 142(4), 1239.
- Gallucci, W. T., Baum, A., Laue, L., Rabin, D. S., Chrousos, G. P., Gold, P., & Kling, M. A. (1993). Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Health Psychology*, 12(5), 420.
- Gauweiler, B., Weihe, E., Hartschuh, W., & Yanaihara, N. (1988). Presence and coexistence of chromogranin A and multiple neuropeptides in Merkel cells of mammalian oral mucosa. *Neuroscience letters*, 89(2), 121-126.
- Geisinger, M. L., Geurs, N. C., Bain, J. L., Kaur, M., Vassilopoulos, P. J., Cliver, S. P., . . . Reddy, M. S. (2014). Oral health education and therapy reduces gingivitis during pregnancy. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(2), 141-148.
- Geivelis, M., Turner, D., Pederson, E., & Lamberts, B. (1993). Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *Journal of Periodontology*, 64(10), 980-983.

- Gejrot, T., Fluor, E., & Levi, L. (1967). Sympatho-adrenomedullary activity during experimentally provoked mental stress in patients with labyrinthine defects. *Acta oto-laryngologica*, 63(sup224), 260-267.
- Gemmell, E., Marshall, R. I., & Seymour, G. J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 14(1), 112-143.
- Genco, R. J. (1992). Host Responses in Periodontal Diseases: Current Concepts*. *Journal of Periodontology*, 63(4s), 338-355.
- Genco, R. J., Ho, A. W., Grossi, S. G., Dunford, R., & Tedesco, L. (1999). Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *Journal of periodontology*, 70(7), 711-723.
- Genco, R. J., Ho, A. W., Kopman, J., Grossi, S. G., Dunford, R. G., & Tedesco, L. A. (1998). Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of Periodontology*, 3(1), 288-302.
- George, L. (2005). Lack of preparedness: experiences of first-time mothers. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 30(4), 251-255.
- Giannobile, W. V. (2012). Salivary diagnostics for periodontal diseases. *The Journal of the American Dental Association*, 143, 6S-11S.
- Giannopoulou, C., Kamma, J. J., & Mombelli, A. (2003). Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(2), 145-153.
- Goldhaber, P., & Giddon, D. (1964). Present concepts concerning the etiology and treatment of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *International Dental Journal*, 14, 468-496.

- Gonzales, J., Herrmann, J., Boedeker, R., Francz, P., Biesalski, H., & Meyle, J. (2001). Concentration of interleukin-1 β and neutrophil elastase activity in gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(6), 544-549.
- Gornstein, R. A., Lapp, C. A., Bustos-Valdes, S. M., & Zamorano, P. (1999). Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *Journal of Periodontology*, 70(6), 604-609.
- Goyal, S., Jajoo, S., Nagappa, G., & Rao, G. (2011). Estimation of relationship between psychosocial stress and periodontal status using serum cortisol level: a clinico-biochemical study. *Indian Journal of Dental Research*, 22(1), 6.
- Green, J. M., Kafetsios, K., Statham, H. E., & Snowden, C. M. (2003). Factor structure, validity and reliability of the Cambridge Worry Scale in a pregnant population. *Journal of Health Psychology*, 8(6), 753-764.
- Griffiths, G. S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 31(1), 32-42.
- Groer, M., Murphy, R., Bunnell, W., Salomon, K., Van Eepoel, J., Rankin, B., . . . Bykowski, C. (2010). Salivary measures of stress and immunity in police officers engaged in simulated critical incident scenarios. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52(6), 595-602.
- Gursoy, M., Pajukanta, R., Sorsa, T., & Kononen, E. (2008). Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(7), 576-583.

- Güncü, G., Tözüm, T., & Caglayan, F. (2005). Effects of endogenous sex hormones on the periodontium—review of literature. *Australian Dental Journal*, *50*(3), 138-145.
- Gürsoy, M., Gürsoy, U. K., Sorsa, T., Pajukanta, R., & Könönen, E. (2013). High salivary estrogen and risk of developing pregnancy gingivitis. *Journal of Periodontology*, *84*(9), 1281-1289.
- Gürsoy, M., Haraldsson, G., Hyvönen, M., Sorsa, T., Pajukanta, R., & Könönen, E. (2009). Does the frequency of *Prevotella intermedia* increase during pregnancy? *Oral Microbiology and Immunology*, *24*(4), 299-303.
- Halawany, H., Abraham, N., Jacob, V., Al Amri, M., & Patil, S. (2015). Is psychological stress a possible risk factor for periodontal disease. *A systematic review. Journal of Psychiatry*, *18*(217), 2.
- Hanson, D. F., Murphy, P. A., Silicano, R., & Shin, H. S. (1983). The effect of temperature on the activation of thymocytes by interleukins I and II. *The Journal of Immunology*, *130*(1), 216-221.
- Haririan, H., Bertl, K., Laky, M., Rausch, W.-D., Böttcher, M., Matejka, M., . . . Rausch-Fan, X. (2012). Salivary and serum chromogranin A and α -amylase in periodontal health and disease. *Journal of Periodontology*, *83*(10), 1314-1321.
- Hassel, T. (1973). Periodontal probing: Interinvestigator discrepancies and correlations between probing force and recorded depth. *Helvetica Odontologica Acta Journal RG*, *17*, 38-42.
- Hasson, E. (1966). *Pregnancy gingivitis* (Vol. 58): Harefuah.

- Haytaç, M. C., & Özçelik, O. (2014). Tükürük, Kan ve Ürünleri, Dişeti Oluğu Sıvısı ve Peri-İmplant Oluğu Sıvısı: Teşhis ve Tedavideki Önemi. *Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics*, 5(1), 9-12.
- Heasman, P., Collins, J., & Offenbacher, S. (1993). Changes in crevicular fluid levels in IL-1 β , LTB $_4$, PGE $_2$, TXB $_4$ and TNF α in experimental gingivitis in humans. *Journal of Periodontal Research*, 28, 241-247.
- Helle, K., Corti, A., Metz-Boutigue, M.-H., & Tota, B. (2007). The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(22), 2863-2886.
- Heuser, I., Deuschle, M., Luppa, P., Schweiger, U., Standhardt, H., & Weber, B. (1998). Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(9), 3130-3133.
- Hilgert, J., Hugo, F., Bandeira, D., & Bozzetti, M. (2006). Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *Journal of Dental Research*, 85(4), 324-328.
- Hill III, J. A., & Choi, B. C. (2000). Immunodystrophism: evidence for a novel alloimmune hypothesis for recurrent pregnancy loss involving Th1-type immunity to trophoblast. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 18, No. 04, pp. 401-406).
- Hinrichs, J. E., & Novak, M. J. (2012). Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. *Carranza's Clinical Periodontology. 11th ed. New Delhi: Reed Elsevier India Private Limited*, 41.

- Hönig, J., Rordorf-Adam, C., Siegmund, C., Wiedemann, W., & Erard, F. (1989). Increased interleukin-1 beta (IL-1 β) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, 24(6), 362-367.
- Hsiao, C. C. (2006). Positive correlation between anxiety severity and plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in medication-free patients experiencing a major episode of depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60(6), 746-750.
- Hugoson, A. (1971). Gingivitis in pregnant women. A longitudinal clinical study. *Odontologisk Revy*, 22(1), 65.
- Huizink, A. C. (2001). Prenatal stress and its effect on infant development.
- Hung, C. H., & Chung, H. H. (2001). The effects of postpartum stress and social support on postpartum women's health status. *Journal of Advanced Nursing*, 36(5), 676-684.
- Hutton, G. (2006). The effect of maternal-newborn ill-health on households: economic vulnerability and social implications.
- Hyman, J. J., & Reid, B. C. (2004). Cigarette smoking, periodontal disease, and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Periodontology*, 75(1), 9-15.
- Ikonomidis, I., Lekakis, J. P., Nikolaou, M., Paraskevidis, I., Andreadou, I., Kaplanoglou, T., . . . Kremastinos, D. T. (2008). Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 117(20), 2662-2669.
- Ishisaka, A., Ansai, T., Soh, I., Inenaga, K., Awano, S., Yoshida, A., . . . Takehara, T. (2008). Association of cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate levels in serum with periodontal status in older Japanese adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(10), 853-861.

- Ishisaka, A., Ansai, T., Soh, I., Inenaga, K., Yoshida, A., Shigeyama, C., . . . Takata, Y. (2007a). Association of salivary levels of cortisol and dehydroepiandrosterone with periodontitis in older Japanese adults. *Journal of periodontology*, 78(9), 1767-1773.
- Ishisaka, A., Ansai, T., Soh, I., Inenaga, K., Yoshida, A., Shigeyama, C., . . . Takehara, T. (2007b). Association of salivary levels of cortisol and dehydroepiandrosterone with periodontitis in older Japanese adults. *Journal of Periodontology*, 78(9), 1767-1773.
- Jandinski, J., Stashenko, P., Feder, L., Leung, C., Peros, W., Rynar, J., & Deasy, M. (1991). Localization of Interleukin-1 β in Human Periodontal Tissue. *Journal of Periodontology*, 62(1), 36-43.
- Jelinek, D. F., & Lipsky, P. E. (1987). Enhancement of human B cell proliferation and differentiation by tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1. *The Journal of Immunology*, 139(9), 2970-2976.
- Jentsch, H., März, D., & Krüger, M. (2013). The effects of stress hormones on growth of selected periodontitis related bacteria. *Anaerobe*, 24, 49-54.
- Johannsen, A., Rydmark, I., Soder, B., & Asberg, M. (2007). Gingival inflammation, increased periodontal pocket depth and elevated interleukin-6 in gingival crevicular fluid of depressed women on long-term sick leave. *Journal of Periodontal Research*, 42(6), 546-552.
- Johannsen, A., Rylander, G., Söder, B., & Marie, Å. (2006). Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion. *Journal of Periodontology*, 77(8), 1403-1409.

- Johnson, T. C., Reinhardt, R. A., Payne, J. B., Dyer, J. K., & Patil, K. O. (1997). Experimental gingivitis in periodontitis-susceptible subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 24(9), 618-625.
- Jonsson, R., Howland, B., & Bowden, G. (1988). Relationships between periodontal health, salivary steroids, and *Bacteroides intermedius* in males, pregnant and non-pregnant women. *Journal of Dental Research*, 67(8), 1062-1069.
- Kamma, J. J., Giannopoulou, C., Vasdekis, V. G., & Mombelli, A. (2004). Cytokine profile in gingival crevicular fluid of aggressive periodontitis: influence of smoking and stress. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(10), 894-902.
- Kaur, M., Geisinger, M. L., Geurs, N. C., Griffin, R., Vassilopoulos, P. J., Vermeulen, L., . . . Reddy, M. S. (2014). Effect of intensive oral hygiene regimen during pregnancy on periodontal health, cytokine levels, and pregnancy outcomes: a pilot study. *Journal of Periodontology*, 85(12), 1684-1692.
- Kazi, A., Fatmi, Z., Hatcher, J., Niaz, U., & Aziz, A. (2009). Development of a stress scale for pregnant women in the South Asian context: the AZ Stress Scale.
- Kelemen, K., Szekeres-Bartho, J., Paldi, A., Tinneberg, H., & Torok, A. (1998). Early recognition of pregnancy by the maternal immune system. *American Journal of Reproductive Immunology*, 39(6), 351-355.
- Kemeny, M. E., & Schedlowski, M. (2007). Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain, behavior, and immunity*, 21(8), 1009-1018.
- Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual review of psychology*, 48(1), 191-214.

- Kiecolt-Glaser, J. K., Preacher, K. J., MacCallum, R. C., Atkinson, C., Malarkey, W. B., & Glaser, R. (2003). Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proceedings of the national Academy of Sciences, 100*(15), 9090-9095.
- Kinane, D., & Chestnutt, I. (2000). Smoking and periodontal disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 11*(3), 356-365.
- Kinane, D., Winstanley, F., Adonogianaki, E., & Moughal, N. (1992). Bioassay of interleukin 1 (IL-1) in human gingival crevicular fluid during experimental gingivitis. *Archives of oral biology, 37*(2), 153-156.
- Kinane DF, L. J. (1997). *Pathogenesis of Periodontal Disease*. (Textbook of periodontology ed.). Copenhagen: Munksgaar.
- King, M. W. (2004). The medical biochemistry <http://web.indstate.edu>
- Kinnby, B., Matsson, L., & Åstedt, B. (1996). Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid. *Journal of Periodontal Research, 31*(4), 271-277.
- Kinney, J., Morelli, T., Braun, T., Ramseier, C., Herr, A., Sugai, J., . . . Giannobile, W. (2011). Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *Journal of Dental Research, 90*(6), 752-758.
- Kishimoto, T. (1989). The biology of interleukin-6. *Blood, 74*(1), 1-10.
- Kloostra, P. W., Eber, R. M., Wang, H.-L., & Inglehart, M. R. (2006). Surgical versus non-surgical periodontal treatment: Psychosocial factors and treatment outcomes. *Journal of Periodontology, 77*(7), 1253-1260.

- Kohase, M., Zhang, Y., Lin, J., Yamazaki, S., Sehgal, P., & Vilček, J. (1988). Interleukin-1 can inhibit interferon- β synthesis and its antiviral action: comparison with tumor necrosis factor. *Journal of Interferon Research*, 8(4), 559-570.
- Kornman, K. S., & Loesche, W. J. (1980). The subgingival microbial flora during pregnancy. *Journal of Periodontal Research*, 15(2), 111-122.
- Kornman, K. S., Page, R. C., & Tonetti, M. S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, 14(1), 33-53.
- Kunkel, S. L., & Chensue, S. W. (1985). Arachidonic acid metabolites regulate interleukin-1 production. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 128(2), 892-897.
- Kunnen, A., Van Doormaal, J. J., Abbas, F., Aarnoudse, J. G., Van Pampus, M. G., & Faas, M. M. (2010). Review Article: Periodontal disease and pre-eclampsia: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(12), 1075-1087.
- Kunz-Ebrecht, S. R., Mohamed-Ali, V., Feldman, P. J., Kirschbaum, C., & Steptoe, A. (2003). Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain, behavior, and immunity*, 17(5), 373-383.
- Lamster, I. B. (1997). Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Annals of Periodontology*, 2(1), 123-137.
- Landsberg, L. (1984). Chromogranin A. *New England Journal of Medicine*, 311(12), 794-795.
- Lang N. P., M. A., Attstrom R. (1997). Dental Plaque and Calculus. In L. J (Ed.), *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 3rd (pp. 102-137). Copenhagen: Munksgaard.

- Lapp, C. A., Thomas, M. E., & Lewis, J. B. (1995). Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology*, *66*(4), 279-284.
- Larato, D. C., Stahl, S., Brown Jr, R., & Witkin, G. (1969). The effect of a prescribed method of toothbrushing on the fluctuation of marginal gingivitis. *Journal of Periodontology*, *40*(3), 142-149.
- Lazarus, R. S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill.
- Lazarus, R. S. (1974). Psychological stress and coping in adaptation and illness. *The International journal of psychiatry in medicine*, *5*(4), 321-333.
- Leininger, M., Tenenbaum, H., & Davideau, J. L. (2010). Modified periodontal risk assessment score: long-term predictive value of treatment outcomes. A retrospective study. *Journal of Clinical Periodontology*, *37*(5), 427-435.
- LeResche, L., & Dworkin, S. F. (2002). The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontology 2000*, *30*(1), 91-103.
- Levin, R. (1987). Pregnancy gingivitis. *Journal of the Maryland State Dental Association*, *30*(1), 27.
- Li, C., Corraliza, I., & Langhorne, J. (1999). A defect in interleukin-10 leads to enhanced malarial disease in *Plasmodium chabaudi chabaudi* infection in mice. *Infection and Immunity*, *67*(9), 4435-4442.
- Liew, V., Mack, G., Tseng, P., Cvejic, M., Hayden, M., & Buchanan, N. (1991). Single-dose concentrations of tinidazole in gingival crevicular fluid, serum, and gingival tissue in adults with periodontitis. *Journal of Dental Research*, *70*(5), 910-912.

- Lindhe, J., Attström, R., & Björn, A. L. (1968). Influence of sex hormones on gingival exudation in dogs with chronic gingivitis. *Journal of Periodontal Research*, 3(4), 279-283.
- Lindhe, J., & Brånemark, P. (1967a). Changes in microcirculation after local application of sex hormones. *Journal of Periodontal Research*, 2(3), 185-193.
- Lindhe, J., & Brånemark, P. I. (1967b). Changes in vascular permeability after local application of sex hormones. *Journal of Periodontal Research*, 2(4), 259-265.
- Loe, H., & Holm-Pedersen, P. (1964). Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics*, 3, 171-177.
- Loo, J., Yan, W., Ramachandran, P., & Wong, D. (2010). Comparative human salivary and plasma proteomes. *Journal of Dental Research*, 89(10), 1016-1023.
- Lopatin, D. E., Kornman, K. S., & Loesche, W. (1980). Modulation of immunoreactivity to periodontal disease-associated microorganisms during pregnancy. *Infection and Immunity*, 28(3), 713-718.
- Lorenzo, J. (2003). A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(11), 1641-1643.
- Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 21(6), 533-551.
- Löe, H., Theilade, E., & Jensen, S. B. (1965). Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology*, 36(3), 177-187.
- Lundgren, D. (1973). Influence of estrogen and progesterone on exudation, inflammatory cell migration and granulation tissue formation in preformed cavities. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, 7(1), 10-14.

- Lyte, M. (2004). Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends in microbiology*, 12(1), 14-20.
- Machuca, G., Khoshfeiz, O., Lacalle, J. R., Machuca, C., & Bullón, P. (1999). The influence of general health and socio-cultural variables on the periodontal condition of pregnant women. *Journal of Periodontology*, 70(7), 779-785.
- Maier, A. W., & Orban, B. (1949). Gingivitis in pregnancy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 2(3), 334-373.
- Marcenes, W. S., & Sheiham, A. (1992). The relationship between work stress and oral health status. *Social Science & Medicine*, 35(12), 1511-1520.
- Mariotti, A. (1994). Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 5(1), 27-53.
- Mariotti, A. (1999). Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of Periodontology*, 4(1), 7-17.
- Markou, E., Boura, E., Tsalikis, L., Deligianidis, A., & Konstantinidis, A. (2011). The influence of sex hormones on proinflammatory cytokines in gingiva of periodontally healthy premenopausal women. *Journal of Periodontal Research*, 46(5), 528-532.
- Matvienko-Sikar, K., & Dockray, S. (2016). Effects of a novel positive psychological intervention on prenatal stress and well-being: A pilot randomised controlled trial. *Women and Birth*.
- Mealey, B. L., & Moritz, A. J. (2003). Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology 2000*, 32(1), 59-81.

- Mengel, R., Bacher, M., & Flores-de-Jacoby, L. (2002). Interactions between stress, interleukin-1 β , interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(11), 1012-1022.
- Metz-Boutigue, M., Goumon, Y., Strub, J., Lugardon, K., & Aunis, D. (2003). Antimicrobial Chromogranins and Proenkephalin-A—Derived Peptides. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 992(1), 168-178.
- Michalowicz, B. S., Novak, M. J., Hodges, J. S., DiAngelis, A., Buchanan, W., Papapanou, P. N., . . . Bofill, J. (2009). Serum inflammatory mediators in pregnancy: changes after periodontal treatment and association with pregnancy outcomes. *Journal of Periodontology*, 80(11), 1731-1741.
- Miyagi, M., Morishita, M., & Iwamoto, Y. (1993). Effects of sex hormones on production of prostaglandin E₂ by human peripheral monocytes*. *Journal of Periodontology*, 64(11), 1075-1078.
- Monteiro da Silva, A., Oakley, D., Newman, H., Nohl, F., & Lloyd, H. (1996). Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 23(8), 789-794.
- Morishita, M., Miyagi, M., & Iwamoto, Y. (1999). Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes. *Journal of Periodontology*, 70(7), 757-760.
- Nakamura, M., & Slots, J. (1983). Salivary enzymes. *Journal of Periodontal Research*, 18(6), 559-569.
- Nebel, D., Bratthall, G., Ekblad, E., Norderyd, O., & Nilsson, B. O. (2011). Estrogen regulates DNA synthesis in human gingival epithelial cells displaying strong

estrogen receptor β immunoreactivity. *Journal of Periodontal Research*, 46(5), 622-628.

Newman MG, T. H., Carranza FA. (2002). *Carranza's Clinical Periodontology*: W.B saunders Company.

Nierop, A., Bratsikas, A., Klinkenberg, A., Nater, U. M., Zimmermann, R., & Ehlert, U. (2006). Prolonged salivary cortisol recovery in second-trimester pregnant women and attenuated salivary α -amylase responses to psychosocial stress in human pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(4), 1329-1335.

Nobels, F. R., Kwekkeboom, D. J., Coopmans, W., Schoenmakers, C. H., Lindemans, J., De Herder, W. W., . . . Lamberts, S. W. (1997). Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(8), 2622-2628.

O'Garra, A., Barrat, F. J., Castro, A. G., Vicari, A., & Hawrylowicz, C. (2008). Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunological reviews*, 223(1), 114-131.

O'neil, T. (1979). Plasma female sex-hormone levels and gingivitis in pregnancy. *Journal of Periodontology*, 50(6), 279-282.

Obayashi, K. (2013). Salivary mental stress proteins. *Clinica Chimica Acta*, 425, 196-201.

Offenbacher, S., Jared, H., O'reilly, P., Wells, S., Salvi, G., Lawrence, H., . . . Beck, J. (1998). Potential pathogenic mechanisms of periodontitis-associated pregnancy complications. *Annals of periodontology*, 3(1), 233-250.

- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., . . . Beck, J. (1996). Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology*, *67*(10s), 1103-1113.
- Offenbacher, S., Lin, D., Strauss, R., McKaig, R., Irving, J., Barros, S. P., . . . Beck, J. D. (2006). Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *Journal of Periodontology*, *77*(12), 2011-2024.
- Offenbacher, S., Williams, R., Jeffcoat, M., Howell, T., Odle, B., Smith, M., . . . Goldhaber, P. (1992). Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss. *Journal of Periodontal Research*, *27*(3), 207-213.
- Ojanotko-Harri, A., Harri, M. P., Hurttia, H., & Sewoón, L. (1991). Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma. *Journal of Clinical Periodontology*, *18*(4), 262-266.
- Okusawa, S., Dinarello, C., Yancey, K., Endres, S., Lawley, T., Frank, M., . . . Gelfand, J. (1987). C5a induction of human interleukin 1. Synergistic effect with endotoxin or interferon-gamma. *The Journal of Immunology*, *139*(8), 2635-2640.
- Oliveira, A. P., Faveri, M., Gursky, L. C., Mestnik, M. J., Feres, M., Haffajee, A. D., . . . Teles, R. P. (2012). Effects of periodontal therapy on GCF cytokines in generalized aggressive periodontitis subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, *39*(3), 295-302.
- Opal, S. M., & DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest Journal*, *117*(4), 1162-1172.

- Organization, W. H. (1998). Postpartum care of the mother and newborn: a practical guide: report of a technical working group.
- Osman, H., Chaaya, M., El Zein, L., Naassan, G., & Wick, L. (2010). What do first-time mothers worry about? A study of usage patterns and content of calls made to a postpartum support telephone hotline. *BMC public health*, *10*(1), 1.
- Otenio, C. C., Fonseca, I., Martins, M. F., Ribeiro, L. C., Assis, N. M., Ferreira, A. P., & Ribeiro, R. A. (2012). Expression of IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, and iNOS in pregnant women with periodontal disease. *Genetic and Moleküler Research*, *11*(4), 4468-4478.
- Örücü, M. Ç., & Demir, A. (2009). Psychometric evaluation of perceived stress scale for Turkish university students. *Stress and health*, *25*(1), 103-109.
- Paarlberg, K., Vingerhoets, A., Passchier, J., Heinen, A., Dekker, G., & Van Geijn, H. (1996). Psychosocial factors as predictors of maternal well-being and pregnancy-related complaints. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, *17*(2), 93-102.
- Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, *26*(3), 230-242.
- Page, R. C., & Schroeder, H. E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, *34*(3), 235-249.
- Pani, S. C., Al Askar, A. M., Al Mohrij, S. I., & Al Ohali, T. A. (2011). Evaluation of stress in final-year Saudi dental students using salivary cortisol as a biomarker. *Journal of Dental Education*, *75*(3), 377-384.

- Parekh, A. B., & Putney, J. W. (2005). Store-operated calcium channels. *Physiological reviews*, 85(2), 757-810.
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *The Lancet*, 366(9499), 1809-1820.
- Pinard, A. (1877). Gingivitis in pregnancy. *Dental Register*, 31, 258-259.
- Preeja, C., Ambili, R., Nisha, K., Seba, A., & Archana, V. (2013). Unveiling the role of stress in periodontal etiopathogenesis: an evidence-based review. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 4(2), 78-83.
- Preshaw, P. M. (2009). Definitions of periodontal disease in research. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(1), 1-2.
- Pretzl, B., El Sayed, N., Cosgarea, R., Kaltschmitt, J., Kim, T.-S., Eickholz, P., . . . Bäumer, A. (2012). IL-1-polymorphism and severity of periodontal disease. *Acta Odontologica Scandinavica*, 70(1), 1-6.
- Qiu, Q., Yang, M., Tsang, B., & Gruslin, A. (2004). EGF-induced trophoblast secretion of MMP-9 and TIMP-1 involves activation of both PI3K and MAPK signalling pathways. *Reproduction*, 128(3), 355-363.
- Raghupathy, R., Makhseed, M., Azizieh, F., Omu, A., Gupta, M., & Farhat, R. (2000). Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Human Reproduction*, 15(3), 713-718.
- Rai, B., Kaur, J., Anand, S., & Jacobs, R. (2011). Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *Journal of Periodontology*, 82(2), 287-292.
- Redmond, N., Richman, J., Gamboa, C. M., Albert, M. A., Sims, M., Durant, R. W., . . . Safford, M. M. (2013). Perceived stress is associated with incident coronary heart

- disease and all-cause mortality in low-but not high-income participants in the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study. *Journal of the American Heart Association*, 2(6), e000447.
- Refulio, Z., Rocafuerte, M., de la Rosa, M., Mendoza, G., & Chambrone, L. (2013). Association among stress, salivary cortisol levels, and chronic periodontitis. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 43(2), 96-100.
- Reshma, A. P., Arunachalam, R., Pillai, J. K., Kurra, S. B., Varkey, V. K., & Prince, M. J. (2013). Chromogranin A: Novel biomarker between periodontal disease and psychosocial stress. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(2), 214.
- Revel, M. (1989). Host defense against infections and inflammations: Role of the multifunctional IL-6/IFN- β 2 cytokine. *Experientia*, 45(6), 549-557.
- Roberti, J. W., Harrington, L. N., & Storch, E. A. (2006). Further psychometric support for the 10-item version of the perceived stress scale. *Journal of College Counseling*, 9(2), 135-147.
- Rodríguez, E., López, R., Paez, A., Massó, F., & Montaña, L. F. (2002). 17 β -estradiol inhibits the adhesion of leukocytes in TNF- α stimulated human endothelial cells by blocking IL-8 and MCP-1 secretion, but not its transcription. *Life sciences*, 71(18), 2181-2193.
- Rosania, A. E., Low, K. G., McCormick, C. M., & Rosania, D. A. (2009). Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. *Journal of periodontology*, 80(2), 260-266.
- Saito, S., Shiozaki, A., Sasaki, Y., Nakashima, A., Shima, T., & Ito, M. (2007). *Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in feto-maternal tolerance*. Paper presented at the Seminars in immunopathology.

- Saruta, J., Tsukinoki, K., Sasaguri, K., Ishii, H., Yasuda, M., Osamura, Y. R., . . . Sato, S. (2005). Expression and localization of chromogranin A gene and protein in human submandibular gland. *Cells Tissues Organs*, *180*(4), 237-244.
- Scott, D. A., & Krauss, J. (2011). Neutrophils in periodontal inflammation *Periodontal Disease* (Vol. 15, pp. 56-83): Karger Publishers.
- Sheiham, A., & Nicolau, B. (2005). Evaluation of social and psychological factors in periodontal disease. *Periodontology 2000*, *39*(1), 118-131.
- Shigeyama, C., Ansai, T., Awano, S., Soh, I., Yoshida, A., Hamasaki, T., . . . Takehara, T. (2008). Salivary levels of cortisol and chromogranin A in patients with dry mouth compared with age-matched controls. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *106*(6), 833-839.
- Shu, L., Guan, S.-M., Fu, S.-M., Guo, T., Cao, M., & Ding, Y. (2008). Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. *Journal of Dental Research*, *87*(2), 142-147.
- Silness, J., & Løe, H. (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, *22*(1), 121-135.
- Silva, A., Newman, H., & Oakley, D. (1995). Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, *22*(7), 516-526.
- Sisson, S. D., & Dinarello, C. A. (1988). Production of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor by human mononuclear cells stimulated with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [see comments]. *Blood*, *72*(4), 1368-1374.

- Smith, J. M., Shen, Z., Wira, C. R., Fanger, M. W., & Shen, L. (2007). Effects of menstrual cycle status and gender on human neutrophil phenotype. *American Journal of Reproductive Immunology*, 58(2), 111-119.
- Snyder, D. S., & Unanue, E. R. (1982). Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin 1 production. *The Journal of Immunology*, 129(5), 1803-1805.
- Soeda, R., Tasaka, A., & Sakurai, K. (2012). Influence of chewing force on salivary stress markers as indicator of mental stress. *Journal of Oral Rehabilitation*, 39(4), 261-269.
- Soell, M., Elkaim, R., & Tenenbaum, H. (2002). Cathepsin C, matrix metalloproteinases, and their tissue inhibitors in gingiva and gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *Journal of Dental Research*, 81(3), 174-178.
- Sooriyamoorthy, M., & Gower, D. (1989). Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 16(4), 201-208.
- Stabholz, A., Soskolne, W. A., & Shapira, L. (2010). Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontology* 2000, 53, 138-153.
- Staun-Ram, E., Goldman, S., Gabarin, D., & Shalev, E. (2004). Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and-9) in human trophoblast invasion. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2(1), 1.
- Suppipat, N., & Suppipat, N. (1977). Evaluation of an electronic device for gingival fluid quantitation. *Journal of Periodontology*, 48(7), 388-394.

- Taani, D., Habashneh, R., Hammad, M., & Batieha, A. (2003). The periodontal status of pregnant women and its relationship with socio-demographic and clinical variables. *Journal of Oral Rehabilitation*, 30(4), 440-445.
- Tavolacci, M. P., Ladner, J., Grigioni, S., Richard, L., Villet, H., & Dechelotte, P. (2013). Prevalence and association of perceived stress, substance use and behavioral addictions: a cross-sectional study among university students in France, 2009–2011. *BMC public health*, 13(1), 724.
- Taylor, C. B., Conrad, A., Wilhelm, F. H., Neri, E., DeLorenzo, A., Kramer, M. A., . . . Cooke, J. P. (2006). Psychophysiological and cortisol responses to psychological stress in depressed and nondepressed older men and women with elevated cardiovascular disease risk. *Psychosomatic Medicine*, 68(4), 538-546.
- Teles, R. P., Gursky, L. C., Faveri, M., Rosa, E. A., Teles, F. R., Feres, M., . . . Haffajee, A. D. (2010). Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(4), 313-323.
- Tilakaratne, A., Soory, M., Ranasinghe, A., Corea, S., Ekanayake, S., & Silva, M. d. (2000). Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(10), 787-792.
- Toda, M., & Morimoto, K. (2008). Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers. *Archives of Oral Biology*, 53(10), 964-968.
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865-871.

- Tsubouchi, H., Shimoya, K., Hayashi, S., Toda, M., Morimoto, K., & Murata, Y. (2006). Effect of coffee intake on blood flow and maternal stress during the third trimester of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 92(1), 19-22.
- Turnbull, A. V., & Rivier, C. L. (1999). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiological reviews*, 79(1), 1-71.
- Usin, M. M., Tabares, S. M., Parodi, R. J., & Sembaj, A. (2013). Periodontal conditions during the pregnancy associated with periodontal pathogens. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 4(1), 54-59.
- Van den Berg, B. (1992). Maternal emotions during pregnancy and fetal and neonatal behavior: Fetal behavior. Development and perinatal aspects. Oxford: Oxford University Press.
- Van den Bergh, B. (1990). The influence of maternal emotions during pregnancy on fetal and neonatal behavior. *Pre-and Perinatal Psychology Journal*, 5(2), 119-130.
- Van den Bergh, B., Vanhauwaert, I., & Marcoen, A. (1999). Pre-en postnatale emotionele invloeden op het gedrag van het kind. *Eerste resultaten van een follow-up studie bij acht-en negenjarigen. CBGS-document*, 1, 1-37.
- Van Der Velden, U. (2005). Purpose and problems of periodontal disease classification. *Periodontology 2000*, 39(1), 13-21.
- Van Snick, J. (1990). Interleukin-6: an overview. *Annual review of immunology*, 8(1), 253-278.
- Vettore, M., Quintanilha, R. S., Monteiro da Silva, A. M., Lamarca, G. A., & Leao, A. T. (2005). The influence of stress and anxiety on the response of non-surgical periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(12), 1226-1235.

- Vining, R. F., McGinley, R. A., Maksvytis, J. J., & Ho, K. Y. (1983). Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine*, 20(6), 329-335.
- Wagner, H., Nörr, H., & Winterhoff, H. (1994). Plant adaptogens. *Phytomedicine*, 1(1), 63-76.
- Weiler, R., Steiner, H.-J., Fischer-Colbrie, R., Schmid, K., & Winkler, H. (1991). Undegraded chromogranin A is present in serum and enters the endocytotic lysosomal pathway in kidney. *Histochemistry*, 96(5), 395-399.
- Weiss, J. M., Sundar, S. K., Becker, K. J., & Cierpial, M. A. (1989). Behavioral and Neural Influences on Cellular Immune Responses: Effects of Stress and Interleukin-1. *Journal of Clinical Psychiatry*, 505, 43-53.
- Wilkins, C. (2006). A qualitative study exploring the support needs of first-time mothers on their journey towards intuitive parenting. *Midwifery*, 22(2), 169-180.
- Williams, R. C. (1990). Periodontal disease. *New England Journal of Medicine*, 322(6), 373-382.
- Williams, T., & Yarwood, H. (1990). Effect of glucocorticosteroids on microvascular permeability. *The American review of respiratory disease*, 141(2 Pt 2), S39-43.
- Yalcin, F., Eskinazi, E., Soydinc, M., Basegmez, C., Issever, H., Isik, G., . . . Onan, U. (2002). The effect of sociocultural status on periodontal conditions in pregnancy. *Journal of Periodontology*, 73(2), 178-182.

- Yamazaki, K., Nakajima, T., Gemmell, E., Polak, B., Seymour, G. J., & Hara, K. (1994). IL-4-and IL-6-producing cells in human periodontal disease tissue. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 23(8), 347-353.
- Yokoyama, M., Hinode, D., Masuda, K., Yoshioka, M., & Grenier, D. (2005). Effect of female sex hormones on *Campylobacter rectus* and human gingival fibroblasts. *Oral Microbiology and Immunology*, 20(4), 239-243.
- Yücel, Ö. Ö., Berker, E., Gariboğlu, S., & Otlu, H. (2008). Interleukin-11, interleukin-1 β , interleukin-12 and the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(5), 365-370.
- Zachariassen, R. (1989). Ovarian hormones and oral health: pregnancy gingivitis. *Compendium (Newtown, Pa.)*, 10(9), 508-512.
- Zakowski, J. J., & Bruns, D. E. (1985). Biochemistry of human alpha amylase isoenzymes. *CRC Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 21(4), 283-322.

EKLER

Ek -1. Etik kurul onayı

T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 410
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 25.08.2015
Toplantı No : 2015/13
Proje No : 15-KAEK-154


09.09.2015

Sayın. Yrd.Doç.Dr. Özge GÖKTÜRK

Etik Kurulumuzun 25.08.2015 tarihli toplantısında görüşülen 15-KAEK-154 numaralı "Hamile Olan ve Olmayan Kadınlarda Stresin Periodontal Duruma Etkisi" başlıklı çalışmamızın yapılmasında sakınca olmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç. Dr. Resul YILMAZ
Başkan



Ek-2. Algılanan Stres Ölçeği – 10

Algılanan Stres Ölçeği-10

	HIÇ	NEREDEYSE HIÇ	BAZEN	SIKÇA	ÇOK SIK
1. Son bir ay içinde, beklenmedik şekilde gerçekleşen olaylardan dolayı ne sıklıkta üzdünüz?					
2. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızdaki önemli şeyleri kontrol edemediğinizi hissettiniz?					
3. Son bir ay içinde kendinizi ne sıklıkta, gergin ve stresli hissettiniz?					
4. Son bir ay içinde ne sıklıkta, kişisel sorunlarınızla baş etme yeteneğinizden emin oldunuz?					
5. Son bir ay içinde ne sıklıkta, işlerin istediğiniz gibi gittiğini hissettiniz?					
6. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yapmak zorunda olduğunuz her şeyin üstesinden gelemeyeceğinizi düşündünüz?					
7. Son bir ay içinde yaşamınızdaki rahatsız edici olayları ne sıklıkta kontrol edebildiniz?					
8. Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızdaki olaylara hakim olduğunuzu hissettiniz?					
9. Son bir ay içinde, kontrolünüz dışında gerçekleşen şeylerden dolayı ne sıklıkta öfkeleniniz?					
10. Son bir ay içinde ne sıklıkta, güçlüklerin, üstesinden gelemeyeceğiniz kadar çoğaldığını hissettiniz?					

Yukarıdaki sorular son bir ay içindeki düşünceleriniz ve duygularınızla ilgilidir. Her bir soruda sizden bu düşüncelyi ya da duyguyu ne sıklıkta yaşadığınızı belirtmeniz istenmektedir. Sorularda benzerlikler var gibi görünmesine rağmen, her bir soru birbirinden farklıdır ve ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Konya’da doğdu. İlk ve ortaokul eğitimini Konya Bozkır Cumhuriyet İlköğretim Okulu’nda, lise eğitimini ise Konya Atatürk Anadolu Öğretmen Lisesi’nde tamamladı. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’ne başladı. 2013 yılında diş tabibi olarak mezun oldu. 2014 yılında Konya Emirgazi İlçe Devlet Hastanesi’nde diş tabibi olarak göreve başladı. Osmaniye Kadirli Toplum Sağlığı Merkezi’nde görevine devam etti. 2014 yılı ilkbahar dönemi Diş Hekimliği’nde Uzmanlık Sınavını kazanarak Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimine başladı.