

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**MENOPOZAL DURUMUN PERİODONTAL TEDAVİ
SONUÇLARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Emire Merve AYRANCI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Burak DOĞAN

HATAY-2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

MENOPOZAL DURUMUN PERİODONTAL TEDAVİ SONUÇLARINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Emire Merve AYRANCI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Burak DOĞAN

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21.DHU.002 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY-2022

Kabul onay



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, yolumu aydınlatıp mesleki bilgi ve deneyimime katkıda bulunan, değerli hocalarım; başta tezimin hazırlanması sürecinde her türlü tecrübe, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Dr.Öğr. Üyesi Burak DOĞAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Esra Sinem KEMER DOĞAN, Doç. Dr. Osman Fatih ARPAĞ, ve Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül SARI'ya,

Bu projenin gerçekleştirilmesinde maddi desteğini esirgemeyen Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü'ne ,

Üniversitemiz Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalının çok değerli öğretim üyelerinden mesleğine olan sevgi ve saygısını her zaman takdir ettiğim ve tezimin hazırlanması sürecinde yardımlarını ve emeğini esirgemeyen Doç. Dr. Gülay GÜLBOL DURAN'a,

Öğrenim hayatım boyunca bir an olsun beni yalnız bırakmayan ve belki de bu yolda her anlamda benden daha çok yorulan, lisans eğitim sürecim boyunca hayatı yollarda bana ulaşmakla geçen, şu ana kadar elde ettiğim ve bundan sonra elde edeceğim tüm başarılarımın mimarı ve ortağı, nihayetinde artık "başardık, bitti anne!" diyebileceğim canım annem Seval BAHÇECİ'ye,

Duruşuyla, varlığıyla her zaman gurur duyduğum, benim için her zaman bir kız çocuğunun sahip olabileceği en mükemmel baba olan, nazlı ama bir o kadar da dik duruşlu bir kadın olmamı sağlayan, bu yaşıma kadar her an desteğini ve arkamda dağ gibi duruşunu hissettiğim, bunları okurken ağlayacağından emin olduğum canım babam Yusuf BAHÇECİ'ye,

Uzun bir süredir yanımda, arkamda olduğunu her an hissettiğim, zorlu ve stresli uzmanlık eğitim sürecim boyunca nazımı çeken, ben vazgeçmişken bana destek olup tekrar mücadele etmemi sağlayan ve ömür boyu beraber bir hayat sürdürmeye karar verdiğimiz biricik eşim Mehmet AYRANCI'ya,

Beni çok sevdiğini bildiğim, stresli ve heyecanlı bir ablayı idare edebilecek olgunluğa sahip, davranışları ve saygısıyla her zaman gurur duymamı sağlayan, annemi çoğu zaman ondan ayırsam da bana sinirlenmeyen ve her zaman destek veren canım kardeşim Ganim BAHÇECİ'ye,

Uzmanlığa başladığım andan itibaren iyi veya kötü her anımda yanımda olan ve yaşam boyu birliktelik konseptini ilke edindiğimiz, mutlu sona ulaşmamda çok büyük payları olan canım kader arkadaşlarım, yeruhelerim Elmas Ece YALÇINOĞLU, Demet ÜNAL, Muhammet ATILGAN'a,

Bölümümüzün kıymetlisi, nazımızı çeken değerli hemşiremiz Durdane SONGUR'a,

Hayatı boyunca hep iyi, dürüst, vicdanlı, merhametli bir insan olarak bana örnek olan canım Ganim dedem, biliyorum ki beni bir yerlerden izliyorsun. Bizim her an aklımızda olsan da bir yerlerde ismin kalmalı. Kabul edersen torunun olarak bu başarıyı sana armağan etmek isterim, seni çok seviyorum. Lisans mezuniyetimde ani bir şekilde kaybettiğim, ölürken bile bize hayatı sevmeyi öğreten ve ailemizi hep bir arada tutan canım anneannem Naime SOVUKLUK, uzmanlık eğitim sürecim içerisinde ani bir şekilde ardı ardına kaybettiğim, beni büyüten bir acı yaşadığım ve hatırladıkça kalbimi sızlatacak olan canım dedem Ganim BAHÇECİ ve canım dedem İsa SOVUKLUK'a sonsuz minnet duygusuyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul onay	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IX
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Hastalık	4
2.1.1. Periodontal Sağlık	4
2.1.2. Gingivitis	5
2.1.3. Periodontitis	6
2.1.4. Periodontal Hastalık Patogenezi	9
2.1.5. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü	14
2.1.6 Periodontal Hastalıkta Oksidatif Stresin Rolü	18
2.1.7. Periodontal Hastalık ve Sistemik Durum İlişkisi	21
2.1.8. Periodontal Hastalıkta Başlangıç Periodontal Tedavi	25
2.2. Menopoz	28
2.2.1. Menopozda Hormonların Rolü	29
2.2.2. Menopoz ve Sistemik Hastalık İlişkisi	31
2.2.3. Menopoz ve Periodontal Hastalık ilişkisi	35
2.3. Salya	38
2.3.1. Periodontal Sağlıkta Salyanın Rolü	38
2.3.2. Menopozda Salyanın Rolü	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	42
3.2. Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi	43
3.2.1. Plak İndeksi	43
3.2.2. Gingival İndeks	44
3.2.3. Sondlama Cep Derinliği	44
3.2.4. Klinik Ataçman Seviyesi	44

3.2.5. Sondlamada Kanama	45
3.3. Salya Örneklerinin Alınması	45
3.4. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	45
3.5. Biyokimyasal Analizler	46
3.6. İstatiksel Analizler	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	75
7.KAYNAKLAR	76
EKLER	110
EK-1	110
EK-2	112
EK-3	114
ÖZGEÇMİŞ	117

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2. 1. Konağın immün yanıtını değiştiren durumların periodontal hastalık üzerine etkisi.....	11
Şekil 2. 2. IL-10'un immun sistem üzerindeki etki mekanizması.....	18
Şekil 2. 3. Perimenopoz ve postmenopoz dönemleri ve klimakterik.	29
Şekil 2. 4.Östrojen eksikliği ve osteoporöz.	33
Şekil 2. 5. Östrojen eksikliğine bağlı meydana gelen ostoporöz ve periodontitis.	37
Şekil 3. 1. -80°C dolaptan alınan numunelerin oda sıcaklığına getirilmesi	46
Şekil 3. 2. Örneklerin santrifüj cihazına yerleştirilmesi.....	47
Şekil 3. 3. Örneklerin santrifüj edilmesi	47
Şekil 3. 4. Standart çözeltilerin hazırlanması	48
Şekil 3. 5.Antikorların numunelerin olduğu kuyucuklara eklenmesi.....	48
Şekil 3. 6. Kuyucuklara eklenen substrat A ve B sonrası renk değişimi.....	49
Şekil 3. 7. Kuyucuklara stop solüsyon eklendikten sonraki renk değişimi.....	49
Şekil 3. 8. Kuyucuklara 8-OHdG substrat solüsyonları eklenmesi sonrası renk değişimi.....	50
Şekil 3. 9. ELISA okuyucuya alınan kit.....	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 4. 1. Sosyodemografik ve Antropometrik Verilerin Değerlendirilmesi.....	52
Çizelge 4. 2. Sosyodemografik ve Antropometrik Verilerin Değerlendirilmesi. Devam	53
Çizelge 4. 3. COPT öncesi ve COPT sonrasında periodontal parametrelerin değerlendirilmesi (ort±ss (medyan))	54
Çizelge 4. 4. COPT öncesi ve COPT sonrasında salya hacmi ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi (ort±ss).....	57
Çizelge 4. 5. Menopoz durumuna göre COPT öncesinde periodontal parametreler ve biyokimyasal belirteç arasındaki korelasyonlar	59
Çizelge 4. 6. Menopoz durumuna göre COPT sonrasında periodontal parametreler ve biyokimyasal belirteç arasındaki korelasyonlar	60

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

8-OHdG	: 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin
A. actinomycetemcomitans	: Aggregatibacter actinomycetemcomitans
AAP	: Amerikan Periodontoloji Derneği
AGEs	: İleri glikasyon son ürünleri
APC	: Antijen sunan hücreler
CD	: Cluster of differentiation
COPT	: Cerrahi olmayan periodontal tedavi
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EFP	: Avrupa Periodontoloji Birliği
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ER	: Östrojen reseptörü
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
G-CSF	: Granülosit-koloni uyarıcı faktör
Gİ	: Gingival İndeks
GnRH	: Gonadotropin salgılayıcı hormon
GPx	: Glutasyon peroksidaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HGF	: İnsan dişeti fibroblastları
HOCl	: Hipokloröz asit
HRT	: Hormon replasman tedavisi
hsCRP	: Yüksek duyarlılık C reaktif protein
IFN- γ	: İnterferon gama
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
INVEST	: Oral Enfeksiyon ve Vasküler Hastalık Epidemiyoloji Çalışması
KAS	: Klinik ataçman seviyesi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık

LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Luteinize edici hormon
LPO	: Lipid peroksidaz
LPS	: Lipopolisakkaritler
MDA	: Malondialdehit
MetS	: Metabolik sendrom
mIL-6R	: Membran İnterlökin-6 Reseptörü
MMP	: Matriks metaloproteinaz
NADPH	: Nikodinamid Adenin Dinikleotit Fosfataz
Nd:YAG	: Neodymium-doped Ytrium Aluminium Garnet
NF-KB	: Nükleer Faktör Kappa-B
NO ⁻	: Nitrik oksit
O ₂	: Oksijen
O ₂ ⁻	: Süperoksid
O ³	: Ozon
OD	: Optik Yoğunluk
OH ⁻	: Hidroksil radikali
OHM	: Oral hijyen motivasyonu
OPG	: Osteoprotegerin
OS	: Oksidatif stres
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
P. gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
P. intermedia	: Prevotella intermedia
PG	: Prostaglandin
Pİ	: Plak İndeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PRİ	: Periodontal indeks
PTH	: Paratiroid hormon
RANKL	: Nükleer kappa-B ligandı reseptör aktivatörü
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SCD	: Sondlama cep derinliği
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
sIgA	: Salgısal Immunoglobulin A
SK	: Sondlamada kanama

SOD	: Süperoksid dismutaz
SRP	: Diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirme
STRAW	: Üreme yaşlarının evrelemeleri çalıştay
T. denticola	: Trepanoma denticola
T. forsythia	: Tannerella forsythia
TAS	: Total antioksidan seviye
TG	: Triglicerit
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
Th	: T-helper
TK	: Total Kolesterol
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TOS	: Total oksidan seviye
Treg	: Regülatör T hücresi
VEGF	: Damarsal endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Menopozal Durumun Periodontal Tedavi Sonuçlarına Etkisi

Giriş ve Amaç: Menopozun konak immün yanıtını etkileyerek farklı mekanizmalar üzerinden enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği belirtilmektedir. Menopoz sonrasında sistemik hastalık prevalansının ve periodontal hastalık şiddetinin arttığı farklı çalışmalarda rapor edilmiştir. Çalışmamızda menopozal durumun cerrahi olmayan periodontal tedavi (COPT) sonuçları üzerinde etkisinin araştırılması ve salya enflamatuvar ve oksidatif belirteçlerinin bu ilişkideki rolünün belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya sistemik sağlıklı 76 kadın dahil edildi. Hastalar menopozal ve periodontal durumlarına göre 4 gruba ayrıldı: Grup 1, menopoz girmemiş ve periodontitis olmayan (n=19); Grup 2, menopoz girmemiş ve periodontitis (n=19); Grup 3, menopoz girmiş ve periodontitis olmayan (n=20); Grup 4, menopoz girmiş ve periodontitis (n=18). Hastalardan COPT öncesinde ve sonrası 3. ayda salya örnekleri alındı ve periodontal parametreler kaydedildi. Salya interlökin (IL)-6, IL-10, total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin (8-OHdG) seviyeleri ELISA kitleri ile ölçüldü.

Bulgular: COPT sonrası 3. ayda bütün gruplarda periodontal parametrelerin iyileştiği görüldü. Menopoz girmiş gruplarda (Grup 3 ve 4) menopoz girmemiş gruplara (Grup 1 ve 2) kıyasla COPT öncesi ve sonrasında klinik periodontal parametreler açısından farklılık tespit edilmedi. IL-6, COPT öncesi ve sonrasında Grup 2, 3 ve 4'te Grup 1'e göre yüksekti ve COPT sonrasında bütün gruplarda azaldı. IL-10, COPT öncesi Grup 4'te diğer gruplara göre daha düşüktü. COPT sonrasında bütün gruplarda TAS artarken TOS azaldı. TOS, COPT öncesi ve sonrasında Grup 3 ve 4'te Grup 1 ve 2'ye kıyasla yüksekti ve COPT sonrasında Grup 3'te Grup 1'e kıyasla farkın anlamlı olduğu görüldü. 8-OHdG, COPT öncesi Grup 4'te Grup 1'e göre yüksekti ve COPT sonrasında sadece Grup 4'te anlamlı derecede düştü.

Sonuç: Menopoz COPT'nin 3 aylık sonuçları açısından klinik periodontal parametreleri etkilememekle beraber yüksek salya TOS ve IL-6 seviyeleriyle ilişkili olabilir. Menopoz ve periodontitis birlikteliğinin sinerjistik olarak salya 8-OHdG seviyelerini arttırdığı, IL-10 seviyelerini ise azalttığı düşünülmektedir. COPT'nin uzun dönem klinik başarısı için menopozun enflamatuvar ve oksidatif yanıt açısından risk oluşturduğu öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Periodontal hastalık, Menopoz, Enflamasyon, Oksidatif stres, Cerrahi olmayan periodontal tedavi.

ABSTRACT

The Effect of Menopausal Status on Periodontal Treatment Outcomes

Introduction and Aim: It is stated that menopause may play a role in the pathogenesis of inflammatory diseases through different mechanisms by affecting the host immune response. It has been reported in different studies that the prevalence of systemic disease and the severity of periodontal disease increase after menopause. In our study, it is aimed to investigate the effect of menopausal status on the results of non-surgical periodontal therapy (NSPT) and to determine the role of salivary inflammatory and oxidative markers in this relationship.

Material and Methods: Seventy-six systemically healthy women were included in the study. The patients were divided into 4 groups according to their menopausal and periodontal status: Group 1, non-menopause and non-periodontitis (n=19); Group 2, non-menopause and periodontitis (n=19); Group 3, menopause and non-periodontitis (n=20); Group 4, menopause and periodontitis (n=18). Saliva samples were taken before and 3 months after NSPT and periodontal parameters were recorded from the patients. Salivary levels of interleukin (IL)-6, IL-10, total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) were measured with ELISA kits.

Results: Periodontal parameters improved in all groups in the 3rd month after NSPT. There was no difference in clinical periodontal parameters before and after NSPT in the menopause groups (Groups 3 and 4) compared to the non-menopause groups (Groups 1 and 2). IL-6 was higher in Groups 2, 3 and 4 compared to Group 1 before and after NSPT and decreased in all groups after NSPT. IL-10 was lower in Group 4 than in other groups before NSPT. After NSPT, TAS increased in all groups, while TOS decreased. TOS was higher in Groups 3 and 4 compared to Groups 1 and 2 before and after NSPT, and the difference was significant in Group 3 compared to Group 1 after NSPT. 8-OHdG was higher in Group 4 compared to Group 1 before NSPT and decreased significantly only in Group 4 after NSPT.

Conclusion: Although menopause does not affect clinical periodontal parameters in terms of 3-month results of NSPT, it may be associated with higher salivary TOS and IL-6 levels. It is thought that the coexistence of menopause and periodontitis synergistically increases salivary 8-OHdG levels and decreases IL-10 levels. It is predicted that menopause poses a risk in terms of inflammatory and oxidative response for the long-term clinical success of COPT.

Keywords: Periodontal disease, Menopause, Inflammation, Oxidative stress, Non-surgical periodontal treatment.

1.GİRİŞ

Periodontal hastalık dişi destekleyen dokularda, dişi yüzeyindeki bakteriyel biyofilme karşı oluşan enflamatuvar yanıt sonucu meydana gelen bir hastalıktır.¹ 2017 yılında Dünya Periodontal ve Peri-implant Hastalıklar ve Durumlarının Sınıflandırılması Çalıştayında; ataçman kaybı olmaksızın dişeti dokusunda sınırlı olan plak birikimine bağlı spesifik olmayan enflamatuvar reaksiyon plağa bağlı gingivitis olarak tanımlanırken, periodontitis; disbiyotik plakla ilişkili ve periodontal destek dokuların ilerleyici yıkımı ile karakterize olan kronik çok faktörlü enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmıştır.² Periodontal hastalığın birincil etkeninin mikrobiyal dental plak olduğu bilinmekle beraber enflamasyona karşı verilen konak immün yanıtının hastalığın şiddetine etkisi şüphesizdir. Dolayısıyla konağın immün yanıtını değiştiren durumların periodontal hastalık üzerinde de etkili olabileceği düşünölmektedir.^{3, 4} Bu nedenle günümüzde sistemik hastalık/durumlar ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için birçok çalışma yapılmaktadır.

Kadınların hayatının belirli bir dönemini kapsayan menopoş, foliköler fonksiyon kaybına bağlı azalan östrojen üretimi ve beraberinde menstruasyonun kalıcı olarak kesilmesiyle sonlanan bir dönem olarak özetlenebilir.⁵ Menopoş döneminde metabolik ve fizyolojik değişiklikler meydana gelmekte ve bu değişikliklere bağlı olarak yanma/ateş basması, gece terlemesi, vajinal kuruluk, ruh halinde değişiklikler, osteoporoz, metabolik sendrom ve kalp hastalıkları görölebilmektedir.⁶ Menopoş sonrasında prevalansı artan birçok sistemik hastalığın periodontal hastalıkla da ilişkili olması, menopoşun periodontal hastalık için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.⁷

Menopoş sonrası kadınlarda azalan östrojenle orantılı olarak oral mukozada epitelyal keratinizasyonun azaldığı, stippling (portakal kabuğu görüntüsü) yapısının kaybolduğu, dişeti kalınlığının azaldığı, gingivada deskuamasyon olduğu görölmüştür.⁸ Menopoş dönemindeki kadınlarda görölen oral rahatsızlıkların çoğunun olası etiyolojisinin salya kalitesindeki ve miktarındaki değişiklikler olabileceği savunulmuştur.⁹ Bu dönemde azalan östrojen hormonunun oral mukozayı doğrudan veya nöral mekanizma yoluyla etkileyerek periodontal sağlığı değiştirebileceği öne sürölmüştür.¹⁰ Kadınlarda görölen fizyolojik olan ve/veya olmayan hormonal değişiklikler özellikle plak kaynaklı gingivitiste olmak üzere periodonsiyumda değişikliklere neden olmaktadır.¹¹ Seks hormonlarının ve özellikle östrojenin lokal iritanlara karşı yanıtı değiştirdiğı ve gingival dokularda enflamasyonu arttırdığı bilinmektedir.¹² Azalan östrojenin makrofajları, osteoblastları uyarması ve

devamında aktive edilen çeşitli sitokinler yoluyla kollajen yıkımı ve kemik rezorpsiyonu meydana gelmektedir.¹³ Periodonsiyumun temelini oluşturan bu dokuların kaybı zamanla periodontal hastalığın ilerlemesiyle sonuçlanmaktadır.

Periodontal hastalık patogeneğinde farklı sitokinlerin rolleri bulunmaktadır. Bu sitokinlerin temsilcileri; interlökin (IL)-1 ailesi, IL-6 ailesi ve tümör nekroz faktör (TNF) olup proenflamatuvar sitokinler olarak anılmaktadırlar.¹⁴ IL-10, proenflamatuvar sitokin üretimini azaltırken koruyucu antikor üretimini arttıran, immün sistem düzenleyici bir sitokindir.¹⁵ Cinsiyet hormonlarının periodontal dokuları ve periodontal hastalık progresyonunu etkilediği düşünülmektedir.^{16,17} Periodontal dokulardaki değişikliklerin östrojen sekresyon döngüsünden etkilendiğine dair artan kanıtlar mevcuttur.¹⁸ Araştırmalar menopoz sonrası düşük östrojen üretiminin artmış IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , granülosit koloni stimüle edici faktör ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörle ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁹

Oksidatif stres (OS), reaktif oksijen türleri (ROT) ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan enflamatuvar bir süreçtir.²⁰ Oksidatif stres, kronik periodontitisin altında yatan patofizyolojik mekanizmalardan biri olarak kabul edilir.²¹ Polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) yıkım ürünleri olan hücre dışı reaktif oksijen türleri periodontal hastalık patogeneindeki temel faktörlerdendir.^{22,23} Artan mitokondriyal oksidatif stresin periodontitisi provoke edici olduğu belirtilmektedir.²⁴

Menopoz dönemi boyunca kadınları oksidatif stres gelişimine yatkın kılan birtakım faktörler mevcuttur. Östrojenin reseptörlere bağlanma aktivitesinden bağımsız olarak antioksidan kapasitesi vardır.²⁵ Östrojen seviyesindeki belirgin bir azalma, hormonun konsantrasyonu ve kimyasal yapısına bağlı olarak vücuttaki oksidatif stres düzeyini arttırmaktadır.⁶ Serum enflamatuvar ve prooksidan belirteçlerin postmenopozal kadınlarda arttığı ve bu sitokinlerdeki artışın postmenopozal kadınlarda artan oksidatif stres seviyeleriyle ilişkili olduğu belirtilmektedir.²⁶ Menopoz çeşitli sistemik hastalık ve durumlara yol açabilir²⁷ ve bu dönemde değişen lipid profili²⁸ ve artan oksidatif stres^{26, 29} menopozun patolojisinde rol oynayabilir. Menopoz sonrasında artan oksidatif stresin ve/veya azalan antioksidan durumun periodontal hastalık için de potansiyel bir risk oluşturabileceği ortaya koyulmuştur.⁷

Oksidatif stresi ölçmek için spesifik biyomarkerlar kullanılır. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG); DNA tamiri sırasında vücut sıvılarından salgılanan oksidize nükleozittir.^{22,30} Periodontal hastalıklı bireylerde gözlenen yüksek salya 8-OHdG düzeylerinin periodontal hastalık aktivitesinin bir belirteci olabileceği gösterilmiştir.^{31,32-36} 8-OHdG seviyelerinin postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla daha yüksek seviyede olduğu rapor edilmiştir.⁷ Diğer taraftan oksidatif stresin belirlenmesinde spesifik

belirteçler yerine total oksidatif durumun kullanılmasının daha uygun olabileceği de öne sürülmüştür.³⁷ Bunlar; total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviyedir (TOS).^{37, 38} TOS ölçümü, lipid peroksidasyonunun ve oksidatif stresin tespit edilmesinde kullanılan total oksidan durumu belirten güncel bir yöntemdir.^{38, 39} TAS, oksidatif stres ile indüklenen bir dokunun strese karşı koyabilme yeteneğidir.⁴⁰ Periodontal hastalıklı bireylerde TOS'un arttığı,⁴¹ TAS'ın ise azaldığı gösterilmiştir.³⁷ Menopoz sonrası dönemde ise serum ve dişeti oluğu sıvısında (DOS) daha düşük TAS değerleri bulunmuştur.⁷

Cerrahi olmayan periodontal tedavi (COPT), periodontal tedavinin temel taşıdır ve periodontal enfeksiyonların kontrolü için önerilen ilk yaklaşımdır.⁴² Kadınlar özellikle menopoz ve menopoz sonrası dönemde periodontal hastalığa karşı daha duyarlı hale gelmektedirler. Bu nedenle, klinisyenin, yaşam döngüsünün evresine bağlı olarak, kadının ihtiyaçlarına göre periodontal tedaviyi bireysel olarak tanımlaması, özelleştirmesi ve uygun şekilde değiştirmesi zorunludur.⁴³ Menopoz döneminde yapılan periodontal tedavinin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda periodontal tedaviye verilen yanıt ile ilgili farklı sonuçlar bulunmuştur.⁴⁴⁻⁴⁶

Çalışmamızda menopozal durumun periodontal tedavi sonuçları üzerine etkisinin araştırılması ve salya enflamatuvar ve oksidatif belirteçlerin bu ilişkideki rolünün belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, dental plaktaki bakterilerin ve bakteriyel ürünlerin neden olduğu, dişi destekleyen bağ dokusu ve alveol kemikte enflamasyona bağlı yıkım ile karakterize enflamatuvar, kronik, enfeksiyöz hastalık olarak tanımlanır.⁴⁷ Periodontal hastalıklarda temel etyolojik ajan subgingival biyofilm içindeki gram negatif anaerobik veya fakültatif bakteriler olsa da,⁴⁸ periodontal doku yıkımının büyük kısmına mikroorganizmalar ve ürünlerine karşı gelişen doğuştan edinilen ve sonradan kazanılmış immün yanıt neden olur.⁴⁹

Avrupa Periodontoloji Birliği (EFP) ve Amerikan Periodontoloji Derneği (AAP) 2017 yılında bir çalıştayda ortak yaptıkları çalışma ile 1999 yılında yapılan sınıflamayı “Periodontal ve Periimplant Hastalıklar ve Durumların Sınıflaması 2017” olarak değiştirmiştir (Çizelge 1).⁵⁰ Bu yeni sınıflamaya göre hastalık durumundan önce periodontal sağlık durumunun tanımlanması gerekmektedir.

Çizelge 2. 1. Periodontal ve periimplanter hastalık ve durumların sınıflandırılması (2017)

PERİODONTAL VE PERİİMLANTER HASTALIK VE DURUMLAR (2017)

1. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar
 2. Periodontitis
 3. Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
 4. Periimplant Hastalık ve Durumlar
-

2.1.1. Periodontal Sağlık

Klinik değerlendirme baz alınarak gingivitis, periodontitis ve diğer periodontal durumlarla ilişkili hastalıkların bulunmama durumudur. Ayrıca herhangi bir klinik gingival enflamasyon belirtisi göstermeyecek şekilde başarıyla iyileşen, tedavi edilmiş hastalık hikayesi bulunan hastalar da bu sınıflamaya dahil edilir. Klinik olarak sağlıklı periodonsiyum kriterleri; ≤ 3 mm sondlama cep derinliği (SCD) ve $< 10\%$ sondlamada kanama (SK), klinik olarak kızarıklık, şişlik/ödem, püy olmaması durumudur.⁵¹

Periodontal sağlık durumu kendi arasında iki ana kategoriye ayrılmıştır: Sağlam periodonsiyumda gingival sağlık ve azalmış periodonsiyumda gingival sağlık. Sağlam

periodonsiyumda gingival sağlık, klinik olarak sondlamada kanama olmaması, kızarıklık, şişlik, ataçman ve kemik kaybı ve hasta semptomlarının olmaması durumudur. Fizyolojik kemik seviyesi (alveolar kemik kreti) ve mine-sement sınırı arası mesafe 1-3 mm arasındadır. Azalmış periodonsiyumda gingival sağlık ise hastanın periodontitis geçmişı olması/olmaması durumuna göre “stabil periodontitisli hastada gingival sağlık” ve “periodontitis olmayan hastada (dişeti çekilmesi, kron boyu uzatma vb...) gingival sağlık” olarak değerlendirilmektedir. Bu grubu ise gingival sağlık kriterlerini sağlayan klinik olarak sağlıklı periodonsiyuma sahip hastalar ile birlikte, enflamasyon geçmişinden dolayı mevcut ataçman ve/veya kemik kaybı bulunmasına rağmen SK, kızarıklık, şişlik, pü formasyonu, hasta semptomları bulunmayan azalmış periodonsiyuma sahip hastalar oluşturur.⁵⁰ Buna göre, azalmış periodonsiyumda klinik periodontal sağlık, yalnızca radyografik bulgular ile belirlenmemeli, klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir.⁵¹

2.1.2. Gingivitis

Gingivitis, “dental plak biyofilmiyle indüklenen gingivitis” ve “dental plakla indüklenmeyen gingival hastalıklar” olarak 2 kategoriye ayrılmaktadır.⁵⁰ Dental plağa bağlı gingival hastalıklar, bozulmamış/bütünlüğünü koruyan periodonsiyum üzerinde gelişebileceği gibi, azalmış periodonsiyum üzerinde de gelişebilir. Dental plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar, bakteriyel plağın primer sebep olmadığı ve plak eliminasyonu ile çoğu kez tamamen düzelmeyen durumu ifade eden bir terimdir. Gingivitis; SK yüzdelerine göre başlangıç (<%10), orta (%10-%30) ve şiddetli (>%30) olarak üç sınıfa ayrılır.⁵¹ Hastalığın erken evrelerinde ana semptomlar dişeti kızarıklığı, şişlik, SK, DOS’da artış olup klinik pratikte teşhis için kullanılabilecek parametreler Çizelge 2’de gösterilmiştir.⁵²

Sağlıklı dişetin tipik tanımlaması olan gülkurusu rengi enflamasyon varlığında pembeden kırmızıya doğru geçiş gösteren bir hal alır. Renkteki bu değişiklik enflame bölgedeki vaskülarizasyona bağlı olarak gerçekteşmektedir. Gingivitiste görülen histopatolojik değişiklikler şunlardır: ⁵²

- Bazal birleşim epitelinin proliferasyonu sonucu apikal ve lateral yönde hücre migrasyonları
- Mevcut kollajen türünde değişiklik ve beraberinde görülen kollajen fibrillerde ileri derecede yıkımlar
- Birleşim epiteline komşu kan damarlarında görülen vaskülit

- Fibroblastlarda görülen sitopatolojik değişimler
- İmmün ve enflamatuvar hücre popülasyonunda artış

Sağlıklı formdan enflame dişetine geçiş aşamasında dişetinde gerçekleşen bu değişikliklere bağlı olarak dişeti daha parlak ve gevşek olup yüzey pürüzlülüğü azalmıştır.⁵²

Çizelge 2. 2. Gingival sağlık ve dental plak kaynaklı gingivitis teşhisi

Parametreler	Sağlıklı periodonsiyum		Azalmış periodonsiyum (periodontitis hastası olmayan)		Başarılı bir şekilde tedavi edilmiş stabil periodontitis hastası	
Gruplar	Sağlık	Gingivitis	Sağlık	Gingivitis	Sağlık	Periodontitis hikayesi olan hastada gingivitis
SAK	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var
SCD	≤ 3mm	≤ 3mm	≤ 3mm	≤ 3mm	≤ 4mm (SK veya ≥4mm cep olmayacak)	≤ 3mm
SK	<%10	≥%10	<%10	≥%10	<%10	≥%10
Radyolojik kemik kaybı	Yok	Yok	Olası	Olası	Var	Var

SAK: Sondlamada ataçman kaybı; SCD: Sondlama cep derinliği (bütün bölgeler ve psödo cep olmadığını varsayarsak); SK: Sondlamada kanama.

2.1.3. Periodontitis

Gingivitisin ilerlemesi sonucu gelişen, oral kavitedeki dişlerin destek dokularından periodontal ligament ve alveolar kemikte ilerleyici doku yıkımı ile karakterize kronik enflamatuvar enfeksiyöz bir hastalıktır.² Klinik olarak dişetinde görülen enflamasyon, dişeti çekilmesi ve periodontal cep oluşumunun yanı sıra radyografik olarak periodontal ligament ve alveolar kemik kaybı ile karakterize ve hastalığın ileri seviyelerinde destek doku kaybına bağlı olarak mobilite ve dişlerde migrasyonlar, furkasyon tutulumları, diş kaybı görülebilir.²

Periodontitisin klinik teşhisi için, mine-sement birleşimi referans noktası alınarak, dişlerin standardize edilmiş bir sond yardımıyla çevresel olarak değerlendirilmesi sonucu ölçülen klinik ataçman kaybı ölçümü uygun bir yöntemdir.⁵³ Histopatolojik olarak; birleşim epitelinin mine-sement sınırından apikale doğru göçü, periodontal cep oluşumu, cep epiteline komşu alanlardaki kollajen fibrillerin yıkımı, kemik kaybı, birleşim ve cep epitelinde çok sayıda PMNL yanı sıra makrofaj, plazma hücreleri, lenfosit varlığı periodontitis için teşhis edici durumlardır.⁵⁴

Önceden kullanılan 1999 yılı sınıflamasında kronik periodontitis ve agresif periodontitis olarak adlandırılan hastalıklar, 2017 çalıştayında,² bu ayrımın patogenezinin tam olarak aydınlatamamasından dolayı “periodontitis” olarak tek kategoride birleştirilmiştir.

Yeni mevcut sınıflamaya uygun olarak periodontitis tanısı koyabilmek için;²

1. Komşu olmayan en az 2 dişte interdental klinik ataçman kaybı olması ya da
2. Vestibüler yüzde cep derinliğinin ve klinik ataçman kaybının 3mm ya da daha fazla olması gerekmektedir.

Ancak gözlemlenen ataçman kaybı dişin servikal bölgesine uzanan kök çürüğü, travmatik etkenlerle oluşmuş dişeti çekilmesi, molar diş çekimi veya üçüncü moların çekimi sonrası ikinci moların distalinde görülen klinik ataçman kaybı, vertikal kök kırığı gibi etiyolojik nedenlere bağlı olmaması esastır.²

Periodontitis 2017 yılında çok boyutlu olarak Evreleme ve Derecelendirme baz alınarak karakterize edilmiştir.⁵⁵

Evreleme: Hastalığın şiddeti ve hastalık durumunun karmaşıklığı baz alınarak belirlenmektedir. Klinik ataçman kaybı, kemik kaybının miktarı ve yüzdesi, SCD, açılal kemik defektlerinin varlığı ve boyutu, furkasyon içeriği, diş mobilitesi ve periodontitis nedenli diş kaybı gibi birçok faktöre bağlıdır. Hastalığın şiddeti belirlenirken en yüksek kaybın olduğu bölgedeki interdental klinik ataçman seviyesi (KAS), radyografik kemik kaybı ve periodontal nedenli diş kaybı dikkate alınır. Hastalık durumunun karmaşıklığı belirlenirken ise SCD, kemik kaybının paterni, furkasyon lezyonları, kalan dişlerin sayısı, diş mobilitesi, kret defektleri, çiğneme disfonksiyonları dikkate alınır. En yüksek kaybın olduğu bölgedeki interdental KAS, radyografik kemik kaybı ve periodontal nedenli diş kaybına göre ilk Evre belirlenir. Daha sonra karmaşıklık faktörlerinin varlığına göre ilk belirlenen evre bir üst evreye yükseltilebilir (Çizelge 3).²

Çizelge 2. 3. Periodontitiste Evrelendirme

Periodontitis Evreleri		Evre-1 Hafif periodontitis	Evre-2 Orta şiddette periodontitis	Evre-3 Şiddetli periodontitis	Evre-4 Şiddetli periodontitis
Şiddet	KAS	1-2mm	3-4 mm	≥5mm	≥5mm
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal üçlü %15-33 arası	Kökün ortası veya apikal üçlüsüne uzanan	Kökün ortası veya apikal üçlüsüne uzanan
	Diş kaybı	Periodontal kaynaklı diş kaybı yok		Periodontal kaynaklı diş kaybı ≤4 diş	Periodontal kaynaklı diş kaybı >4diş
Kompleks	Lokal SCD	Max. SCD ≤4mm genelde horizontal kemik kaybı	Max. SCD ≥5mm genelde horizontal kemik kaybı	Evre2'ye ek olarak; SCD ≥6 mm Vertikal kemik kaybı ≥3mm Furka tutulumu sınıf 2-3 Orta kret defekti	Evre 3'e ek olarak; Çiğneme disfonksiyon Sekonder okluzal travma (mobilité ≥2) Şiddetli kret defekti
Yayılım ve dağılımı	Tamamlayıcı olarak evreye ekle	Her bir evre için: Lokelize (%30'dan az diş ise) Generalize (%30'a eşit ve fazla diş ise)			

KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, SCD: Sondlama Cep Derinliği

Derecelendirme: Periodontitisin ilerleme riskini gösterir. Periodontitis, hastalığın biyolojik özelliklerine, bireysel hasta faktörlerine (öngörülen tedavi cevabı), hastalığın ilerleme oranına (hızı), tedavinin tahmin edilemeyen kötü sonuçlarına, hastalığın ya da tedavinin hastanın genel sağlığını negatif etkileme riskine, hastanın genel sağlık statüsüne, sigara kullanımına, diyabette metabolik kontrol seviyesine bakılarak derecelendirilir (Çizelge 4).²

Çizelge 2. 4. Periodontitiste Derecelendirme

Periodontitis Derecesi			Derece A Düşük risk (yavaş ilerleyen)	Derece B Orta risk (orta hızda ilerleyen)	Derece C Yüksek risk (hızlı ilerleyen)
Primer kriter	İlerlemenin direk kanıtı	Longitudinal veri (Radyografik kemik kaybı veya KAS)	5 yıl boyunca kayıp yok	5 yıl boyunca <2 mm kayıp	5 yıl boyunca ≥ 2 mm kayıp
	İlerlemenin indirekt kanıtı	% kemik kayıbı/yaş	<0.25	0.25-1.0	>1.0
		Vaka fenotipi	Fazla biyofilm depoziti ile yavaş yıkım	Biyofilm depozitiyle uyumlu yıkım	Biyofilm depozitini aşan yıkım
Derece modifiye edici faktörler	Risk faktörleri	Sigara	Sigara içmeyen	Günde 10'dan az sigara içen	Günde 10 ve üzeri sigara içen
		Diyabet	Normoglisemik diyabet/diyabet teşhisi olmayan	HbA1c <%7 olan diyabet hastaları	HbA1c >%7 olan diyabet hastaları
Periodontitisin sistemik etkisinin riski	Enflamatuvar yük	hsCRP	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyobelirteçler	KAS/kemik kaybının indikatörleri	Saliva DOS Serum	?	?	?

KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, HbA1c: Glikoz Hemoglobini, hsCRP: Yüksek Hassasiyetli C-Reaktif Protein, DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı.

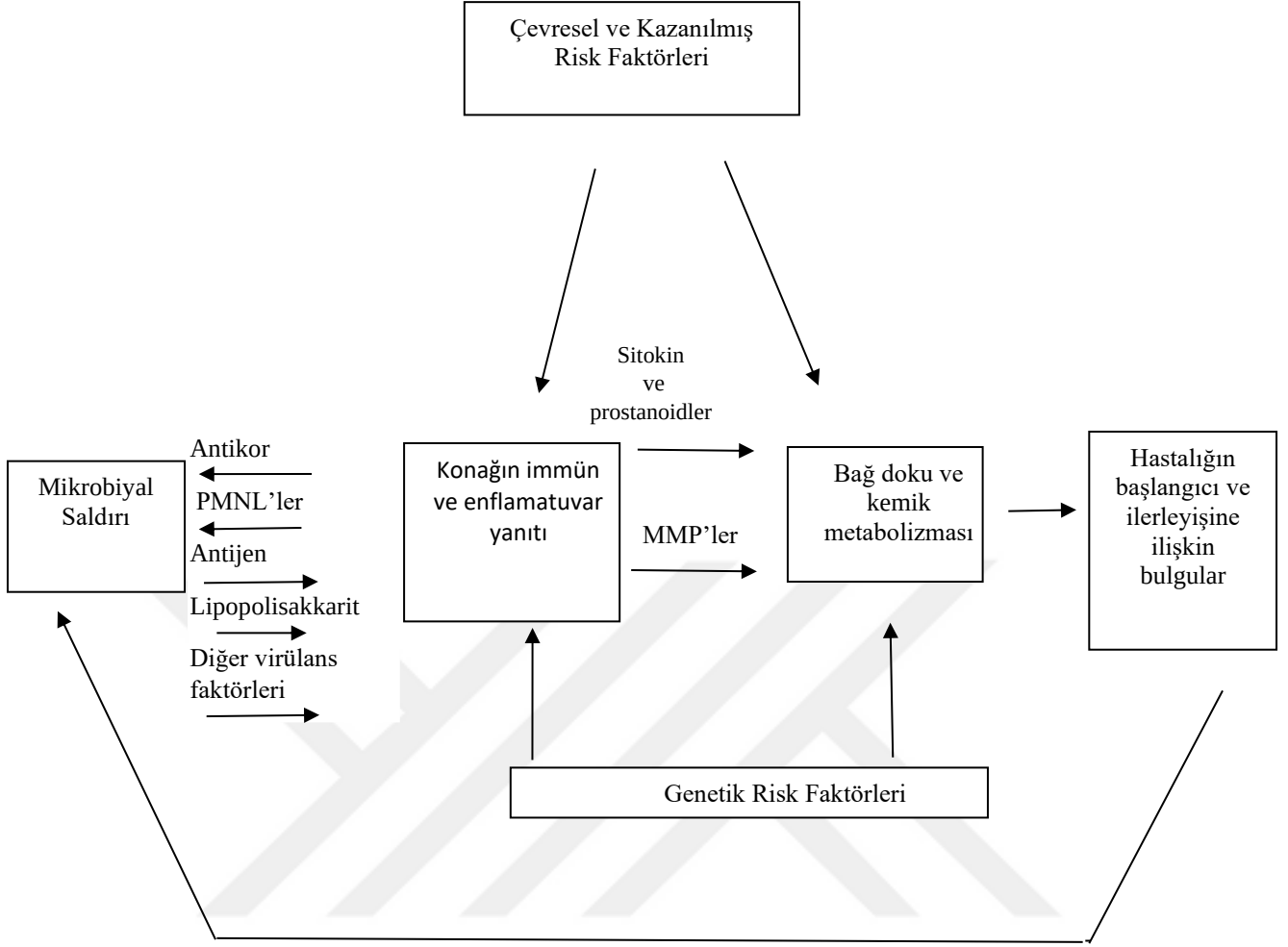
2.1.4. Periodontal Hastalık Patogenezi

İnsanlarda normal durumlarda mevcut olan mikroflora vardır. Bu flora, normal şartlarda pasif durumda olup konağın immün sistem de dahil fizyolojisinin normal gelişimini uyarırken çoğu kez patojenik olan eksojen mikroorganizmalara karşı konak sağlığının korunmasına katkıda bulunur.⁵⁶ Konak genel olarak kendi doğal mikroflorasıyla dengeli bir uyum içerisinde. Ağız boşluğu da vücudun diğer bölümleri gibi simbiyotik etkileşimde olduğu karakteristik bir mikrofloraya sahiptir.⁵⁷⁻⁶⁰ Diğer vücut yüzeylerinden farklı olarak ağız

boşluğu, mikrobiyal kolonizasyon için homojen bir ortam değildir. Ağız boşluğuna giren her mikroorganizma mikrobiyal habitat olarak konağın dinamik özellikleri nedeniyle kolonize olamaz.^{61,62} Konağın yerleşik florası ve ürünleri periodontal sağlık açısından periodonsiyumun gerekli ve faydalı komponentleridir.^{63, 64}

Periodontal hastalıklar, konak ile uyumlu mikrofloranın, mikrobiyal dental plak aracılığıyla dişeti oluğu içerisine yerleşip kommensal mikroflorayla yer değiştirmesi sonucu oluşan patojenik bir biyofilm nedeniyle oluşur. Yani, patojenik plak biyofilmi ve konak cevabı arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıkan enflamatuvar hastalıktır.^{65, 66} Hastalıkla karakterize yoğun enflamatuvar hücre birikimi, bağ dokusu ve alveol kemik yıkımından, konak tarafından verilen immünoenflamatuvar cevap sorumludur.⁶⁶⁻⁶⁸

Periodontal hastalık etiyolojisinde primer faktör, diş yüzeyinde mikroorganizmaların da birikmesine neden olan mikrobiyal dental plak olmakla beraber konak savunması hastalığın şiddetini ve yaygınlığını etkilemektedir.⁶⁹ Yakın zamana kadar hakim olan paradigma çoğunluğunu kırmızı kompleks bakterilerin (*Porphyromonas gingivalis* (P. gingivalis), *Trepanoma denticola* (T. denticola) ve *Tannerella forsythia* (T. forsythia)) oluşturduğu belirli mikroorganizmaların periodontitis etiyolojisinde rol oynadığı yönündeydi.⁷⁰ Ancak son gelişmeler periodontitis patogenezinin polimikrobiyal sinerji ve disbiyoz modeline dayandığını ortaya koymuştur.⁷¹⁻⁷⁵ Sağlıklı periodonsiyumda bulunan mikrobiyal topluluk patolojik mikrobiyata ile yer değiştirmiştir. Bu durum da immün sistem aracılığıyla verilen cevap sonucu yıkıcı enflamatuvar olaylar ve sonrasında periodontal dokularda meydana gelen ataçman kaybıyla sonuçlanır (Şekil 1).^{3, 76}



Şekil 2. 1. Konağın immün yanıtını değiştiren durumların periodontal hastalık üzerine etkisi.

Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA⁸² ve Page RC, Kornman KS^{3, 76} dan uyarlanmıştır.
PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit, MMP: Matriksmetalloproteinaz.

Periodontal hastalıkların histopatolojik açıdan daha iyi değerlendirilmesi açısından 1976'da Page ve Schroeder tarafından bir sınıflama yapılmıştır.⁷⁷ Sınıflama, hastalığın başlaması ve ilerlemesinde rol oynayan myeloid hücre ve lenfosit tiplerini tanımlamıştır.

Hastalık 4 aşamada incelenmiştir:

1. Başlangıç Lezyonu: Akut enflamasyona bir cevap olan nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Plağın birikimi sonrasındaki 2-4. günlerde oluşur. Gingival enflamasyonun başladığını işaret eden ilk belirtiler; vasküler dilatasyon ve enflamasyonun başladığı bölgedeki kan akımında artıştır. Kollajen yıkımı ve epitel hücre değişiklikleri başlar. Bu değişiklikler nötrofillerin kemotaktik faktörler aracılığıyla enflamasyon alanına göçü ve

vazodilatör etkili yıkım ürünlerinin oluşumu sonucudur. Aynı zamanda kompleman sistemi, kinin sistemleri ve araşidonik asit metabolitlerinin aktivasyonu da etkendir.⁷⁷

Nötrofiller içerdikleri granüllere bağlı olarak, oksijen bağımlı ve bağımsız mekanizmalar üzerinden farklı mekanizmalarla antimikrobiyal etkilerini göstermektedirler. Oksijen bağımsız mekanizmada, fagozom ve lizozom birleşimi sonucu oluşan fagolizozomda pH ve geçirgenlik değişiklikleri ve lizozomal enzimler aktiftir. Ayrıca nötrofiller fosfolipaz enzimini aktive ederek bakteriyel membran geçirgenliğini fosfolipid parçalanması yoluyla bozarak da bakteri ölümüne sebep olur.⁷⁷

2. Erken Lezyon: Plak birikimi sonrası 4-7. günlerde gelişir. Bu aşamada bağ dokusunda yoğun lenfosit infiltrasyonu hakimdir. Lenfosit ve alana en erken gelen nötrofillere ek olarak makrofaj, mast hücreleri ve plazma hücreleri de bulunabilir. Başlayan kollajen yıkım miktarı yoğun hücrel infiltrasyon alanlarında %70 oranına ulaşır ve üretilen kollajen miktarı düşüş göstermeye başlar. Histopatolojik karakteristiği olarak birleşim epitelinde retepegler gözlenmeye başlar. Bu da infiltrasyonun bağ dokuya doğru ilerlediğinin göstergesidir.⁷⁷

Periodontal hastalığın erken lezyon safhasında karşımıza çıkan lenfositler konağın hücrel/doğal bağışık yanıtını oluşturur. T lenfosit ve B lenfositler ortama hakimdir. Hücrel yanıtın başlaması için T hücrenin antijen sunan hücre ile etkileşime girmesi gerekmektedir.⁷⁸⁻⁸² B hücresi ise antijeni tek başına tanıyabilir. Patojenin öncelikle antijen sunan hücreler tarafından tanınıp yakalanması gereklidir.⁸³ Bu olay olgunlaşmamış dendritik hücreler, makrofajlar, Langerhans hücreler üzerindeki mikroorganizmaların spesifik moleküler yapılarını tanıyabilen çeşitli yüzey reseptörleri sayesinde gerçekleşmektedir.^{81, 82, 84-86} Reseptör-agonist sinyali alındıktan sonra hücre içerisindeki sinyal ileti yolu ile dost ya da düşman olarak algılanır ve sonrasında sitoplazma içerisinde nükleer faktör Kappa B (NF-KB) açığa çıkışı ile sonlanır. Açığa çıkan NF-KB'nin çekirdeğe geçmesi ve aktivasyonu sonucu çeşitli uyarıcı etkili moleküller ve sitokin üretimi gerçekleşir.^{87, 88} Bağışık yanıtı yöneten T hücrelerinin alt gruplarının dengesi, enfeksiyonu elimine etmek için hangi tip kazanılmış bağışık yanıtın kullanılacağını belirler. T-helper (Th)0 hücrelerinin aktivasyonla Th1 ve Th2 hücrelerine dönüşmesi sonucu Th1 hücreleri hücrel bağışık yanıtı uyarırken Th2 hücreleri sıvısal bağışık yanıtı harekete geçirir ve anti-enflamatuvar özellik gösterir.⁸⁹⁻⁹¹ Th1 hücreleri, TNF- β , IL-1 β , IL-2, IL-6 ve İnterferon-gama (IFN- γ) gibi proenflamatuvar sitokinleri, Th2 hücreleri de IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi antienflamatuvar sitokinleri salgılamaktadır.^{78, 79, 92-94}

3. Yerleşik Lezyon: Plak birikimi sonrası 14. gün gözlenir. Yoğun plazma hücre infiltrasyonu primer karakteristik görüntüsüdür. Önceki günlerde başlayan bağ dokusu yıkımı

devam etmektedir. Birleşim epiteli apikale ve laterale doğru yer değiştirme eğilimindedir. Kemik kaybı henüz başlamamıştır. Bu aşamada diş eti klinik olarak orta veya şiddetli düzeyde enflame görünümündedir.⁷⁷

Periodontal hastalığın histopatolojik safhalarından yerleşik lezyonda karşımıza çıkan plazma hücreleri konağın kazanılmış sıvısal bağışıklık yanıtına neden olur. Bu yanıtta ekstrasellüler bakteri ve bakteri antijenleri ile etkileşime girip antikor üreten B hücreleri görev alır. B hücreleri kemik iliğinde farklılaşırlar ve bağ dokusuna geçtikten sonra plazma hücrelerine dönüşürler. B hücreleri immunoglobulin (Ig) olarak da ifade edilen antikorları üreterek immün koruma başlatır. Eğer B hücreleri farklılaşıp koruyucu nitelikteki antikora dönüşürse etken mikroorganizmalar elimine edilir ve periodontal hastalığın ilerleyişi kontrol altına alınmış olur. Duyarlı bireylerde ise koruyucu nitelikte olmayan antikor üretimi bağ dokudaki yıkımın devam etmesine neden olur.^{78, 95-97}

4. İlerlemiş Lezyon: Alveolar kemik yıkımının başladığı aşamadır. Hastalık artık ‘periodontitis’ aşamasına geçmiştir⁹⁸ ve periodontal cep oluşumu, cep epitelinde klinik olarak sondlamada ağrıya da sebep olan ülserasyonlar, ataçman kaybı görülmeye başlar. Plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu devam eder.⁷⁷

Makrofajlar, enfekte bölgede IL-17 üretimini indükleyen IL-23 üretir. IL-17 nötrofil farklılaşmasını ve kemik iliğinden salınmasını uyaran granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)’i indükler. Makrofajlar, nötrofilleri fagosite ettikten sonra, IL-23 üretimini azaltırlar ve IL-10 ve Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) üretimini başlatırlar. Bu olay enflamasyon bölgesinde nötrofil toplanmasını durdurur. Görevini tamamlayan nötrofiller apoptotik nötrofiller haline dönüşür ve makrofajlar yoluyla fagosite edilerek yok olurlar. Enfeksiyonun ilk saatlerinde savunmayı dokularda hazır bulunan makrofajlar üstlenirler ancak sayıca fazla değildir.

Enflamatuvar bileşiklerden bir diğeri olan protein kaynaklı lipopolisakkaritler, P. gingivalis gibi gram negatif bakterilerin hücre duvarının ana bileşenidir.⁹⁹ Eksojen kaynaklı düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) varlığı, TNF- α , IL-1 β , IL-6, Prostaglandin E2 (PGE2) gibi proenflamatuvar sitokin üretimini, ve makrofajlardan matris metalloproteinaz (MMP) oluşumunu indüklemektedir.^{67, 94, 100, 101}

2.1.5. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü

Sitokinler homeostazı sağlamada, patojenlere karşı ilk tepkiyi oluşturmada ve bariyer bölgelerdeki uyarılar ile doku hücreleri arasında lenfosit ve aksesuar hücreler aracılığıyla iletişimi sağlamada etkili moleküllerdir.¹⁰² İnsan çalışmaları temelinde ve deneysel hayvan periodontitis modellerinde yapılan çalışmalar, sitokin ve reseptörlerinin ekspresyonunun manipüle edilmesinin alveolar kemik kaybı fenotipini etkilediğini göstermiştir.^{103, 104} Periodontal dokulardaki sitokin ağı üzerine yapılan çalışmalar periodontitis için sitokinleri hedefleyen tedavilerin başarılı sonuçları olduğunu ortaya koymaktadır.¹⁰⁵

Solunum yolları, gastrointestinal sistem ve periodontal dokular enfeksiyon açısından bariyer bölgelerdir. Periodontal doku ve oral mikrobiyaya, çiğneme ve solunum mekanizmasıyla ilişkili fiziksel ve kimyasal uyarılara maruz kalmaktadır.¹⁰⁶ Normal şartlar altında oral mikrobiyaya ile immün sistem denge halindedir. Bununla birlikte, bir "kilit taşı" olan patojen kolonizasyonundan sonra, mikrobiyatanın bileşenleri ve bunların toplam sayıları değişir, bu da tüm topluluğun patojenitesini yükseltir ve doku homeostazını bozar. Sonrasında aktif hale gelen immün sistem hücrelerinin enflamasyon bölgesine infiltrasyonu ve osteoklastik hücre aktivasyonu sonucu yumuşak ve sert dokuda harabiyet başlamaktadır.¹⁴

Periodontitisteki enflamatuvar reaksiyon sonucu kemik kaybının olup olmayacağı iki kritik faktöre bağlıdır: Gingival dokulardaki enflamatuvar mediyatörlerin konsantrasyonu kemik rezorpsiyonuna neden olacak yoğunlukta olmalıdır ve enflamatuvar mediyatörler alveol kemiğe ulaşabilmek için gingival dokulara penetre olmalıdır.^{107, 108} Bakteri invazyonu ile kemik arasındaki bölgede 2.5 mm'lik bir alan yaratıldığında kemik rezorpsiyonunun durduğu gösterilmiştir.¹⁰⁹

Periodontitisin başlangıç ve ilerleme safhalarında immün yanıtın aktivasyonu hastalığa özgü sitokin tanımlanmasını sağlamaktadır. Bu durum da hastalığın tedavisi için sitokin hedefli tedavilerin gelişmesine yol açmıştır. Bu tedavilerde, esas olarak hedeflenen patojenik sitokinler monoklonal veya poliklonal antikorlar kullanarak bloke edilir veya antienflamatuvar sitokin, reseptör antagonistleri, tuzak reseptörler gibi antienflamatuvar ajanlar geliştirilip korunur.¹¹⁰

Yerel disbiyotik mikroorganizmalara karşı patolojik konak immün tepkisi kabaca üç aşamaya ayrılabilir:

1) İlk tehdit dalgası, doğrudan mikrobiyom ve periodontal doku hücreleri arasında, yani mukozal epitel hücreleri ve dişeti fibroblastlarını ve diğer immünoisitleri içeren konakçı hücreler arasında meydana gelir.

2) Ardından patojen uyaranların devamı ve dokularda oluşan hasar neticesinde PMN'ler, antijen sunan hücreler (APC'ler), T hücreleri (Th17...) bölgeye gelmektedir. Enflamasyon süreci genel olarak, lezyon bölgesine göç eden fagositik hücrelerle (nötrofil, makrofaj) başlar.

3) Mikrobiyom ve konak hücreleri arasındaki etkileşimler, reseptör aktivasyonu ve akış sinyali ile sitokin salgısının ilk dalgasına yol açar.

Bu sitokinlerin temsilcileri, IL-1 ailesi, IL-6 ailesi ve TNF'dir. Bu sitokinler, lenfosit gelişimi ve doku yıkımı üzerinde pleiotropik etkilere sahiptir ve tümü proenflamatuvar sitokinler olarak kabul edilmektedir. Ek olarak, lenfositlerin spesifik bir alt kümesinin farklılaşmasıyla yakından ilgili bir grup sitokin, mikrobiyom tarafından uyarıldıktan sonra PMNL'ler, APC'ler ve yerel lenfositler tarafından salgılanır. IL-1 ve IL-6 ailelerinden üyelerin katılımıyla, bu sitokinlerin uyarılması, karşılık gelen sinyal yollarının aktivasyonuna ve belirli hücrelerin olgunlaşmasına ve farklılaşmasına yol açar. Bu hücre alt kümelerinin her biri, pozitif bir geri bildirim mekanizması veya doğrudan efektör olarak hareket edebilen belirli bir sitokin kalıbı salgılar.

İnterlökin-6 ailesi: İnterlökin-6 ailesinin üyeleri arasında IL-6'nın, periodontitis riski ve patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilirken, IL-11 ve yeni eklenen üye IL-35'in antienflamatuvar sitokinler olarak davrandıkları görülmektedir. İnterlökin-6'nın doğrudan bağlandığı reseptör, hepatositler, monositler ve lenfositler gibi hücrelerde bir transmembran formunda membran IL6 reseptörü (mIL-6R) salgılanan IL-6R'dır.¹¹¹

İnterlökin-6, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreler, makrofajlar, B ve T lenfositler, dendritik hücreler gibi aktive edilmiş birçok immün sistem hücresi tarafından salgılanmaktadır.¹¹² Makrofajlar, nötrofiller, keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından enfeksiyon ve travma gibi uyaranlara yanıt olarak sentezlenen¹¹³ çok işlevli bir sitokin olan IL-6, antikör (ve otoantikör) üretimi, T hücrelerinin aktivasyonu, B hücre farklılaşması, akut faz proteinlerinde artış, hematopoez, anjiyogenez indüksiyonu, vasküler geçirgenlik ve osteoklast farklılaşması dahil olmak üzere bir dizi biyolojik süreci uymaktadır.¹¹⁴⁻¹¹⁷

İnterlökin-6'nın patojen ilişkili moleküller, uyaranlar ve diğer proenflamatuvar sitokinler tarafından indüklenen enflamasyonu arttırıcı bir sitokin olduğu ve adaptif immün yanıt üzerinde proenflamatuvar bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir.¹¹⁸⁻¹²⁰ Diğer taraftan IL-6'nın enflamasyonda hem proenflamatuvar¹²¹ (karaciğer tarafından akut faz protein sentezlenmesinin indüksiyonu) hem de antienflamatuvar^{122,123} (nötrofil aktivasyonu ve proenflamatuvar sitokin sentezinin inhibisyonu) olarak kronik hastalıklarda çift taraflı işlev görebildiği de belirtilmiştir.

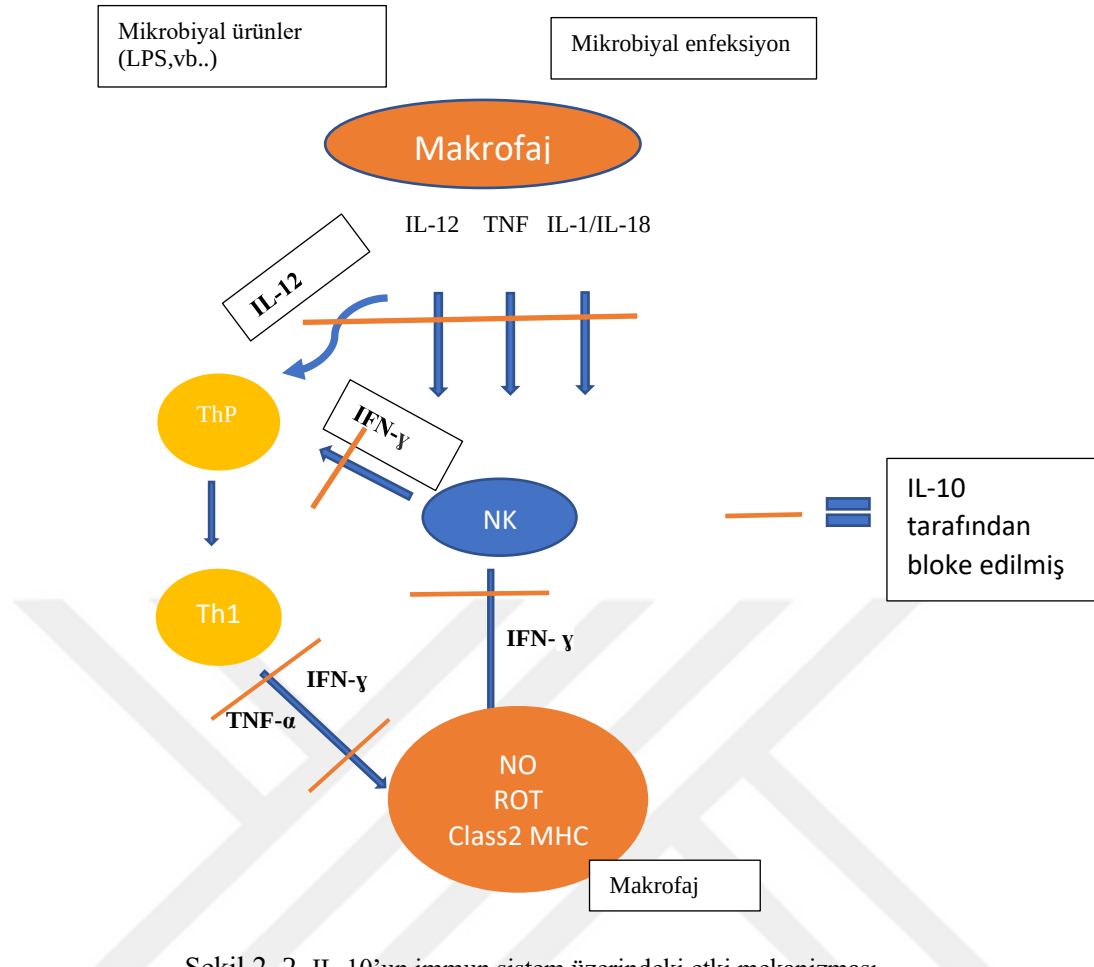
İnterlökin-6 periodontal hastalıkta akut fazda sentezlenen ve akut faz proteinlerin düzenleyicisi olan en çok çalışılan enflamatuvar belirteçlerden biridir.^{124, 125} Hajishengallis ve arkadaşları^{126, 127} dişeti epitel hücrelerinin *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* veya diğer mikrobiyal ürünler ile invitro olarak uyarılması sonucu IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokin üretiminin indüklendiğini göstermişlerdir. DeneySEL bir hayvan modelinde periodontitisin başlangıç aşamasında yüksek IL-6 salgılandığı ancak ilerleme ve çözülme aşamalarında düşük dozlarda IL-6 seviyeleri bulunduğu gözlenmiştir.¹²⁸

Yayınlanan bir çalışmada, ileri kemik yıkımı görülen agresif periodontitis ve gingivitis hastalarının DOS IL-6 değerleri karşılaştırılmış ve agresif periodontitis hastalarında 10,5 kat azalma olduğu söylenmiştir.¹²⁹ Burdan yola çıkarak IL-6, hem enflamasyona aracılık etmede, hem kemik dokusu yıkımında, hem de rejeneratif süreçlerde rol oynayan bir pleiotrofik aracı olarak tanımlanmaktadır.^{129, 130} İnterlökin-6'nın proenflamatuvar veya antienflamatuvar rolü çeşitli hücre içi molekülleri içeren sinyal mekanizması tarafından belirlenmektedir.¹³¹

Enflamatuvar sitokinlere ve periodontal patojenlere karşı yanıt oluşturma kapasitesine sahip insan dişeti fibroblastları (HGF), proenflamatuvar sinyal durumunda (*P. gingivalis* kaynaklı lipopolisakkarit (LPS) veya IL-1 β) IL-6 üretimini arttırmaktadır.¹³² Artan IL-6 proenflamatuvar sitokin rolüyle fibroblast ve makrofajların da olaya dahil olmasına neden olarak periodontal enflamasyonun ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.¹³² Hadzic ve arkadaşları¹³³ Evre IV periodontitisli hastalarda periodontal parametreler ile tükürük IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

İnterlökin-10 ailesi: İnterlökin-10, aktive edilmiş makroglar/monositler ve lenfositler tarafından salgılanan çok yönlü bir antienflamatuvar bir sitokindir.¹³⁴ İnterlökin-10, Th2 hücreleri,¹³⁵ APC'ler,¹³⁶ Th17 hücreleri,¹³⁷ proenflamatuvar sitokinler üzerinde baskılayıcı etkiye sahipken regülatör T hücresi (Treg) hücrelerinin sentezlenmesini arttırıcı etkiye sahiptir.^{138, 139} Ayrıca aktive edilmiş T hücrelerinde Receptor activator of Nükleer Kappa-B Ligandı Reseptör Aktivatörü (RANKL) ekspresyonunu baskılayabildiği bildirilmiştir.^{140,141}

İnterlökin-10, koruyucu antikorların üretimini teşvik edici ve proenflamatuvar sitokin oluşumunu inhibe edici etkisiyle immün sistemi düzenleyici bir rol oynamaktadır (Şekil 2).¹⁵ Ayrıca periodontal açıdan, hastalığın ilerlemesini önleyerek periodontal sağlık idamesini sağlaması açısından önemli bir sitokindir.¹⁴² İnterlökin-10 eksikliğinin şiddetli periodontal enflamasyona yol açtığı ve kemik kaybını daha da hızlandırdığı gösterilmiştir.¹⁴³ Zhang ve arkadaşlarının¹⁴⁴ yayınladıkları çalışmada IL-10 konsantrasyonuna bağlı olarak HGF’lerde osteoprotegerin (OPG) düzeylerinin arttığı ve RANKL düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. İnterlökin-10’un makrofaj fonksiyonunu değiştirerek immünosupresyonu indüklediği belirtilmiştir.¹⁴⁵ Enflamasyon varlığında IL-10 makrofaj yüzeyindeki reseptörü ile birleşir ve IL-6 üretimini azaltır.¹⁴⁶ Shi ve arkadaşları,¹⁴⁷ immün yanıt düzenlenmesinde etkin rolü olan ve IL-10 salgılayan B hücrelerinin,¹⁴⁸ proenflamatuvar sitokin ekspresyonunu azaltarak ve Th17 hücrelerinin lokal proliferasyonunu azaltarak, lokal konakçı immün yanıtlarını modüle edebildiğini ve alveolar kemiğin enflamatuvar hasarını önleyebildiğini doğrulamıştır.



Şekil 2. 2. IL-10'un immün sistem üzerindeki etki mekanizması.

IL-10 bir dizi sitokin üretimini inhibe ederek immün yanıtı durdurma yeteneği ile tanımlanmaktadır. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A¹⁵'dan modifiye edilmiştir. ThP: Thelper, Th1: Thelper-1, NO: Nitrik oksid, ROT: Reaktif oksijen türleri, IFN- γ : İnterferon gama, TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa, NK: Natural Killer, Class2 MHC: Class 2 of Major Histocompatibility Complex, IL: İnterlökin.

2.1.6 Periodontal Hastalıkta Oksidatif Stresin Rolü

Oksidatif stres, ROT ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan enflamatuvar bir süreçtir.²⁰ Oksidatif stres hem bağışıklık sisteminin mikroorganizmalarla ve hücre içi sinyal iletileriyle baş etmesini sağlayan önemli bir fizyolojik süreçtir hem de birçok enflamatuvar hastalıkta rol oynayan lipidlere, proteinlere ve nükleik asitlerde hasar bırakan bir patomekanizmadır.¹⁴⁹

Oluşan stresin türü meydana gelen reaktif oksijen/nitrojen ürünleri arasındaki hassas dengeye ve dokunun antioksidan kapasitesine bağlıdır. Oluşan stres ile çeşitli serbest radikaller üretilir ve substratlarla etkileşime girerek hücrel bileşenlere zarar verebilir. Mitokondri organelinde gerçekleştirilen aerobik solunum (oksijenli solunum), steroid yapıdaki bileşiklerin üretimi, sitotoksik etkilere sahip hücrelerin işlevlerini gerçekleştirebilmeleri, bazı hidrolaz ve oksidaz enzimlerinin aktivitelerini

gerçekleştirebilmeleri için serbest radikal yapımı mutlaka gereklidir.¹⁵⁰ Oluşan serbest radikaller, immün cevapta ve karaciğer metabolizmasında rol alırlar ancak etki yeri daima hücre içi sinyal yollarındadır.¹⁵¹ Fizyolojik koşullar altındaki bir hücrede oluşan yüksek konsantrasyonlu reaktif oksijen veya nitrojen ürünlerinin oksidatif hasara yol açmayacağı ve hücrenin bunlarla başa çıkmak için gerekli ve yeterli araçlara sahip olduğu hipotez edilmiştir.

Oksijen (O_2) ve nitrojen molekülleri serbest radikal kaynaklarıdır. Reaktif oksijen türleri (ROT), hidroksil radikali ($OH^\cdot$), süperoksid ($O_2^\cdot$) ve nitrik oksit ($NO^\cdot$) gibi radikaller ve hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit ($HOCl$), ve ozon (O_3) gibi radikal olmayan fakat hücre içi veya hücre dışı ortamlarda radikal oluşturma özelliğine sahip reaktif türleri de içeren genel bir terimdir.^{30, 152} $O_2^\cdot$, $NO^\cdot$ ve diğer reaktif oksijen ürünleri geri dönüşümlüdür ve hücre içi sinyal iletimi açısından yararlı parçacıklardır.¹⁵³ Reaktif oksijen türlerinin en önemli radikallerinden biri olan $O_2^\cdot$, O_2 'nin indirgenmesi sonucu üretilen ilk üründür. En önemli kaynağı ise PMNL fonksiyonları sonucu üretilenlerdir. Polimorfonükleer lökositlerde membranda lokalize Nikotinamid Adenin Dinikleotit Fosfataz (NADPH) enzimi vasıtasıyla ROT üretimi gerçekleşmektedir.¹⁵² Süperoksid ($O_2^\cdot$) radikalinin osteoklastların kemiğe yakın yüzeyinde görüldüğü ve dolayısıyla kemik matrisi yıkımında görev aldığı belirtilmiştir.¹⁵⁴

Fizyolojik koşullar altında bu zararlı okside parçacıklar çoğunlukla antioksidan enzimler (süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz) tarafından uzaklaştırılır.¹⁵⁵ Diğer taraftan açığa çıkan bu parçacıkların nükleozidlerin oksidasyonu sırasında lipitlere, proteinlere ve Deoksiribo Nükleik Asit (DNA)'ya zarar verebileceği ortaya konulmuştur.^{22, 156} Bu nedenle de oksidatif stres kaynaklı hasarın değerlendirilmesi için biyobelirteçlere gereksinim duyulur.¹⁵⁷

Toplam antioksidan kapasitesi/durumu/potansiyeli oksidatif stres ile indüklenen bir dokunun strese karşı koyabilme yeteneğidir.⁴⁰ 1990'lı yılların başında Miller ve arkadaşları (1993) mevcut TAS'ı ölçmek için yeni bir test oluşturmuşlardır. Bu testin en büyük avantajı tek bir bileşiğin antioksidan kapasitesini değil, biyolojik bir numunedeki tüm antioksidanların kapasitesini ölçmesidir.¹⁵⁸

Total oksidan seviye (TOS) ölçümü ise lipid peroksidasyonunun ve oksidatif stresin tespit edilmesinde kullanılan ve total oksidan durumu belirten güncel bir yöntemdir.^{38,39} 2005 yılında, toplam oksidatif durumu ölçmek için asidik ortamda çeşitli oksidan türlerinin mevcudiyetinde demir iyonunun ferrik iyonla oksidasyonuna dayanan bir yöntem açıklanmıştır.³⁸ Belirli ROT veya ROT ürünlerine odaklanan önceki yöntemlerden farklı olarak, bu yöntem tüm oksidan durumunun stabil, uygun maliyetli ve uygun bir ölçümü olarak kullanılabilir. Farklı oksidan moleküllerin tek tek ölçümünün oksidan

moleküller arasındaki etkileşimi tam yansıtamaması ve pratik bir yöntem olmaması nedeniyle TOS ölçümünün diğer yöntemlere göre üstün olduğu düşünülmektedir.¹⁵⁹⁻¹⁶²

Periodontal hastalık üzerine oksidatif stresin bir rolü olduğu uzun süredir bilinmektedir.^{23, 163} Oksidatif stresin kronik periodontitisin altında yatan patofizyolojik mekanizmalardan biri olduğu kabul edilmektedir.²¹ Periodontal doku yıkımından antioksidan savunma sistemi ve reaktif oksijen ürünleri arasındaki homeostatik denge kaybının sorumlu olduğuna inanılmaktadır.³⁰ Oksidatif stres ürünleri olan ROT ve lipid peroksidazın (LPO) kronik periodontitis ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.³⁰ Bazı çalışmalar periodontitisli hastalardan elde edilen lökositlerin düşük oksidatif kapasiteye sahip olduğunu gösterirken¹⁶⁴ bazı çalışmalar ise periodontitisli hastalardan elde edilen lökositlerin yüksek oksidatif serbest radikaller barındırdıkları sonucunu¹⁶⁵ ortaya koymuştur. Farklı sonuçlar hastalığın patogeneze mekanizmalarının farklı dinamiklere sahip olabileceğini veya farklı periodontitis formlarının olabileceğini göstermektedir.¹⁶⁶

Periodontitisli hastalarda oksidatif stres analizi için yapılan birçok gözlemsel çalışma sonucunda kontrol grubuna göre kan ve salyada yüksek oksidatif stres değerleri ve/veya düşük antioksidan kapasitesi değerleri açısından birbiriyle tutarlı sonuçlar bulunmuştur.⁴⁰ TOS/TAS oranı olan oksidatif stres indeksi (OSI) ve TOS, periodontitis ile ilişkili oksidatif stresi ölçmek için yaygın olarak kullanılmış,¹⁶⁷ periodontal hastalıklı bireylerde yüksek salya,^{37,41} DOS,^{37,41} ve serum^{37,41,43} TOS seviyelerinin bulunduğu ve periodontal tedavi sonrasında ise salya,¹⁶⁸ DOS,^{168,169} ve serum^{168, 169} TOS seviyelerinin düştüğü rapor edilmiştir.

Diğer taraftan kandan alınan sonuçlar doğrultusunda lokal olarak salyada da düşük TAS bulunduğu gözlenmiştir.^{40,170,171} Total antioksidan kapasiteye katkısı olan süperoksid dismutaz aktivitesi¹⁷² ile glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitelerinin¹⁷³ de periodontitisli hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür. Periodontal hastalıklı bireylerde salya,^{30,37,170, 171,174} DOS,^{30,175} ve serum^{30,37,171,174,175} TAS seviyelerinin düştüğü rapor edilmiştir. COPT sonrasında ise Novakovic ve arkadaşları¹⁷⁶ salya TAS değerlerinde artış olduğunu göstermişlerdir.

Oksidatif stresin en önemli belirteçlerinden biri olarak kabul edilen 8-OHdG; hasar görmüş DNA' nın guanin proteininin oksidasyonu sonucu oluşur.^{177,178} Hasar sonucu vücut sıvılarından atılan oksitlenmiş bir nükleozittir. Oksitlenmiş DNA'nın en kararlı ürünüdür. Malignite (oral kanserler¹⁷⁹), enflamatuvar (periodontitis¹⁸⁰) ve otoimmün bozuklukların (Sjögren sendromu¹⁸¹) patogenezinde vücut sıvılarından tespit edilen ve oksidatif stresin biyobelirteci olarak kullanılabilecek bir ürün olduğu yapılan çalışmalar tarafından desteklenmektedir.¹⁸²

8-hidroksi-2'-deoksiguanosin (8-OHdG)'nin periodontopatojenik bakterilerle ilişkisi olduğu ve erken dönem salya 8-OHdG seviyelerinin belirlenmesinin periodontal durumu doğru bir şekilde değerlendirmek ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek açısından etkisi olduğu yapılan çalışma sonuçları neticesinde belirlenmiştir.^{32-36,183} Polimorfonüklüler lökositler, LPS uyarısına yanıt olarak periodontitiste ROT üretir.¹⁸⁴ Dişeti fibroblastlarında biriken ROT, DNA hasarına neden olur ve fibroblastlarda 8-OHdG seviyesi yükselir.¹⁸⁵ DNA'dan ayrılan serbest 8-OHdG molekülleri kana salınır ve nihayetinde idrar yoluyla atılır.¹⁸⁶ Periodontitis kaynaklı oksidatif stres karaciğer hasarına neden olabileceğinden¹⁸⁷, periodontitisin iyileştirilmesi ve gingival oksidatif stresin azaltılması, dolaşımdaki oksidatif stres ve sistemik hastalıkların oluşumunu azaltmak için önemli olabilir.¹⁸⁸

Çok sayıda çalışmaya göre, periodontal hastalığı olan kişilerin salyalarında sağlıklı kişilere göre daha yüksek 8-OHdG seviyeleri gözlenmiştir ve bu durum belirtecin periodontal enflamasyon sırasında artmış ROT üretimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^{177, 178, 189} Literatürde salya 8-OHdG düzeylerinin de periodontal yıkımla ilişkili olduğu bir dizi çalışma mevcuttur.¹⁹⁰⁻¹⁹³ Sıçanlarla yapılan çalışmada, dental plağın mekanik olarak uzaklaştırılması sonrası dişeti ve dolaşımdaki oksidatif stresin ve dolayısıyla plazma 8-OHdG seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir.¹⁸⁵ Periodontal tedavinin DOS,¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ salya^{192,194,195,197} ve serum¹⁹⁷ 8-OHdG seviyelerini azalttığına dair sonuçlar mevcuttur.

2.1.7. Periodontal Hastalık ve Sistemik Durum İlişkisi

Periodontal hastalık, bakteriler ve lipopolisakkarit gibi ürünleri tarafından başlatılır ve konak tarafından verilen yüksek bir enflamatuvar tepkiye neden olur. Bu enflamatuvar tepki artmış bir osteoklastik aktivite ve nihayetinde kemik kaybına yol açar. Periodontitisli bireylerde sistemik olarak artmış akut faz proteinleri, plazma antikor seviyeleri, pıhtılaşma faktörü, total beyaz kan hücre sayısı, nötrofiller, C reaktif protein (CRP), IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2 ve IL-6 görülür. Periodontitis, sistemik hastalıklarda görülen aynı kronik enflamasyon modeli üzerinde çalıştığından, ikisi arasında çift yönlü bir bağlantı olduğunu öne sürmek için yeterli kanıt vardır.¹⁹⁸ Bu ilişki, hem periodontal patojenlerin ve lokal enflamatuvar mediyatörlerin sistemik etkilerine, hem de bazı sistemik hastalıkların kişiyi periodontal hastalığa yatkın hale getirmesine bağlanmıştır. Nitekim, priodontal hastalıkla kardiyovasküler hastalık (KVH),¹⁹⁹ diyabet,²⁰⁰ hipertansiyon, obezite,²⁰¹ hiperlipidemi,²⁰² düşük doğum ağırlığı,²⁰³ ve menopoz²⁰³ gibi diğer kronik hastalıklar arasında korelasyon bulunduğu

gösterilmiştir. Araştırmacılar periodontal hastalık patogeneğinde bu hastalıkların etiyolojik rolü olduğunu hipotez etmektedirler.²⁰⁴

Kardiyovasküler hastalık ve periodontal hastalık arasındaki en makul ortak patogene, ikisinin de kronik ve düşük dereceli enflamasyon ile oluşup ilerlemesidir.²⁰⁵ Dişeti oluşunda ilerleyen bakteri kolonizasyon aktivitesi sonucu dişeti oluşu derinleşir.²⁰⁶ Derinleşen oluk neticesinde oluşan periodontal cep patojenik bakteriler rahatça geliştiği anaerobik bir ortam yaratır ve meydana gelen LPS'ler ve MMP'ler konağın lokal ve sistemik immün yanıtına meydan okur. Bunun sonucunda dolaşımdaki patojen bakteriler artar ve geçici bakteriyemi oluşur.²⁰⁷ Konağın kan damarlarında aterom plakları oluşumu olgunlaşmasını destekleyen immün yanıtı başlatır.²⁰⁸ Hücre, moleküler ve klinik çalışmaların çoğu, aterosklerotik durumlarda meydana gelen hücresel değişikliklerin kronik enflamatuvar-fibroproliferatif bir hastalık modeli olduğunu doğrulamaktadır.^{205,209} *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) ve *P. Intermedia* ateromatöz plakta bulunan ve periodontopatojen oldukları bilinen bakterilerdir.²¹⁰⁻²¹² Oral Enfeksiyon ve Vasküler Hastalık Epidemiyoloji Çalışması (INVEST) verilerine göre periodontal kaynaklı kemik kaybı ve karotis aterom plak kalınlığı arasında doza bağlı orantı olduğu sonucu bulunmuştur.²¹³ Avrupa Periodontoloji Birliği ve AAP, yaptıkları çalıştayın sonucuna göre yayınladıkları ortak bir konsensüs raporunda diğer etken hastalıklar elimine edildiğinde periodontitisli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için istatistiksel olarak anlamlı aşırı risk bulunmuştur.²¹⁴ Önemli epidemiyolojik ve deneysel veriler, periodontitis, çürük dişler ve kötü ağız hijyeninin genel popülasyonda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla pozitif olarak ilişkili olduğunu tutarlı bir şekilde göstermiştir.²¹⁵⁻²¹⁷

Löe 1993 yılında, periodontitis diabetin altıncı komplikasyonu olarak tanımlamıştır.²¹⁸ Yapılan insan çalışmaları periodontal tedavinin diabetik hastalarda glikolize hemoglobini azaltabildiğini göstermektedir.²¹⁹⁻²²¹ Ayrıca periodontitisin diabetli bireylerde daha yaygın görüldüğü belirtilmiştir.²²² Diabetli hastalarda doku tahribatı, periodontal yıkım diğer periodontitisli hastalara göre daha şiddetlidir ve hasarlı doku onarımı daha yavaş ilerler.²²³ Diabetin periodontal hastalıkla ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da diabetik hastalarda patojen bakterilerin büyümesi ve çoğalması için uygun substrat sağlanması ve periodontal hastalığın ilerleyebileceği subgingival bakteri topluluğunun oluşumuna zemin hazırladığı öne sürülmüştür.^{219,224,225} Diğer taraftan periodontal enfeksiyonlar, serum proenflamatuvar belirteçlerin yükselmesine neden olur.²²⁶ Bunlar metabolik kontrolü olumsuz etkileyebilir, insülin direnciyle sonuçlanabilir ve bu da zamanla hiperglisemiye ve tip 2 diyabete yol açabilir. Periodontitis hastaları sağlıklı hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek

CRP, IL-6 ve fibrinojen gibi sistemik enflamasyon belirteçlerine sahiptir.²²⁷⁻²²⁹ 2020 yılında diabeti olan ve olmayan eşit derecede kötü ağız hijyenine sahip ergenlerle yapılan bir çalışmada, gingivitis ve periodontitis indekslerinin diyabetli grupta daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır.²³⁰ Diyabetin bir komplikasyonu olan retinopati görülen hastalarda periodontal enflamasyona bağlı sonlamada kanama oranlarının daha yüksek olduğu ve periodontal enflamasyonun retinopati gelişme riskini arttırabileceği söylenmiştir.²³¹

Vücut kitle indeksi (VKİ, kg/m^2)'nin 25-29 arasında olması aşırı kilo, ≥ 30 olması obezite olarak tanımlanmaktadır.²³² Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre obezite, “sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi” olarak belirtilmiştir.²³² Yapılan son araştırmalar ışığında obezitenin ağız hastalıkları ve özellikle periodontitisle ilişkili olduğuna dair sonuçlar göstermiştir.^{233,234} Yağ doku sadece pasif bir trigliserit rezervuarı olmayıp adipokinler olarak anılan hormon ve üretilen sitokinlerle periodontal hastalığın kontrol edilmesinde de görevli bir dokudur.²³⁵ Obezitenin enflamatuvar periodontal doku yıkımı için sigaradan sonra en güçlü risk faktörü olduğu belirtilmiştir.²³⁶ Yağ dokusu enflamasyonda aktif sitokin ve hormon salgılar ve periodontitis ve obezite için benzer patofizyoloji tanımlanmıştır.²³³ Obezite ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiye dair ilk rapor 1977’de Perlstein ve arkadaşlarının kalıtsal obez Zucker sıçanlarında yaptıkları histopatolojik çalışmaya dayanmaktadır.^{237,238} Obez olmayan sıçanlarda oluşturulan periodontitise bağlı alveol kemik yıkımının obez sıçanlara kıyasla daha az olduğunu gözlemlemişlerdir.²³⁸ Ancak obezitenin tek başına periodontal hastalık oluşturmayaacağı, dental plak varlığında hastalığın oluşumuna katkıda bulunacağı unutulmamalıdır.²³⁹ Yakın tarihli bir meta-analizde rapor edilen periodontal hastalık ve obezite ilişkisini bildiren 14 sistematik derlemeden elde edilen kanıtlar, obezite ile periodontal hastalığın başlangıcı, ilerlemesi ve periodontal tedaviye yanıt arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir.²⁴⁰

Hipertansiyon ve periodontitis arasındaki ilişki, kardiyovasküler hastalık ilişkisi üzerinden tanımlanmıştır. Hipertansiyon ve periodontitisin sigara, zayıf sosyoekonomik durum, aşırı kilo/obezite, diyabet, yaşlılık, daha çok erkeklerde görülme gibi aynı etiyolojik faktörleri paylaştıkları bilinmektedir.²⁴¹⁻²⁴⁵ Amerikan Kalp Derneği ise bu ortak risk faktörleri haricinde de iki hastalık arasında ilişki olduğunu desteklemiştir.²⁴⁶ Hipertansiyona bağlı görülen kan basıncı artışı, dişeti ve diğer periodontal dokularda olumsuz etkiler doğurabilir.²⁴⁷⁻²⁴⁹ Bölgede bulunan kılcal damarlar tarafından iletilen kan basıncı artışı diş pozisyonlarında değişikliğe neden olabilir.²⁵⁰ Bunun yanı sıra hipertansiyon, dişetinde bulunan arteriollerde de işlevsel bozukluğa neden olacağından meydana gelen dişeti kanaması periodontal hastalığın yanı sıra damarsal problemlerin de hassas bir göstergesi olabilir. Diğer

taftan periodontitiste artan IL-6 ve CRP gibi sistemik enflamatuvar belirteçler, vasküler süperoksit radikaller, vasküler nitrik oksit sentaz enziminin azalması (NOS-3) vasküler dilatasyonun bozulmasına neden olur.²⁵¹ Yani periodontitis gibi kronik bir enfeksiyon kan basıncı ile ilgili mekanizmalar üzerinde olumsuz bir etkiye neden olarak basıncı arttırabilir.²⁵² Ayrıca hipertansiyon tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokörlerinin dişeti büyümesine neden olduğu bilinmektedir.^{253,254} Değişen kollajen mekanizması ve artan epitel kalınlığı olası mekanizma olarak gösterilmektedir.²⁵⁵

Periodontal hastalık ve hiperlipidemi, artan sayıda enflamatuvar aracıları olan kronik enflamatuvar hastalıklardır. Güncel literatüre göre total serum kolesterol seviyesi üst sınırı ile periodontitis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır.²⁵⁶ Kronik lokal ve akut sistemik enflamasyon, lipid metabolizmasını değiştirebilmenin yanı sıra sitokinlerin ve hormonların plazma konsantrasyonunu arttırabilmektedir. Bakteriyel invazyona yanıt olarak salınan enflamatuvar kimyasal mediyatörler sistemik olarak dolaşıma yayılıp aterosklerotik plak oluşumuna veya yayılmasına neden olabilir.²⁵⁷ Yapılan çalışmalar dişeti oluğu sıvısında tespit edilen IL-6, TNF- α ve IL-1 β konsantrasyonlarının artmasının periodontitis ile hiperlipidemi arasında bağlantı faktörleri olacağını göstermektedir.²⁵⁸ Periodontal hastalık, yüksek yoğunluklu lipoproteinde (HDL) azalma ve LDL ve trigliseritin (TG) yükselmesi ile önemli ölçüde ilişkilidir. Bu da periodontal hastalığın lipid metabolik kontrol ile ilişkili olduğu gerekçesini desteklemektedir.²⁵⁹ Periodontal tedavinin hiperlipidemili bireyler için faydalı olduğunu öne süren çalışmalar vardır.²⁶⁰ Periodontitis ve hiperlipidemi ilişkisine dair kanıtlar, kolesterol, trigliseritler, düşük yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyeleri ve periodontal hastalık arasında önemli ilişkiler göstermiştir.²⁶¹ Hiperlipidemili hastalarda yüksek bazal lipid seviyesinin periodontal tedavi sonuçlarını etkilediği ve hastaların kullandığı statinler ile tedavi sonuçlarının iyileştiği gösterilmiştir.²⁶²

Gebelik sırasında uterusun doğum başlayana kadar durağanlığını belirleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber enflamatuvar yanıtın doğumun başlamasını sağlayan uterus hareketleri üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Erken doğumu açıklayan asıl patojenik durum, gerçekleşen erken doğumların %25-40'ına neden olan intauterin enfeksiyonlardır.²⁶³ Erken doğum ile ilgili en büyük risk faktörü önceden gerçekleşmiş erken doğumlardır. Diğer nedensel faktörler ise, asemptomatik gelişen bakteriüri, alt genital sistem enfeksiyonları, sistemik enfeksiyon ve yaygın görülen bir oral enfeksiyon olan periodontitis olarak bildirilmiştir.²⁶⁴ Periodontitisli bireylerde enfekte periodontal dokularda bulunan bakteri ve ürünleri, fetal-plasental birleşime yayılabilen bir rezervuar görevi görmektedir. Periodontitis oluşumuna neden olan oral patojenik bakterilerin gebelik sonuçlarını

etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Yapılan ilk çalışma, Collins ve arkadaşlarının gebe hamsterlara *P. gingivalis* enjekte etmesi ile amniyotik sıvıda proenflamatuvar mediyatörlerin (IL-1 β , PGE2) artması ve intrauterin büyüme geriliği sonucu daha küçük boyutta fetüslerin oluştuğu çalışmadır.²⁶⁵

2.1.8. Periodontal Hastalıkta Başlangıç Periodontal Tedavi

Periodontal hastalık dental plağa bağlı bir hastalıktır. Başarılı bir periodontal tedavi diş yüzeyi veya diğer ağız içi bölgelerde bulunan dental plağa bağlı patojenik mikroorganizmaları kaldırmayı hedefleyen anti-enfektif prosedürlere bağlıdır.²⁶⁶⁻²⁶⁸ Hastaların geneli mekanik olarak plak çıkarma konusunda başarılı olmadığından başlangıç periodontal tedavinin periodontal sağlığın uzun vadeli stabilitesinin sürdürülmesiyle doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir.^{269,270} Başlangıç periodontal tedavi; oral hijyen kontrolü, dişlerin sağlığının kontrolü ve cerrahi olmayan anti-enfektif tedaviyi kapsar ve günümüzde çok az sayıda hasta rutin tedavi kontrollerine ihtiyaç duymadan ağız sağlığını korumaktadır.²⁷¹⁻²⁷³

Cerrahi olmayan periodontal tedavi (COPT), periodontal tedavinin temel taşıdır ve periodontal enfeksiyonların kontrolü için önerilen ilk yaklaşımdır.⁴² “Nedene bağlı terapi”, “Faz I tedavisi veya Etiyotropik faz” ve “Başlangıç tedavisi” olarak bilinir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi yıllar içinde gelişmesine rağmen, diğer tedavi yöntemleri ile kıyaslandığında günümüzde “altın standart” olarak kabul edilmektedir.²⁷⁴ Cerrahi olmayan periodontal tedavi, gingivitis ve periodontitisin birincil etiyolojik faktörü olan mikrobiyal biyofilmi (bakteri plağı) hem mekanik hem de kemoterapotik yaklaşımlarla ortadan kaldırmaktır. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin birincil amacı, sağlıklı, fonksiyonel periodonsiyum sağlayarak doğal dentisyonu koruyabilmektir.²⁷⁵ Cerrahi olmayan periodontal tedavi , hasta motivasyonu ve ağız hijyeni talimatlarının yanı sıra supra ve subgingival plak ve diş taşı birikintilerinin mekanik olarak çıkarılması, plak tutucu faktörlerin düzeltilmesi (örn. sarkmış dişler) ve risk faktörü modifikasyonundan (örn. sigarayı bırakma) oluşur. Genel görüş yapılan faz1 tedavi sonrası kontrollü ağız hijyenine sahip bireylerde enflamatuvar hastalık tekrarlama riskinin neredeyse ortadan kalktığı yönündedir.²⁷⁶⁻²⁷⁹ Bu nedenle dişeti enflamasyonuna neden olan bütün faktörlerin uzaklaştırılması gerekmektedir.²⁸⁰

Periodontal hastalık başlangıcı olarak kabul edilen gingivitis geri dönüşümü olan bir hastalıktır. Hastalığın primer etiyolojik faktörü olan mikrobiyal dental plağı ortadan kaldırmak amaçlı sonik veya ultrasonik aletlerle yapılan tedavi ve sonrasında hastaya verilen oral hijyen eğitimi ile iyileşme sağlanabilir.²⁸¹ Periodontal ataçman kaybı ile karakterize

periodontitis için ise aynı şekilde birincil terapötik yaklaşım etiyolojik faktörleri ortadan kaldırarak periodontal ataçman kaybının ilerlemesini durdurmak amaçlı tasarlanmış anti-enfektif tedavidir. Diş yüzeyindeki birikimlerin supragingival enstrümantasyonla alınmasının yanı sıra 4mm ve üzeri cepler için kök yüzey temizliği ve düzeltilmesi endikasyonu vardır.²⁷⁵ Ancak dikkat edilmesi gereken nokta, sık ceplerde yapılacak olan kök yüzey enstrümantasyonu potansiyel bir ataçman kaybı nedenidir. İlerleyen durumlarda anti-enfektif tedaviye ek olarak hastalık nedeniyle kaybedilen dokuları uygun durumlarda restore etmeyi amaçlayan rejeneratif tedavi yaklaşımı tercih edilebilir. Her iki tedavi yaklaşımında esas olan periodontal bakım prosedürünün dahil edilmesidir.²⁸²

Periodontal tedavinin etkisine ilişkin sonuçlar, tedavi yanıtının tanımına dayanmaktadır. 2017 Dünya Periodontal Hastalık Sınıflandırması Çalıştayı'na göre tedavi başarısı, SCD'nin ≤ 3 mm olması ve SK'nın %10'dan az olmasına bağlıdır.⁵⁰ Ancak sağlıklı bir şekilde tedavi edilen periodontitis hastası için SCD ≤ 4 mm olmalıdır.⁵⁰ Amerikan Periodontoloji Derneği açıklamalarında,²⁸³ kapsamlı periodontal tedavi hakkında periodontal tedavinin tanımlanmış sonucu, cep derinliğinin araştırılmasını da içeren dişeti iltihabının klinik belirtilerinde önemli bir azalma olarak tanımlanır. 2019'da yayımlanan retrospektif çalışma sonucuna göre periodontal tedavi başarısı, diş tipine, furkasyon tutulumuna, periodontal hastalığın ciddiyetine ve sigara içme durumuna bağlı olduğunu göstermiştir.²⁸⁴ Analiz için yalnızca sınırlı bir kanıt temeli olmasına rağmen²⁸⁵⁻²⁸⁷ periodontal hastalığa sahip bireyler genel periodontal tedavilerinin bir parçası olarak sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir.²⁸⁷ Güncel literatüre göre yapılan COPT'nin enflamasyonu ve SCD'yi kabul edilebilir derecede düşürdüğü, ataçman seviyelerini koruduğu hatta bazı durumlarda arttırdığı sonucuna varılmıştır.²⁸⁸ Ayrıca diş mobilitesinde azalma sağladığı da bilimsel bir kanıt olmamasına rağmen kabul edilebilir bir parametredir. Mekanik tedavinin periodontal enfeksiyonu ortadan kaldırmak için uygulanacak ilk tedavi prosedürü olduğu bilinmektedir.²⁸⁹ Antienfektif tedavinin sınırlamaları ise hekim becerisi, derin periodontal cep varlığının uzun süre devamlılığını koruması, hastalığın nüksetme riskidir.²⁸⁸

Mekanik tedavi terimi hem supragingival hem de subgingival diş yüzeyi temizliği (scaling) ve kök yüzeyi düzleştirme işlemi (root planing) ile beraber tanımlanmaktadır. Bu iki işlem bazı klinisyenlere göre farklı prosedürler olarak kabul edilmekte birlikte tedavinin birbirini takip eden aşamaları olarak kabul edilir.²⁹⁰ Mekanik anti-enfektif tedavi; hassas bir çalışma gerektiren el aletleri veya titreşimli aletler yardımıyla plak, diştaşı, endotoksin ve diğer plak tutucu yerel faktörlerin mine ve/veya kök yüzeyinden uzaklaştırılmasını kapsamaktadır.⁴² Yapılan klinik çalışmalarda, oral hijyenin iyileştirilmesi, diş yüzeyi temizliği

ve kök yüzeyi düzleştirme işlemini içeren mekanik tedavinin önemli bir klinik başarıya sahip olduğu vurgulanmıştır ve periodontal tedavide altın standart olarak kabul edilmiştir.^{291, 292} Başarılı bir mekanik tedavi ile SCD'de azalma ve ataşman düzeylerinde kazanç sağlandığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavinin ataşman kaybının ileri derecede olduğu durumlarda bile dokunun onarımına ve reataşman oluşumuna katkıda bulunduğu ve cerrahi faza geçmeden olumlu sonuçlar verebildiğini gösteren çalışmalar vardır.²⁹³

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, başta geleneksel olarak Gracey küretler gibi el aletleri, titreşim ile çalışan ultrasonik aletler ve/veya lazerler ile gerçekleştirilmektedir. Bununla birlikte, tek başına mekanik tedavi öngörülebilir olmayabilir çünkü periodontal dokulardaki patojenik bakteri türlerini ortadan kaldırmada başarısız olabilir ve kapalı küretajda periodontal aletler ile dişin ve kök yüzeyinin her yüzeyine ulaşamayabilir.^{164,294} Bu sınırlamalar, COPT sonuçlarının uzun süreli istikrarı için sınırlayıcı faktörler olarak tanımlanmakta ve antibiyotikler, antiseptikler ve kimyasal olmayan yöntemler destekleyici tedavilerin temelini oluşturmaktadır.^{295,296} Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SCD $\geq 5\text{mm}$ ise ve SK teşhis edilirse cerrahi faza geçilebilir.²⁹⁷

Geçmişten günümüze COPT'ye ek veya alternatif yöntemler denenmiştir. Kemoterapötik yaklaşımlar, plak birikimini önlemek ve kök yüzeylerini ve periodontal dokuları dezenfekte etmek için tasarlanmış antiseptiklerin²⁹⁸⁻³⁰⁰ veya sürekli salınımlı lokal ajanlarının topikal uygulamasını içermektedir.³⁰¹⁻³⁰⁴ Lazer ışınlamasının bakterisidal ve bir yayma tabakası oluşturmada detoksifikasyon etkileri gösterdiği ve lazerle tedavi edilen kök yüzeyinin bu nedenle periodontal ataşmanın bağlanması için uygun koşullar sağladığı bildirilmiştir.³⁰⁵ Lazer tedavisinin kök yüzeyi debridmanı ile birlikte yumuşak doku duvarı tedavisini etkili bir şekilde gerçekleştirme potansiyeli vardır.³⁰⁵ Kullanılan farklı lazer türleri arasında Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet (Nd:YAG) lazer, sert doku ve yumuşak doku duvar tedavisi için umut vaat etmektedir.³⁰⁶ Ancak, lazerlerin yanlış kullanımı, ceplerin cep tabanındaki sağlıklı birleşim epitelinin daha fazla tahrip olmasına ve ayrıca kök yüzeyinin ve dişeti duvarlarının aşırı ablasyonuna neden olabilir. Büyük termal hasara sahip kök yüzeyi, yeniden ataşman oluşumu ve cep epitelinin iyileşmesi için olumsuz bir ortam haline gelebilir.³⁰⁷

2.2. Menopoz

Kadınların üreme döneminin gerçekleşebilmesi için menarş dönemi ile menopoz dönemi arasında takip eden düzene menstruel siklus denir.¹² DSÖ menopozu “ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucu menstruasyonun kalıcı olarak sonlanması” olarak tanımlamaktadır.^{308,309} Klinik olarak menopoz son menstruel siklustan 12 ay sonrası olarak belirtilirken³¹⁰ menopozal geçişin ortalama 4 ile 7 yıllık bir sürede gerçekleştiği ifade edilmiştir.^{311,312} Menopozdaki ortalama yaş dünya genelinde 51 olarak belirlenmiştir.^{310,313} Gelişmiş ülkelerde bu oran 49,3 ve 51,4 yaş aralığında iken, gelişmekte olan ülkelerde 43,5-49,4 aralığına düşmektedir.^{314,315} Türkiye’de yapılmış bir çalışmada menopoza giriş yaş ortalaması 35 iken, en üst yaş ortalamasının 55 yaş olduğu bildirilmiştir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması’na göre 2013’te 48 ile 49 yaş grubu kadınların %49’unun menopoza girdiği bildirilmiştir.³¹⁶

Kadınların üreme hayatının ilk standardize sınıflaması 2001 yılında Üreme Yaşlarının Evrelemeleri Çalıştayı’nda (Stages of Reproductive Aging Workshop; STRAW) yapılmıştır.³¹⁷ STRAW kararlarının amacı menopozal evreleri sınıflandırmak ve normal üreme dönemlerini isimlendirmektir. STRAW bildirisine göre sabit belirteç son menstruel kanamadır ve evrelerin yaş aralıkları ve süreleri değişkendir. Son menstruel kanama öncesi 5, sonrası ise 2 evreye ayrılmaktadır. Belirtilen evrelerin her bireyde aynı sırayla görülmeyebileceği veya her evrenin her bireyde görülmeyebileceği bildirilmiş olup evreler ve tanımları şu şekilde açıklanmıştır:

Sabit belirteç öncesi:

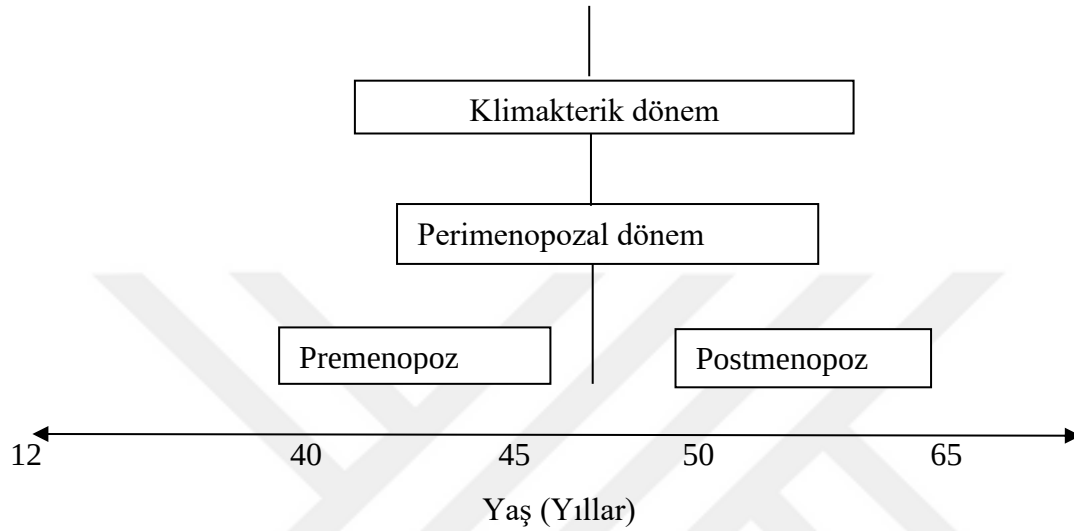
- 1) **Evre -5:** Erken üreme dönemi
- 2) **Evre -4:** Üreme piki
- 3) **Evre -3:** Geç üreme dönemi
- 4) **Evre -2:** Erken menopozal geçiş
- 5) **Evre -1:** Menopozal geçiş

Sabit belirteç sonrası:

- 1) **Evre +1**
Evre +1a: Son menstruel kanama sonrası 1 yıl
Evre +1b: Post menopozal 2 ile 5 yıl arası
- 2) **Evre +2:** Ölüme dek geçen zaman

Kadınlar genelde hayatlarının üçte birlik dönemlerini menopozda geçirirler ve evreler arasında geçişler direk olmamaktadır. Menopozal evreler STRAW kuralları dışında sınırları net olamayacak şekilde perimenopoz ve postmenopoz olarak da belirtilmektedir. Perimenopoz, son menopozdan sonra postmenopoz evresi yani asıl menopoza kadar geçen süreçtir. Çünkü postmenopoz ani başlayan bir durum değildir. Son menopozdan önce 2 ile 8

yıl arasında geçen over fonksiyonlarının azaldığı bir süreçtir. Erken perimenopoz, ovulasyonu yöneten nörohormonal sistemlerde düzensizlik sonucu başlar ve bu süreç başlangıcını gösteren açık kanıtlar yoktur. Orta ve geç perimenopozda menstrual sikluslar kısa döngüler halinde ve uzun aralıklarla görülmektedir.³¹⁰ Klimakterik ise kadınların aktif üreme evresinden üreme yeteneğini kaybettiği duruma geçişini ifade eden bir terimdir (şekil 3).³¹⁸



Şekil 2. 3. Perimenopoz ve postmenopoz dönemleri ve klimakterik. Utian WH³¹⁸ den modifiye edilmiştir.

2.2.1. Menopozda Hormonların Rolü

Hipotalamustan üretilip salınan gonadotropin releasing hormon (GnRH) sinyal molekülü görevindedir ve ön hipofize ulaştığında ortak adı gonadotropinler olan folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salınımı sağlar. Gonadotropinler ve östrojen menopoz geçiş süreci boyunca yüksek değerlerde görülürler.³¹⁹ LH; ovulasyon ve korpus luteum gelişiminde etkili olurken, FSH; overlerdeki östrojen üretimi ve folikül gelişimini uyarıcı etki gösterir. STRAW'a göre evre-2 kadınlarda genç kadınlara göre FSH hormon seviyeleri yükselmiştir. Foliküler faz dediğimiz yumurta atımının gerçekleştiği mens dönemi ve sonrasında yeni yumurtanın hazırlanıp rahim boşluğuna iletiildiği faz, siklus uzunluklarının ana belirleyicisidir. Menopoz öncesi bu sikluslardaki değişiklik artmış FSH, azalmış inhibin, normal LH, hafif yükselmiş estradiol seviyeleri ile karakterizedir.³²⁰

Overler kadınsal fiziksel görünüme neden olan ve kadınsal biyolojik özellikler kazandıran kadın steroid hormonu olarak bilinen östrojen ve progesteron üretim yeridir. Östrojen; estradiol, estron, estriol adlarındaki steroid yapıda 3 hormonun genel adıdır.

Östrojenik etkisi en güçlü form estradioldur. Sırasıyla estron ve estriol takip eder. Estradiol; ovaryum, testis, plasenta ve perifer dokular tarafından üretilir. Estron ise kadınlarda ve erkeklerde çoğunlukla perifer dokularda androstenedionun metabolize edilmesiyle üretilir.³²¹ Estradiol ve estron metabolize olarak estriole dönüşürler. Estriol idrarda en çok rastlanan östrojen formudur.³²² İlk menstrual kanamadan itibaren estradiol baskınken, menopoza sonra estron baskın hale gelmektedir. Estriol formu; fetus tarafından üretilen majör östrojen formudur. Premenopozal dönemde östrojenin kaynağı overler iken, postmenopozal dönemde adrenal bezler görevi üstlenirler.^{323,324} FSH ve LH stimülasyonu ile overlerde üretimi başlar. Estradiol seviyeleri premenopozal dönemde dereceli olarak azalmaz, bu değişim; foliküler büyüme ve gelişmenin kesilmesinden bir yıl öncesine kadar normal değerde hatta hafif yükselmiş seviyededir.³²⁵

Östrojen;

- Memenin duktal gelişimi,
- Vajinal mukozanın kalınlaşması,
- Hipofiz gonadotropinlerin geri bildirim kontrolleri,
- Uterusun gelişimi,
- Sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişimi ve idamesi
- Merkezi sinir sisteminden LH'nin pulsatil salınımını sağlayan hormondur.³²³

Bunun dışında damarlanma üzerindeki güçlü etkisinden dolayı kan damarlarındaki değişikliklerden sorumlu olan seks steroid hormonu olarak bilinir.³²⁶ Östrojenin üreme sistemi ve/veya büyüme ve gelişme hücrelerinin hücre büyümesi, gelişmesi ve farklılaşmasını düzenlemesinin yanında normal doku hücreleri üzerinde de aynı etkisi vardır. Östrojenin faaliyetleri östrojen reseptörleri (ER) adı altında birleşen iki farklı alt tip reseptör tarafından kontrol edilmektedir: ER- α ³²⁷ ve ER- β ³²⁸. ER- α ağırlıklı olarak meme bezleri ve endometriyum hücrelerinden salgılanırken, ER- β kolon³²⁹ ve prostat³²⁸ epiteli gibi östrojenin zaman aralıklarıyla hedef aldığı dokular tarafından salgılanmaktadır. Diğer kadın steroid hormonu olan progesteron ise; endometrial gelişimden sorumludur ve hamileliğin sürdürülmesinde çok önemlidir.³²¹

Menopoza geçişin en güçlü belirtisi olarak düşünülen östrojen seviyesindeki azalmaya³³⁰ feed-back yanıt olarak perimenopozal dönemde FSH seviyesi yükselir.³³¹ Menopoza geçiş sürecinde FSH ve estradiol seviyeleri değişkenlik gösterir ve menopoza geçiş belirteci olarak kullanılmaları uygun değildir.³¹⁰ Menopoza erken geçiş dönemi olarak belirtilen 5-8 yıllık süreçte FSH artış gösterir bu süreçte estradiolde de azalma görülür. Daha

sonra üreme sistemi ile ilgili endokrin fonksiyonların azaldığı ve somatik sistem yaşlanmasının da başladığı geç menopoza döneminde stabil seviyeye ulaşırlar.³³²

2.2.2. Menopoz ve Sistemik Hastalık İlişkisi

Menopoza giren kadınlarda amenore (menstrual kanamaların kesilmesi), vazomotor semptomlar (sıcak basması, gece terlemeleri vs), dispareni, uyku bozukluğu, vücut ağırlığının vücut bazında yeniden dağılması, duygudurum değişkenliği, osteoporöz, vajinal atrofi, üriner inkontinans (idrar kaçırma), kalp hastalıkları, cilt elastikiyetinin ve kas tonusunun zayıflaması ve bilişsel değişiklikler gibi lokal ve sistemik birçok değişiklik açığa çıkmaktadır.³¹³

Östrojen, kardiyovasküler fonksiyon ve metabolizma üzerinde etkili olup menopoz döneminde azalan östrojen seviyeleri kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Menopozla birlikte vücuttaki yağ dağılımına göre gyonid vücut tipinden android vücut tipine değişim,³³³ azalmış glikoz intoleransı, artan kan basıncı, anormal plazma lipidleri, endotel disfonksiyonu, vasküler enflamasyon gibi birçok geleneksel KVH risk faktörü de artmaktadır.³³⁴ Östrojen, KVH riskini artıran LDL ve total kolesterolü (TK) düşürüp, KVH riski açısından koruyucu rolü olan HDL'yi arttırmaktadır.³³⁴ Kanda bulunan yüksek trigliserit seviyelerinin KVH riski üzerindeki etkilerinin, erkeklere kıyasla kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir.³³⁵

Kardiyovasküler hastalık ile birlikte görülen serebrovasküler hastalık ise postmenopozal kadınlarda ölümlerin çoğunun (%75-76) (meme kanseri: %6-8) daha yaygın sebebidir.^{336,337} Kadınlarda aterosklerotik hastalık insidansı menopozdan sonra belirgin şekilde artmaktadır ve gözlemsel çalışmalarda, östrojen replasman tedavisi alan menopoz sonrası kadınlarda kardiyovasküler hastalık insidansının daha düşük olduğu görülmüştür.³³⁸⁻³⁴² Bununla birlikte insanlarda yapılan birinci ve ikinci sınıf gözlemsel çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riski ve hormon replasman tedavisi (HRT) ilişkisi değerlendirilmiş ve HRT'nin riski azaltmadığı hatta risk nedeni olduğu gösterilmiştir.³⁴³⁻³⁴⁶ Östrojenin birbirine zıt pozitif ve negatif etkileri olduğundan HRT kullanımı açısından ayrıntılı bir inceleme ve değerlendirme yapılmalıdır.

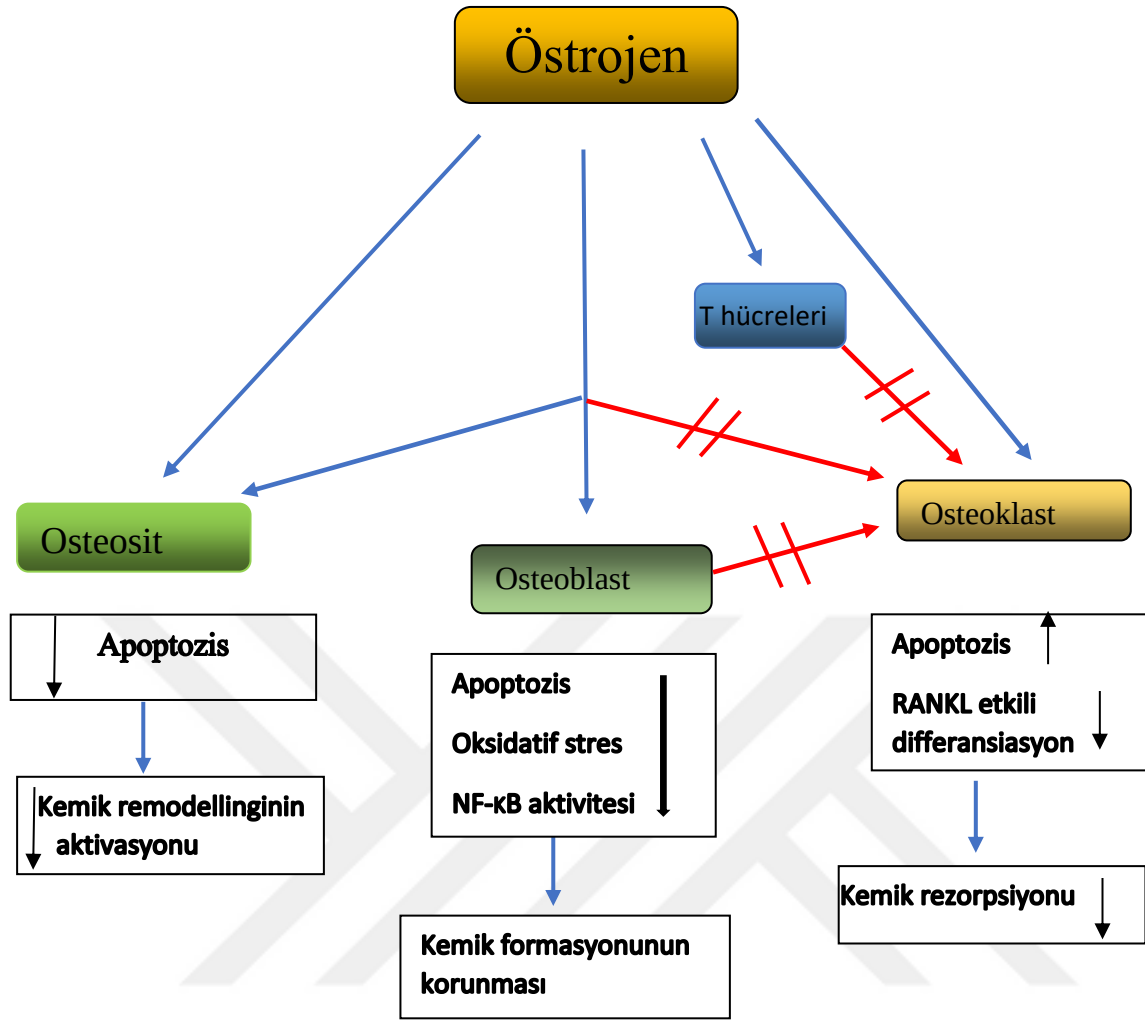
Artan vücut ağırlığı ve obezite, azalan insülin duyarlılığı ve artan kan basıncı ile ilişkili olup bu değişiklikler östrojen miktarı azaldıkça artmaktadır.³⁴⁷ Yapılan bir çalışmada VKİ'nin menopoz öncesi ve menopozda girmiş kadınlarda perimenopozal kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirilmiştir.³⁴⁸ Yapılan başka bir çalışmaya göre ise

postmenopozal dönemde vücut ağırlığının ortalama %6, yağ oranının ise %17 arttığı bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada yağ kütlesindeki menopoza bağlı artışın, yaş ve vücut ağırlığından bağımsız olarak ortaya çıktığı görülmektedir.³⁴⁹ Perimenopozal ve cerrahi olarak menopoza giren kadınlarda VKİ oranlarının premenopozal kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür.³⁵⁰ Bununla birlikte doğal yollarla menopoza giren kadınlarda VKİ düzeyi premenopozal kadınlardan önemli ölçüde farklılık göstermediği belirtilmiştir.³⁵⁰

Menopoza geçiş sırasında kadınlar tip 2 diabetes mellitus (T2DM) riskini arttıracak olan fenotipik, metabolik ve biyokimyasal değişikliklere uğramaktadır ancak bu değişikliklerin yaştan bağımsız olup olmadığı tartışma konusudur.³⁵¹ Premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlar anlamlı derecede daha yüksek insülin direncine sahiptir.³⁵² İnsülin direnci, dolaşımda yüksek seviyelerde insülin bulunmasına yol açarak sodyum ve sıvı tutulmasında artışa bağlı yüksek tansiyon ve konjestif kalp yetmezliğine yol açmaktadır. Menopoz döneminde özellikle karın bölgesinde artan yağlanma (visseral yağlanma) proenflamatuvar sitokin seviyelerini, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini artırır ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu teşvik ederek insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur.³⁵³ Menopoz sonrası overler, geçiş sırasında görülen seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) azalması nedeniyle daha yüksek biyoyararlanıma sahip androjen salgılamaya devam etmektedir. Bu hormonal değişiklikler insülin direncini daha da arttırmaktadır.³⁵⁴

Metabolik sendrom (MetS) prevalansı menopoz dönemindeki kadınlarda üreme çağındaki kadınlara %14-45 kıyasla %30-70 hızla artmaktadır.^{353,355} Metabolik sendromun patojenik kaynağı insülin direncidir ve anormal glukoz metabolizması, hipertansiyon, merkezi obezite ve dislipidemi ile karakterizedir.³⁵⁵⁻³⁵⁷

Osteoporöz, iskelet kütlesinin azalması ve iskelet mimarisinin bozulması sonucunda artmış kırık riski olarak tanımlanmaktadır.³⁵⁸ Menopoza giren kadınlarda kemik kütlesinde ve kemik mineral yoğunluğunda azalma ile korele olarak kemik kırılabilirliği artar.³⁵⁹ 50-65 yaş arası kadınların %25'inde menopozdan sonra başlayan ve hızla devam eden trabeküler kemik kaybı ile seyreden Tip1 osteoporoz görülür.³⁶⁰ Erken menopoz, osteoporöz riski açısından modifiye edilemeyen bir risk faktörüdür.³⁶¹



Şekil 2. 4.Östrojen eksikliği ve osteoporöz. Okman Kılıç³⁶² dan uyarlanmıştır. RANKL: Nükleer kappa-B ligandı reseptör aktivatörü, NF-KB: Nükleer Faktör Kappa-B.

Kemik remodellinginde yapım-yıkım dengesi östrojen yokluğunda kemik yıkımını arttıran tarafa doğru bozulur.^{359,363} Seks steroidlerinin osteoklastogenezisi baskılayarak kemik remodellingini kontrol edebildikleri gösterilmiştir.³⁶⁴ Östrojen, osteoblastik hücrelerden IL-6 gibi osteoklastik aktiviteyi arttırıcı faktörlerin salınımını değiştirerek veya paratiroid hormonun (PTH) rezorbe edici etkisini düzenleyerek indirekt yolla etki gösterir.³⁶⁵ Ayrıca TNF'nin immün T hücre yapımını TGF- β bağımlı yolla düzenleyerek kemik üzerinde etki gösterir.^{365,366} Bu bağlamda menopozda azalan östrojen seviyesi; osteoklastik aktivasyonun indükleyicisi olan IL-6 salınımını baskılayamaz ve T hücrelerinin inhibe edilememiş aşırı ekspresyonu görülmektedir. Ayrıca östrojenin azalan osteoblast apoptozu, oksidatif stres, osteoblastik NF-KB aktivitesi ve belki de diğer henüz tanımlanmamış mekanizmalar

üzerindeki muhtemel etkilerinin kaybına bağlı olarak kemik rezorpsiyonunda rol alabileceği belirtilmektedir.³⁶⁷

Östrojenin kemik yapımı üzerinde anabolik etkisi olduğu ve osteoklast apoptozisini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur.³⁶⁷ Ayrıca, östrojen ve androjenlerin RANKL transkripsiyonunu direkt olarak kontrol ettiğine ilişkin her ne kadar çok az veri bulunsa da postmenopozal kadınların lenfositlerinde ve osteoblast öncül hücrelerinde artmış RANKL ekspresyonu görülmüştür.³⁶⁸ Yapılan araştırmalar progesteronun kemik osteoblast reseptörüne bağlanma açısından glukokortikoidlerle rekabet ederek glukokortikoid kaynaklı osteoporozu engelleyebileceğini göstermektedir.³⁶⁹ Postmenopozal osteopeni/osteoporoz; östrojen ve progesteron miktarındaki azalmaya bağlı olarak osteoklastik aktivite ve glukokortikoid aracılı osteoporozun engellenememesi sonucu olabilir.³⁶⁹ Menopoz dönemine giren kadınlarda kortikal kemik yoğunluğunda azalma olurken spongios kemik yoğunluğunun arttığı görülmüştür.³⁷⁰

Menopoz sonrasında kanserlerin arttığı bilinmektedir. Rahim kanseri, üreme organlarının kanserleri içinde en sık görülenidir ve genellikle menopoz sonrası ortaya çıkar. Ortalama görülme yaşı 61 olup kadınlarda en sık görülen 4. kanserdir.³⁷¹ Menopoz sonrası yıllarda kalınlaşmış bir endometrium saptanırsa kanser açısından değerlendirilmelidir.³⁷² Kadın genital kanserleri içerisinde erken tanısı oldukça zor olan yumurtalık kanseri ise belirti verdiğinde genellikle ileri evrededir. Erken menopozun yumurtalık kanseri geliştirme riskini arttırdığı düşünülmektedir.³⁷³ Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir.³⁷⁴ Kadınlardaki kanserlerin tümünün %33'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin ise %20'inden sorumludur. Kansere bağlı ölümlerde ise meme kanseri akciğer kanserinin arkasından 2. sırada gelmektedir.³⁷⁵

Yaşam kalitesini etkileyen vazomotor semptomların varlığında HRT kullanılabilir.³⁷⁶ Hormon replasman tedavisi, çeşitli over preparatlarını kullanarak tedavi etme esasına dayanır.³⁷⁷ Günümüzde bu amaçla en çok kullanılan preparat konjuge östrojendir.³⁷⁷ HRT'nin geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarda kemik kırılma riskini önemli ölçüde azalttığı, iyileştirdiği, vajinal kuruluğu ve cinsel işlevi düzenlediği, uyku düzenini, kas ağrılarını ve yaşam kalitesini etkileyen ağrıları azalttığı görülmektedir.^{378,379} Hormon replasman tedavisi hem osteoklast oluşumunu engelleyebilmekte hem de osteoblast ve osteositlerin ömrünü uzatabilmektedir.³⁸⁰ Hormon replasman tedavisinin kemik kaybını geciktirip kemik yoğunluğunun artmasını sağladığı bildirilmiştir.³⁸¹ Diğer taraftan tek başına östrojen desteğinin meme ve endometrium kanseri oluşturabileceği ve damarsal komplikasyonlara neden olabileceği ileri sürülmüştür.³⁸² Bu riskleri azaltmak için de

östrojene ek olarak progesteron kullanımının yararlı olabileceği söylenmektedir.³⁸³ Uzun süreli HRT kullanımının hem meme kanseri hem de endometrial kanser riskini arttırdığına dair kanıtlar mevcuttur.³⁸⁴

2.2.3. Menopoz ve Periodontal Hastalık ilişkisi

Cinsiyet hormonlarının periodontal dokuları ve periodontal hastalık progresyonunu etkilediği düşünülmektedir.^{16,17} Periodontal dokulardaki değişikliklerin östrojen sekresyon döngüsünden etkilendiğine dair artan kanıtlar mevcuttur.¹⁸ Östrojen, oral mukozayı doğrudan veya nöral mekanizma yoluyla etkileyerek menopoz dönemindeki kadınlarda periodontal sağlığı değiştirebilir.¹⁰ Menopozda periodontal problemler artış gösterir. Bu problemlerin menopoz fizyolojisi ile ayrı ayrı direk ilişkisi henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen menopoz, osteoporöz ve östrojen eksikliğinin ortak bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Östrojen, kemik üzerindeki etkisiyle birlikte diğer periodontal dokulara (dişeti ve periodontal ligament) ve konakçı immun-enflamatuvar yanıtına da etki eder.³⁸⁵ Menopozda geçirilen süre arttıkça periodontal hastalık riskinin de arttığı, bu açıdan menopoza geçiş yaşını etkileyen vücut kitle indeksi, aile öyküsü, etnik köken, menarş, önceki oral kontraseptif kullanım durumları ve parite (yapılan doğumlar) gibi durumların önem kazandığı belirtilmiştir.³⁸⁶

Menopoz döneminde östrojen seviyesindeki azalma oral epitelin olgunlaşma sürecini etkilediğinden epitel ince, enfeksiyona eğimli, atrofik bir hal almaktadır.^{387,388} Postmenopozal dönemde osteoporotik periodontitisli kadınlarda dişeti kanaması, dentoalveolar kemik yüksekliğinde azalma, alveol kret ve altındaki kemik mineral yoğunluğunda azalma olarak aşırı yanıtlarla karşılaşılabilmektedir.³⁸⁹ Ayrıca kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılan bir çalışmada vücuttaki diğer kemiklerde olduğu gibi dişsiz mandibulada da menopoz başlangıcından itibaren kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmektedir.³⁷⁰ Postmenopozdaki osteoporotik kadınlarda östrojen tedavisinin periodontal ataçman kaybında ve diş eti iltihabında azalma sağladığı bulunmuş ve östrojenin osteoporoz ve periodontal problemle ilişkisi doğrulanmıştır.³⁹⁰

Progesteron ise kılcal damarlarda permeabilite artışına, dişetinde kollajen yapım oranında ve düzeninde değişikliklere, folat mekanizmasında artış ve immun yanıtta değişikliklere neden olmaktadır.^{391,392} Ayrıca progesteronun fibroblast kültür hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir. Fenitoine bağlı oluşan dişeti büyümesinden elde edilen fibroblastların progesteron varlığında proliferasyon hızının azaldığı, 20 µg/ml progesteronun DNA sentezinde belirgin bir azalmaya, 40 µg/ml progesteronun da protein sentezinde %50 oranında azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir.³²²

Östrojen ve progesteronun periodontal dokulara etkisi aşağıda özetlenmiştir.³⁶⁹

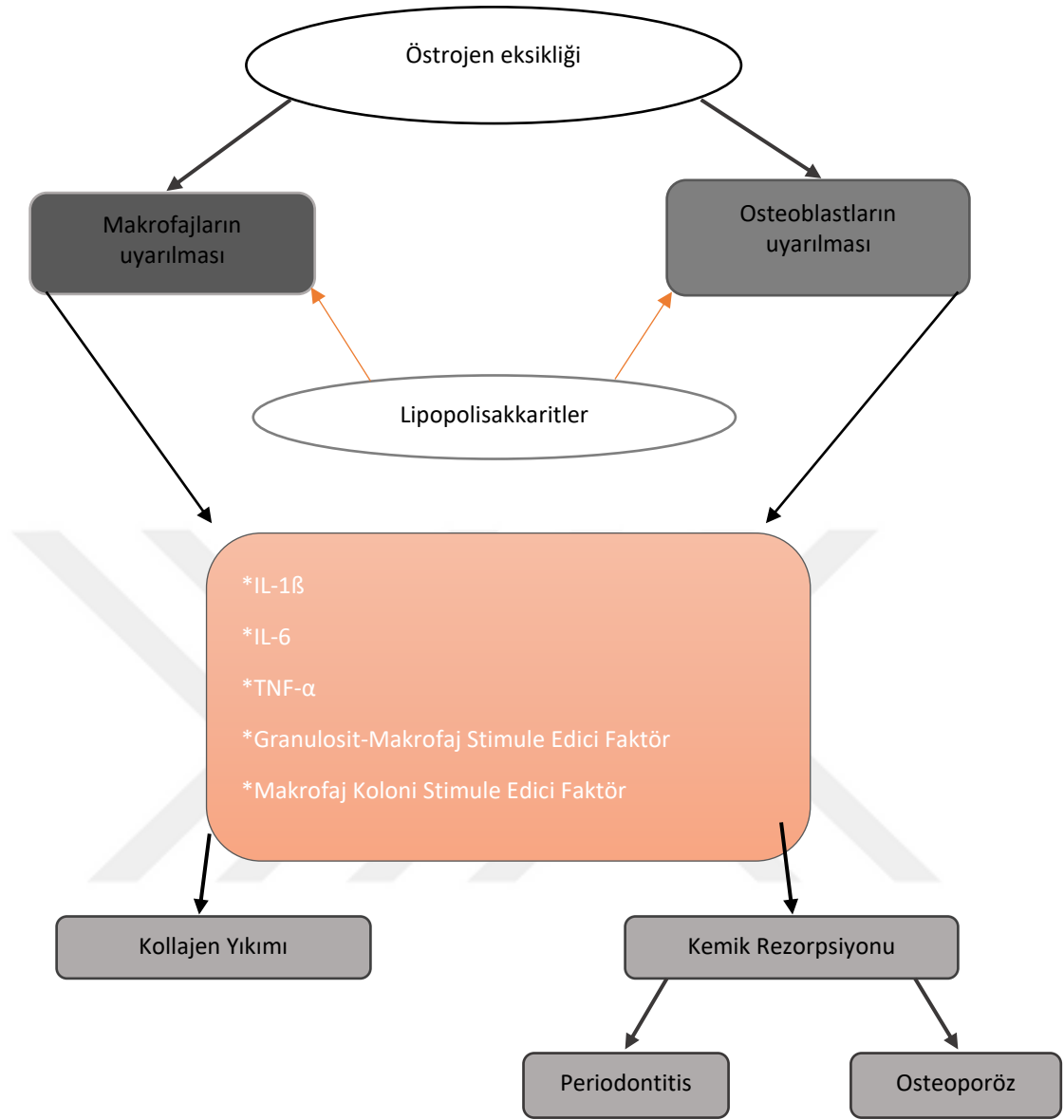
Östrojen

- ✓ Artan plak miktarına rağmen gingival enflamasyonu baskılar.
- ✓ Kemik iliği hücreleri tarafından üretilen proenflamatuvar sitokin salınımını inhibe eder.
- ✓ T-hücre aracılı enflamasyonu azaltır.
- ✓ Kemik iliği hücreleri tarafından gerçekleştirilen lenfosit üretimini baskılar.
- ✓ PMNL kemotaksisini inhibe eder.
- ✓ PMNL fagositozunu artırır.

Progesteron

- ✓ Prostaglandin üretimini artırır (self-limiting process).
- ✓ Dişeti oluşu sıvısında PMNL ve PGE2 üretimini artırır.
- ✓ Glukokortikoidlerin antienflamatuvar etkisini azaltır.
- ✓ Kollajen ve nonkollajen protein sentezinde değişikliğe neden olur.
- ✓ Periodontal ligament fibroblastlarının metabolizmasını değiştirir.
- ✓ Vasküler geçirgenliği artırır

Östrojen, progesteron ve diğer kadın hormonlarındaki değişikliklerin periodontal hastalık ve kemik rezorpsiyonunda rol oynayan proenflamatuvar sitokinlerden olan IL-1, IL-6 ve TNF- α sekresyonu üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir.^{393,394} Araştırmalar menopoz sonrası düşük östrojen üretiminin artmış IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , granülosit koloni stimüle edici faktör ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörle ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁹ Östrojenin, enflamatuvar mediatörleri (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8) ve hücrel enflamasyon mekanizmasını inhibe ederek gingival enflamasyon üzerinde inhibe edici etkisi olduğu öne sürülmektedir.^{330,395-397}



Şekil 2. 5. Östrojen eksikliğine bağlı meydana gelen osteoporöz ve periodontitis. Genco ve Grossi¹³'den uyarlanmıştır.

Osteoblast ve osteoklastlar, enflamasyona bağlı kemiğin yeniden şekillenmesinde bağışıklık sistemi kaynaklı sinyallerin dışında hormonal sinyallere göre de faaliyet göstermektedirler.³⁹⁸ İmmün sistem hücreleri, osteoblast ve osteoklastlar östrojen reseptörleri salgılamaktadırlar.³⁹⁸ Östrojenin azalması durumunda enflamatuvar bölgelerde kemik paterni yıkım yönünde artar ve bu durum daha progresif bir marjinal periodontitise yol açmaktadır.³⁹⁸

Menopoz döneminde iskelet kütlesindeki toplam azalma çene kemiklerini özellikle de mandibulayı etkilemektedir.³⁹⁹⁻⁴⁰² Yapılan çalışmalar osteoporözdeki kemik yoğunluğu değişiminin periodontal ataçman kaybı, rezidüel kret yüksekliğinde azalma ve diş kaybı ile

ilişkili olduğunu göstermektedir.^{389,403-407} Bu durum nedensel olarak iki farklı hipoteze dayandırılabilir. Birincisi, başka bir nedenden bağımsız çene kemiklerinde de osteoporotik durumun görülmesi şeklindedir. Bu durum, enfeksiyon kaynaklı oluşan kemik rezorpsiyonunun osteoporöze dahil olması sonucu daha fazla kemik yıkımının açığa çıkması şeklinde açıklanabilmektedir. İkincisi ise östrojenin enflamasyonu inhibe ettiği bilgisinden hareketle postmenopozal dönemdeki kadınlarda normal östrojen seviyesine sahip kadınlara göre daha yüksek şiddette enflamatuvar cevabın oluşması olarak belirtilmiştir.^{398,408-412} Bu bulgulara dayanarak, osteoporozun periodontitisin ilerlemesi için bir risk faktörü olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Aslında hem osteoporoz hem de periodontitis, her iki hastalığın sürecini etkileyebilen veya modüle edebilen ortak etiyolojik ajanları/risk faktörünü (örneğin cinsiyet, sigara içimi, alkol tüketimi, sistemik hastalıklar, kalıtım) paylaşan kemiğe ait rezorptif hastalıklardır.^{361,413}

Hormon replasman tedavisinin, postmenopozal dönemde periodontal durumu optimize etmede faydalı olabileceği ileri sürülmektedir.^{11,414} Östrojen takviyesinin MMP'lerin (MMP-8, MMP-9) ve kemik rezorpsiyonunda rol oynayan sitokinlerin azalmasını sağlayarak periodontal doku yıkımını modüle edebilmektedir.^{330,398,415} Bazı klinik çalışmalar HRT'nin diş retansiyonu ve alveol kemik yoğunluğu üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir.^{389,416,417} Ayrıca HRT alan kadınlarda dişeti kanama insidansının daha az olduğu belirtilmiştir.^{11,418}

2.3. Salya

2.3.1. Periodontal Sağlıkta Salyanın Rolü

Salya, berrak, hafif asidik, mukoseröz ekzokrin bir salgı olup majör ve minör tükürük bezlerinden üretilen ve oral bakteri, yemek artıkları, DOS vs içeren bir sıvıdır.⁴¹⁹ Seröz (akıcı, sulu) salgı esas olarak parotis bezinden sekrete edilirken müköz (visköz, kayganlık sağlar) salgı ise minör tükürük bezlerinden salgılanır. Submandibular ve sublingual bezler serömüköz salgı bezleridir.⁴²⁰

Salya dişlerin sağlığı, bütünlüğünün korunması ve oral mukoza sağlığının korunmasında önemli bir rol üstlenmektedir. Salyanın yıkama, gıda ve bakteri artıklarının temizlenmesi, yumuşak dokuları kayganlaştırıcı etkisi, çiğnemeye yardımcı olup yiyeceklerin çözülmesi, lokma oluşumu, yutma ve konuşmayı kolaylaştırıcı etkisi, tamponlayıcı özelliği sayesinde dişlerde demineralizasyonu önleyici etkisi, oral floranın dengesini sağlayan

antibakteriyel etkisi önemli fonksiyonları olarak bilinmektedir.^{421,422} Salya miktarının azaldığı durumunda mukozal hassasiyet, çiğneme ve yutkunma zorluğu, ağız kuruluğu, dil ve mukozada ağrı, tat almada zorluk, diş çürüklerinde artış, ağız içi enfeksiyonlar, mukozal erozyonlar görülmektedir.⁴¹⁹

Tükürük bezlerinden salgılanan salya, sodyum, magnezyum, potasyum, bikarbonat, kalsiyum, fosfat dahil çeşitli elektrolitler içeren vücut salgısıdır. Ayrıca salyada immünoglobulinler, proteinler, enzimler, müsinler ve üre ve amonyak gibi azotlu ürünler de bulunmaktadır. Bu bileşenlerin salyanın fonksiyonlarında görevleri vardır:⁴²³

- Bikarbonat, fosfat ve üre salya pH'ını ve salyanın tamponlama kapasitesini düzenlerler,
- Büyük moleküllü proteinler ve müsin ağız içi mikroorganizma ve diğer artık ürünleri temizlerler ve dental plak metabolizmasına katkıda bulunurlar,
- Kalsiyum, fosfat ve proteinler ise ortak görev alıp demineralizasyon ve remineralizasyon dengesini modüle ederler,
- İmmünglobulin, protein ve enzimler ise antibakteriyel etki gösterirler.

Salyanın niteliği ve niceliğindeki değişimler oral sağlık durumunda değişikliklere neden olabilmektedir. Salyanın periodontal hastalığın lokal ve sistemik belirteçlerini içeren bir sıvı olması ve kolaylıkla toplanabilmesi nedeniyle periodontal hastalık teşhisi ve periodontal hastalığın genel değerlendirmesi için kullanılabilecek uygun bir vücut sıvısı olduğu belirtilmiştir.^{424, 425}

Konak kaynaklı proteinler (enzimler, Ig), fenotipik belirteçler (epitelyal keratinositler), konak hücreleri, hormonlar (kortizol), bakteri ve ürünleri, iyonlar ve uçucu bileşikler periodontal hastalık tanısında kullanılan önemli belirteçlerdendir.⁴²⁶ Immunoglobulinler salyanın önemli spesifik savunma faktörleridir. Farklı Ig sınıflarından IgA, IgG ve IgM bakterilerin yüzeye yapışmasına müdahale ederek ve bakteriyel metabolizmayı inhibe ederek oral floraya etki etmektedir. Periodontal hastalık durumunda periodontal patojenlere özgü IgA, IgM ve IgG değerlerinin salyada yüksek oranda olduğu görülmektedir.⁴²⁷ Salgısal IgA (sIgA), tükürük bezlerindeki plazma hücreleri tarafından üretilen en baskın Ig'dir. sIgA, tükürüğün ana spesifik immun savunma mekanizmasını oluşturur ve oral kavitenin homeostazını sürdürmede önemli rol oynamaktadır. Oral mikrobiyomu kontrol altında tutarak bakterilerin oral mukoza ve dişlere yapışmasını engellemektedir.⁴²⁸

Salyada Ig yapıda olmayan sistatin, epidermal büyüme faktörü, fibronektin, laktoferrin,

sistein proteinaz gibi protein yapıda bileşikler bulunmaktadır. Bunların bir kısmı periodontal hastalıkta görevlidir. Sistein proteinaz, enflamatuvar hücreler, patojenik bakteriler, osteoklastlar ve fibroblastlardan üretilen proteolitik enzimdir. Bu enzim kollajenolitik aktivitesi dolayısıyla doku yıkımına neden olabilir.^{429,430} Sistatinler ise sistein proteinaz inhibisyonuna neden olan ve periodonsiyumdaki enzimleri module eden fizyolojik inhibitörlerdir. Damarsal endotelial büyüme faktörü (VEGF) yara iyileşmesi ve enflamasyon için önemli multifonksiyonel damarsal sitokinler ve damarsal geçirgenlik için önemli olan bir büyüme faktörüdür.⁴³¹ Periodontal açıdan sağlıklı olan hastalar ve periodontitis hastaları karşılaştırıldığında VEGF'nin periodontal hastalıkta fark yaratacak oranda arttığı görülmektedir.⁴³²

Subgingival ortamda spesifik koloni oluşturan bakteri türlerinin periodontal hastalık patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir.⁴³³⁻⁴³⁷ Dental plak içerisinde bulunan bu mikroorganizmalar salya komponentlerini substrat olarak kullanarak hayatta kalabilmektedirler. Oral Streptokoklar ve Actinomyces viscosus türleri için salyanın uygun bir büyüme ortamı olduğu bilinmektedir.⁴³⁷ Yapılan çalışmalar supragingival mikrofloranın salyayı besin kaynağı olarak kullandığını göstermektedir.⁴³⁸ Ayrıca, P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, P.intermedia, Campylobacter rectus ve Peptostreptococcus micros gibi periodontal patojen bakterilerin salya seviyelerinin periodontal tedavi sonucunda azaldığı görülmektedir.⁴³⁹

Salyada bulunan enflamatuvar hücrelerden lökosit sayısı kişiden kişiye değişkenlik gösterirken aynı kişide gün içerisinde de değişmektedir. Salyada bulunan lökositlerin büyük bir kısmı dişeti oluştuktan gelmektedir.⁴⁴⁰ Diş eti iltihabında lökosit sayısı 1 cm'de yaklaşık 4.000 hücreye yükseldiği gösterilmiştir.⁴⁴¹ Dişli hastaların salyalarında bulunan lökosit sayısının dişsiz hastalara göre daha yüksek olduğu, ayrıca dişeti oluştuktan da ağız boşluğunun diğer bölgelerinden alınan örneklerle göre 40-50 kat daha fazla lökosit bulunduğı bildirilmiştir.⁴⁴² Bu nedenle salyadaki lökositlerin genel olarak gingival dokulardan kaynaklandığı kabul edilmiştir.⁴⁴³

Salya biyobelirteçlerinin erken tanı ve periodontal enflamasyonun izlenmesinde potansiyel bir önemi vardır.²¹ Enflamasyonda IL-6 gibi enflamatuvar ve IL-10 gibi antienflamatuvar belirteçlerin salya seviyeleri değişmektedir.^{444,445} Salyada düşük moleküler ağırlıklı glutatyon, askorbik ve ürik asit ile melatonin gibi çeşitli antioksidan mekanizmalar^{446, 447} ile süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler mevcuttur.⁴⁴⁸ İşlevleri, ağız boşluğunu endojen ve eksojen reaktif oksijen ve nitrojen parçacıklarının olumsuz etkilerine karşı korumaktır.⁴⁴⁶

2.3.2. Menopozda Salyanın Rolü

Tükürük bezi ve oral epitel hücrelerinin östrojen reseptörü eksprese ettikleri bilinmektedir ve bu da postmenopozal dönemde salyada meydana gelen değişimleri etkileyebilir.⁴⁴⁹⁻⁴⁵² Menopoz döneminde azalan östrojen üretimi nedeniyle salya akışı önemli ölçüde azalmakta ve içeriği değişmektedir.⁴⁵³⁻⁴⁵⁸ Bu durum kadınlarda hiposalivasyon ve kserestomi bulgularına neden olmaktadır.⁴⁵⁹ Yanma hissi ile karakterize oral rahatsızlık, salyanın azalması ve dolayısıyla ağız kuruluğu hissi menopozal kadınlarda karşılaşılan klinik semptomlardır.^{388,460} Ağız kuruluğu konuşma, yemek yeme ve tat alma gibi fonksiyonların gerçekleşmesinde zorluk yaratmakla beraber mukozayı yaralanmalara, enfeksiyona ve abrazyona açık hale getirmektedir.

Salyada serbest halde bulunan östrojen ve progesteron düzeyleri periodontal hastalık nedeniyle ölçülebilir derecede değişmektedir.⁴⁶¹ Progesteron düzeyi artış gösterirken östrojen düzeyi ölçülemeyecek düzeyde azalma göstermektedir.⁴⁶² Ağız kuruluğu hissi olan menopozal kadınlarda uyarılmış ve uyarılmamış salya progesteronunu karşılaştıran bir çalışma, ağız kuruluğu olan kadınlarda, ağız kuruluğu olmayanlara kıyasla uyarılmamış salya akış hızının ve progesteronun seviyesinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu nedenle salya progesteron seviyesinin menopozda ağızda kuruluk hissi ile ilişkili olduğu görülmektedir.^{463,464} Menopoz sonrası alınan HRT sayesinde ağız hastalıklarının belirgin bir şekilde azalması, salyada azalan östrojen seviyelerinin düzenlenmesi neticesinde artan salya akış hızına bağlanmıştır.⁴⁶⁵ Menopozdaki kadınlarda salyanın bileşimi östrojene bağlıdır⁴⁶⁶ ve hormonal değişiklikler salyanın bileşimini etkileyebilir.⁴⁶⁷ Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, HRT bu problemleri ortadan kaldırabilmektedir.^{388, 460, 466, 468}

Ağız kuruluğuna sebep olan Burning mouth sendromu da menopozda sık rastlanan ağız sorunlarından biridir. Elli ve altmış yaşlarında yoğun bir ağrı ve kendiliğinden başlayan yanma ile karakterize bir sendromdur.⁴⁶⁹ Yoğun bir ağrı hissedilmesine rağmen altında yatan patolojik bir lezyona rastlanmaz.⁴⁷⁰ Dil papillalarındaki küçük sinir liflerinin atrofisi tanımlanmıştır.⁴⁷¹ Ağız kuruluğuna ek olarak, yanma, yutma güçlüğü, yüz ve diş ağrısı gibi semptomları vardır. Tedavisinde düşük doz topikal ve sistemik klonazepam, östrojen takviyesi (HRT), psikolojik destek ve devamında trisiklik antidepresanların kullanımı yer alır.⁴⁶⁰

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiş olup, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 05.03.2020 tarihli toplantısında 2020/41 protokol kodu ile onaylanmıştır.

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne rutin muayeneye gelen kadın hastalar dahil edildi. Çalışma metoduna uygun hastalara çalışma koşulları anlatılarak gönüllü olanların yazılı onam formları alındı. Hastalardan aşağıdaki durum ve hastalıklara sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi:

- 30 yaş altı ve 60 yaş üzeri olan bireyler
- 16'dan az dişi olan bireyler
- Hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi sistemik hastalığı bulunan ve/veya ilaç kullanan bireyler
- Osteoporoz/osteopeni hikayesi bulunan bireyler
- HRT alan, cerrahi olarak menopoza giren bireyler
- Son 12 ay içerisinde menopoza giren bireyler
- Sigara kullanan bireyler
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi gören/antibiyotik kullanan bireyler
- Kemoterapi/radyoterapi alan, hamilelik/emzirme dönemlerinde bulunan bireyler
- Evre IV şiddetli periodontitis hastaları
- Derece C periodontitis hastaları

Hastalardan sosyodemografik özellikleri, menopoz durumu, sistemik sağlık durumları ve alışkanlıklarını (ağız bakımı, sigara içme vb.) değerlendiren soruların bulunduğu bir anket doldurmaları istendi. Daha sonra hastalardan 10 dakika boyunca ağızda salya biriktikçe yutkunmadan bir pet bardağa tükürmeleri istendi. Ardından periodontal klinik muayeneye geçildi. Hastalar gingivitis/sağlıklı veya periodontitis olarak 2 gruba ayrıldı.² SCD $\leq$ 3mm ve tüm ağız kanama skorları (SK) %10'un altında olan hastalar periodontal olarak sağlıklı ve SCD $\leq$ 3mm ve SK $\geq$ %10 olan hastalar gingivitis hastaları olarak tanımlandı. Komşu olmayan en az 2 dişinde SCD $\geq$ 5, periodontal kaynaklı diş kaybı $\leq$ 4, sondlamada kanama, enflamasyon

bulguları, kökün ortasına ya da apikal üçlüsüne uzanan kemik kaybı olan Evre II-III, derece A-B hastaları periodontitis grubuna dahil edildi.

Hastalar menopoza durumuna göre ise menopoza girmiş ve girmemiş olarak iki gruba ayrıldı. Son menstrual period sonrası en az 12 ay geçmiş olan hastalar menopoza grubunu oluşturdu.⁴⁷² Perimenopozda olan hastalar sonuçların etkilenmemesi açısından çalışmaya dahil edilmedi. Menopozal durum ve periodontal teşhise göre toplamda 4 alt grup oluşturuldu:

- 1) Menopoza girmemiş, periodontitis olmayan (Grup 1, n=19)
- 2) Menopoza girmemiş, periodontitis (Grup 2, n=19)
- 3) Menopoza girmiş, periodontitis olmayan (Grup 3, n=20)
- 4) Menopoza girmiş, periodontitis (Grup 4, n=18)

3.2. Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Ölçümler aynı araştırmacı (E.M.A.) tarafından, her hastada 0,5 mm çapında Williams Periodontal sond (Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. COPT öncesinde ve sonrasında 3. ay kontrolde bütün ölçümler tekrar kaydedildi.

3.2.1. Plak İndeksi

Dişlerin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, palatinal/lingual yüzeyleri kullanılarak Pİ skorları kaydedildi. Plak indeksi ölçümünde Silness ve Loe tarafından tanımlanan ve periodontal sondun diş yüzeyine sürülüp çekilmesi şeklinde değerlendirilen yöntem kullanıldı.⁴⁷³

Bu indekse göre:

- 0- Gözle bakıldığında ve sond ile muayene edildiğinde dişeti kenarında plak yoktur.
- 1- Dişeti kenarında plak gözle zor seçilirken sadece sond ile muayenede sondun ucunda plak gözlenmektedir.
- 2- Dişeti bölgesinde gözle görülebilen ince ve orta düzeyde plak vardır, interdental bölge tamamen dolmamıştır.
- 3- Dişeti kenarında, dişeti oluşu içerisinde ve komşu diş yüzeyinde çok miktarda plak vardır, interdental bölge tamamen dolmuştur.

Her hasta için plak indeksi ortalaması değerleri, tüm dişlerdeki plak indeksi değerleri toplamının, mevcut toplam diş sayısının indeks alınan diş yüzey sayısı (4) ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

3.2.2. Gingival İndeks

Periodontal sondun diş eti kenarında gezdirilmesi ile her dişin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, palatinal/lingual bölgelerinden Gİ değerleri ve diş etinin renk, ödem, kıvam ve kanama durumuna göre 0-3 arasında değer verildi. Löe ve Silness tarafından sınıflandırılan Gİ kullanıldı.⁴⁷⁴

Bu indekse göre:

0- Normal diş eti

1- Diş etinde hafif iltihap gözlenmektedir, hafif renk değişimleri ve ödem vardır, ancak sondlamada kanama yoktur.

2- Orta derecede iltihap görülür, diş etinde kırmızılık, ödem ve parlak bir görüntü vardır, sondlamada kanama mevcuttur.

3- Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır, ülserasyon olabilir. Spontan kanamaya eğilim söz konusudur

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

3.2.3. Sondlama Cep Derinliği

Her dişin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual 6 noktasından periodontal sond ile ölçüm yapıldı. Sond cep/sulkus tabanında hafif bir direnç hissedilene kadar yerleştirilip, cep/sulkus tabanından serbest diş eti kenarına kadar olan mesafe milimetre cinsinden ölçüldü. Her hasta için SCD ortalaması değerleri, tüm dişlerdeki SCD değerleri toplamının, mevcut toplam diş sayısının indeksi alınan diş yüzey sayısının 6 ile çarpımına bölünmesiyle hesaplandı.

3.2.4. Klinik Ataçman Seviyesi

Cep/sulkus tabanından mine-sement sınırına olan mesafe, vestibul ve palatinalde, mezial, orta ve distal olmak üzere, dişin 6 noktasından periodontal sond kullanılarak milimetrik olarak ölçüldü. Dişin 6 noktasından ölçülen değerler toplanıp, 6'ya bölünerek diş ağızda ait ortalama KAS hesaplandı. Tüm dişlerdeki ortalama KAS toplanıp, diş sayısına bölünerek bireye ait ortalama KAS hesaplandı.

3.2.5. Sondlamada Kanama

Periodontal sond, her dişin mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual 6 noktasından cep içersinde gezdirildikten yaklaşık 20 saniye sonra kanamanın olup olmadığı değeriendirildi. Kanama varsa o bölgenin skoru (+), yok ise (–) olarak kayıt edildi. Daha sonra toplam diş sayısı ile oranlanarak yüzde olarak hesaplandı.

3.3. Salya Örneklerinin Alınması

Çalışmaya katılan hastalardan COPT öncesinde ve COPT sonrası 3. ayda uyarılmamış salya örnekleri toplandı. Hastalar, randevularına gelmeden önceki son 12 saat boyunca su haricinde bir şey yememeleri ve o sabah dişlerini fırçalamamaları yönünde tembihlendi. Hastaların periodontal muayenesi yapılmadan önce, bardağın içersine 10 dakika boyunca tükürmeleri istendi. Bu yöntemde, tükürüğün ağız tabanında birikmesine izin verildikten sonra bireyin bir test kabına her 60 saniyede bir tükürmesi istendi.⁴⁷⁵ Toplanan örnekler Eppendorf tüplere alındı ve etiketlendi. Eppendorf tüpler, parafilm ile kaplanarak salya IL-6, IL-10, TAS, TOS ve 8-OHdG seviyelerinin değeriendirileceğı güne kadar -80°C’de muhafaza edildi.

3.4. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Seçim kriterlerine uygunluk gösteren ve araştırmaya dahil edilen hastalara önce periodontal hastalıkların temel etkeni olan mikrobiyal dental plak hakkında bilgi verilerek mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılmasının önemi anlatıldı. Hastanın ağız içi durumuna uygun diş fırçalama yöntemi ve diş ipi/arayüz fırçası kullanımı anlatılarak önce örnek modellerde sonrasında ise kendi ağızlarında ayna yardımı ile uygulanması gösterildi.

Hastaların diş yüzey temizliğı ve kök yüzey düzeltme işlemlerine salya örnekleri ve periodontal indeksler alındıktan sonra 0. günde başlandı. Supragingival ve subgingival diştaşlarının uzaklaştırılmasında ve kök yüzey düzeltme işlemlerinde ultrasonik aletler ve el aletleri (universal ve Gracey küretler) kombine olarak kullanıldı.

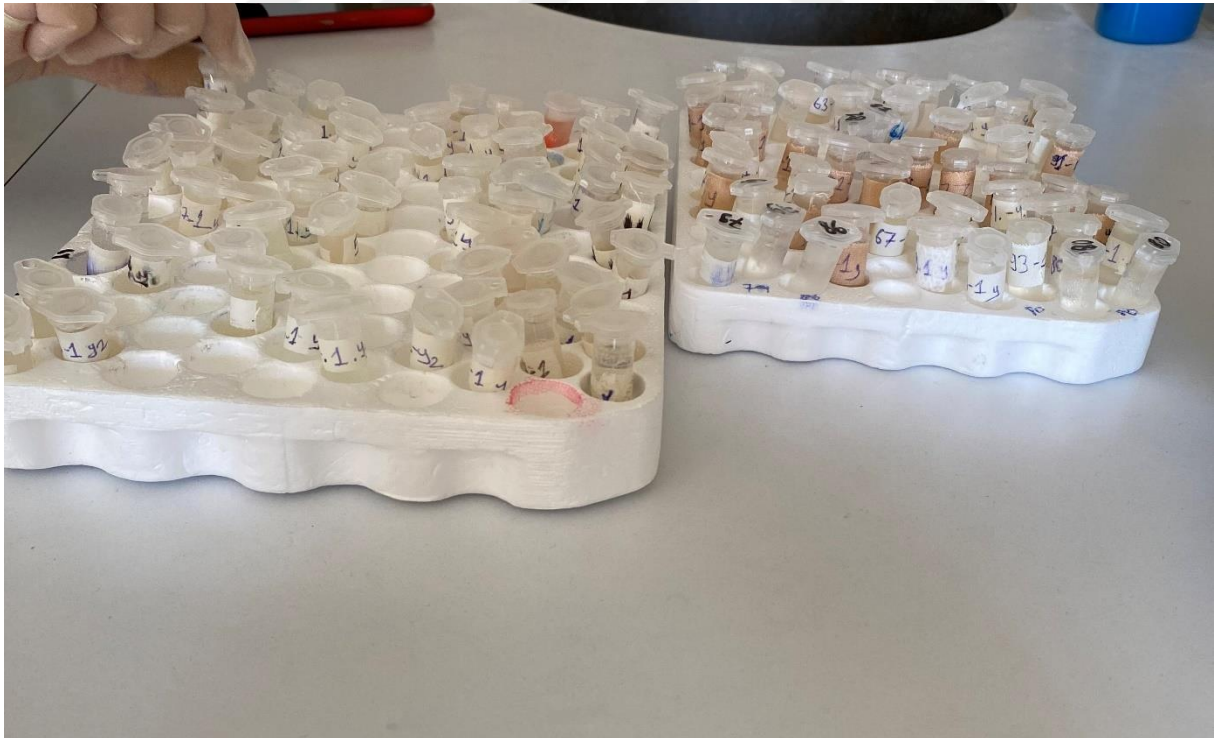
İlk seansta tüm ağız supragingival diş taşı temizliğı yapıldı. Hasta bir hafta sonrasına tekrar çağırılarak 2. seansta lokal anestezi altında dört kadran subgingival diş taşı temizliğı ve kök yüzey düzeltme işlemi yapıldı. Diş ve kök yüzeyleri cila pastası ve lastik kon ile cilalandıktan sonra kök yüzeyinin pürüzsüzlüğü kontrol edildi. COPT’den 3 ay sonra hastalar

kontrol seansına çağrıldı. Hastalardan tekrar salya örneği alındıktan sonra periodontal parametreleri kaydedildi. Gerekli görülen durumlarda detertraj ve oral hijyen motivasyonu (OHM) tekrarlandı.

3.5. Biyokimyasal Analizler

Salya IL-6, IL-10, TAS, TOS, 8-OHdG seviyeleri, ticari kitler (BT-LAB HUMAN IL-6, IL-10, TAS, TOS, 8-OHDG ELISA kit, Shanghai, ÇİN) kullanılarak Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) ile analiz edildi. Sonuçlar IL-6 için ng/L, 8-OHdG için ng/ml, IL-10 için pg/ml, TAS ve TOS için U/ml olarak belirlendi.

Salya örnekleri -80°C dolaptan alındı, oda sıcaklığına gelmesi sağlandı (Şekil 6). Salya örnekleri 1000 devir 4°C'de 15 dakika santrifüj edildi (Şekil 7-8). Kullanılacak ELISA kitindeki tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Test için gereken strip sayısı belirlendi ve kullanılmayan stripler 2-8°C'ye alındı. Her biri için standart çözelti hazırlanıp 15 dakika bekletildikten sonra ve Şekil 9'da belirtildiği gibi seyreltilerek çoğaltıldı.



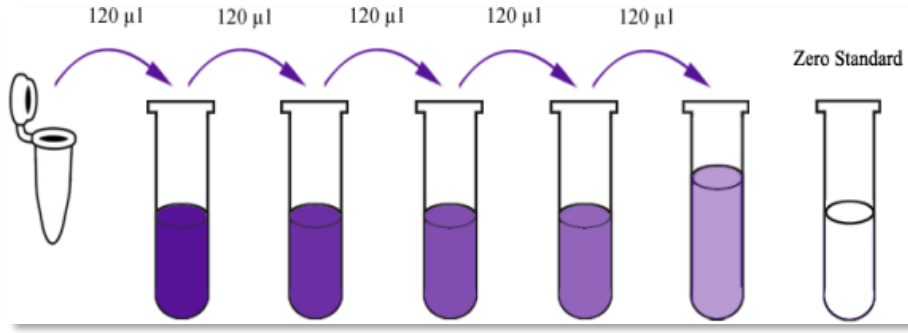
Şekil 3. 1. -80°C dolaptan alınan numunelerin oda sıcaklığına getirilmesi



Şekil 3. 2. Örneklerin santrifüj cihazına yerleştirilmesi

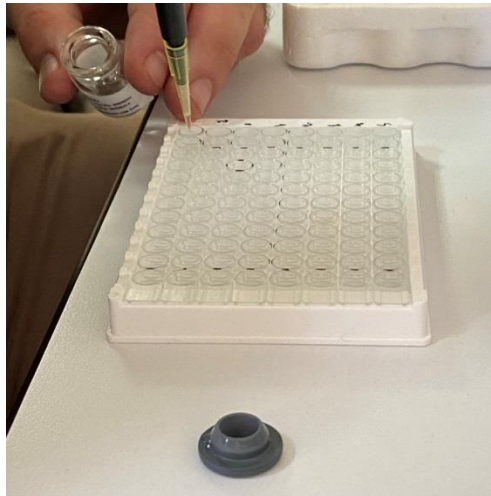


Şekil 3. 3. Örneklerin santrifüj edilmesi

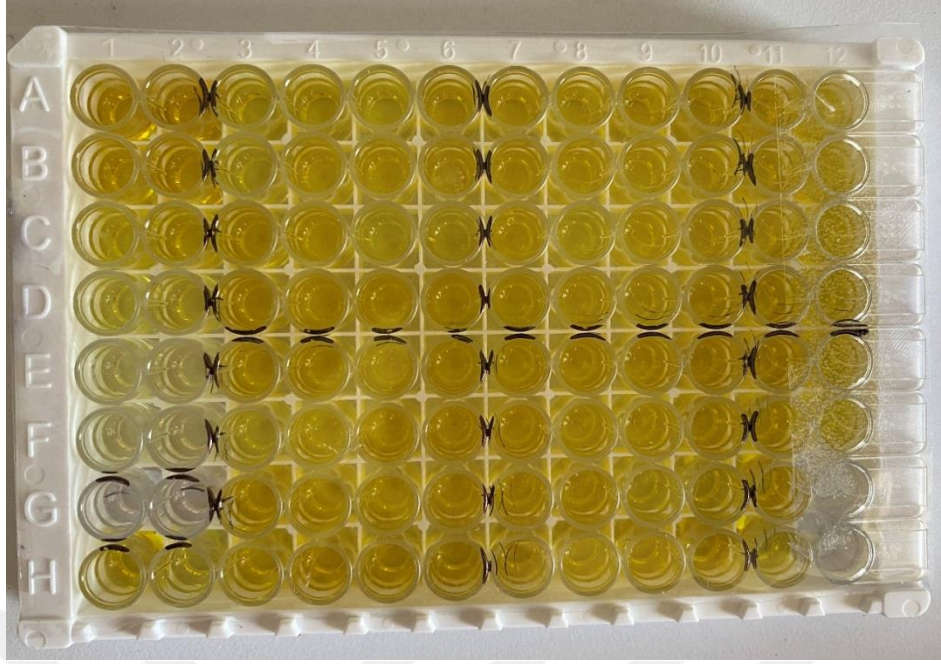


Şekil 3. 4. Standart çözeltilerin hazırlanması

Ardından standartlar 50 µl, örnekler 40 µl hacminde plate üzerindeki kuyucuklara alındı. Standartların olduğu kuyucuklar hariç (standartlar biyotinlenmiş antikor içermektedir) diğerlerine çalışılan örnek için (anti-TAS antibody, anti-IL-6 antibody, anti-IL-10 antibody, anti IL-TOS antibody) antikorundan 10 µl eklendi (Şekil 10). Standart ve örneklerin olduğu kuyucuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi (Blank kuyucuğu hariç). İyice karıştığından emin olduktan sonra plaka örtüldü ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan alınan plate, üzerindeki koruyucu alındıktan sonra yıkama (Wash Buffer) solüsyonuyla 5 defa yıkandı. Böylece bağlanmayan streptavidin-HRP/örnek birleşimi uzaklaştırıldı. İyice kuruduktan emin olunduktan sonra çalışılan örneğe tanımlı 50 µl substrat solüsyonu A ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu B eklendi. Eklenen substratlar kuyucuklara bağlı örneklerle tepkimeye girerek sarı renk aldılar (Şekil 11). Renk değişimi başlangıçta kuyucuklara bağlanan örnek miktarına göre şekillendi. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir koruyucu ile kapatılıp inkübe edildi.

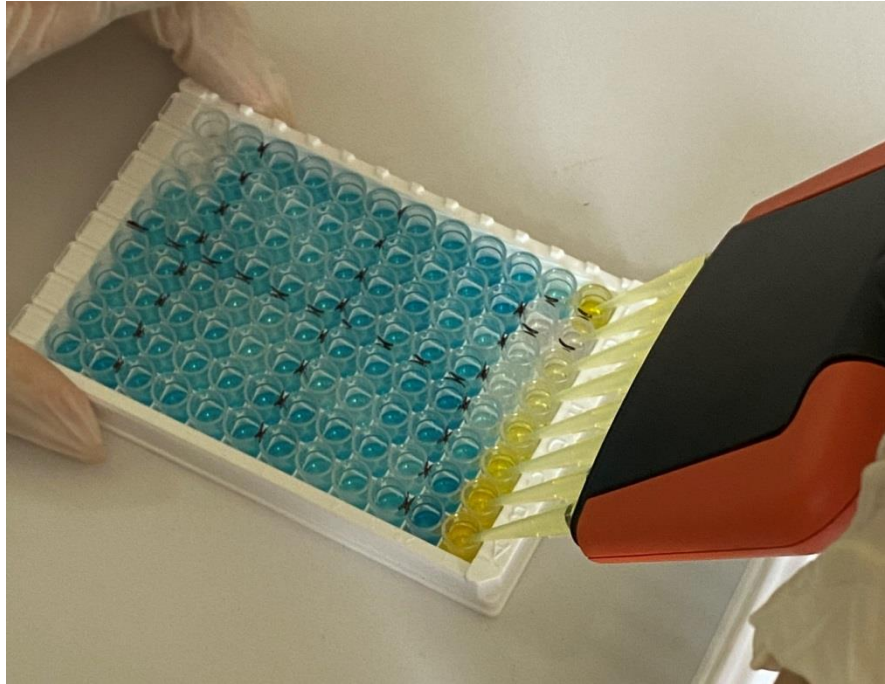


Şekil 3. 5. Antikorların numunelerin olduğu kuyucuklara eklenmesi



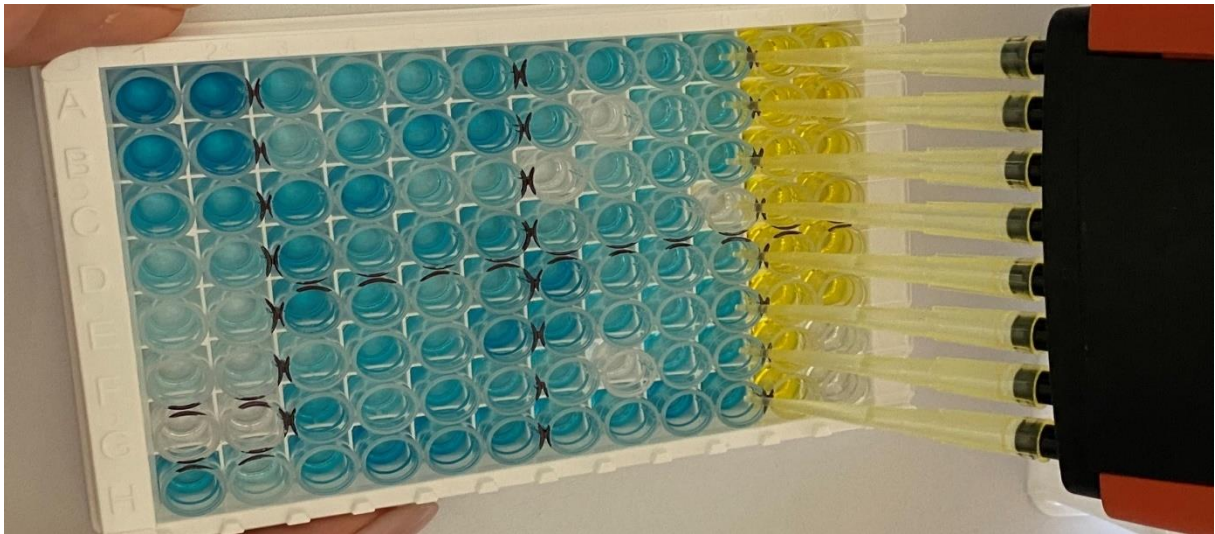
Şekil 3. 6. Kuyucuklara eklenen substrat A ve B sonrası renk değişimi

İnkübasyondan alınan plate bağlı birleşik yoğunluğuna göre sarı renk hakimiyetindeydi ve ardından çalışılan örneğin tepkimeyi durdurucu solüsyonu (Stop solution) tüm kuyucuklara uygulandı. Ardından renk sarıdan maviye döndü (Şekil 12). Vakit kaybı yaşanmadan 10 dk içerisinde 450 μm 'ye ayarlanmış ELISA okuyucu ile spektrofotometrik olarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

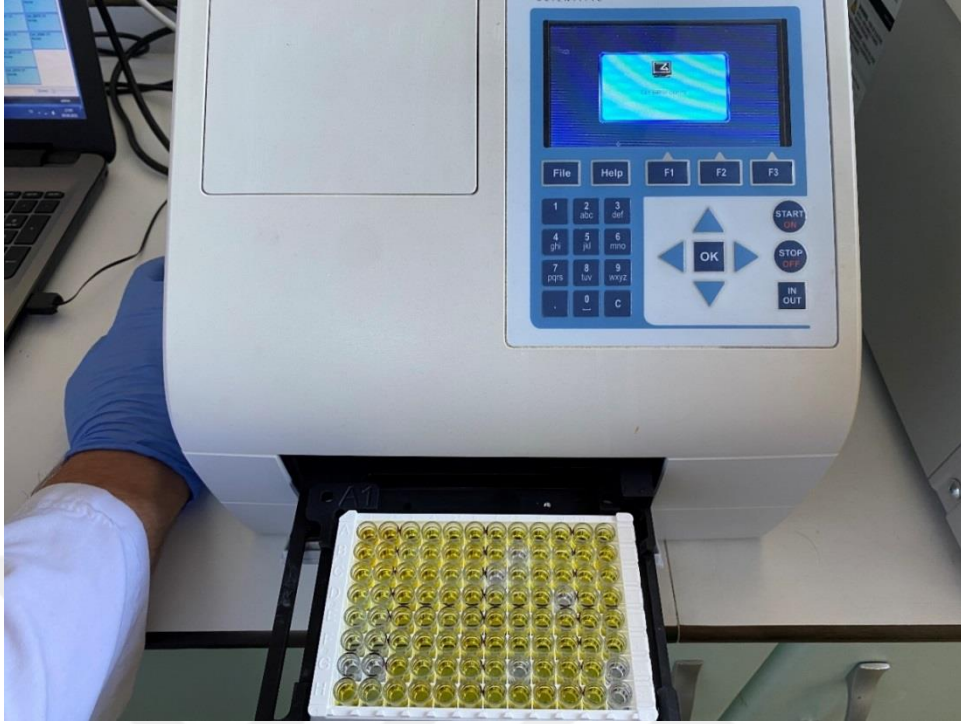


Şekil 3. 7. Kuyucuklara stop solüsyon eklendikten sonraki renk değişimi

8-hidroksi-2'-deoksiganosin ELISA kiti dışında parametreler aynı şekilde çalışıldı. 8-hidroksi-2'-deoksiganosin için diğerlerinden farklı olarak dilüsyon için çözeltilerden 120 µl yerine 150 µl eklendi. Ayrıca diğer standart solüsyonlardan farklı olarak biyotinlenmiş antijen kullanıldı. Biyotinlenmiş antijen kullanılmadan önce, kısaca santrifüj edildikten sonra kendi dilüenti eklendi ve 6 ml'lik stok solüsyon oluşturuldu. Plate üzerinde uygun kuyucuklara 50 µl standart solüsyonlar, diğer kuyucuklara 50 µl örnek eklendi. Ardından her kuyucuğa (kör kuyucuk hariç) 50 µl biyotinlenmiş antijen eklendi. Kör kuyucuğa kontrol amaçlı yalnızca, substrat solüsyon A, substrat solüsyon B ve stop solüsyonu eklendi. Plaka koruyucusu ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Ardından 300 µl yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Emici bir örtü üzerinde bırakılıp iyice kuruduktan emin olunduktan sonra standart kuyucuklara ve örnek kuyucuklarına 50 µl avidin-HRP eklendi, tekrar 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan alınan plate yıkama solüsyonu ile aynı protokol uygulanarak yıkandı. İyice kurutulduğundan emin olunduktan sonra tüm kuyucuklara 50 µl substrat solüsyon A ve 50 µl substrat solüsyon B eklendi, diğer kitlerden farklı olarak 8-OHdG kitinde substrat solüsyonlarından sonra kuyucuklar mavi renk hakimiyetindeydi. On dakika boyunca 37°C'de inkübe edildikten sonra 50 µl stop solüsyonu eklendi ve plate üzerinden baskın mavi renk hakimiyetinin sarıya döndüğü izlendi (Şekil 13). Vakit kaybı yaşanmadan 10 dk içerisinde 450 µm dalga boyunda ELISA okuyucu (Thermo Fisher, Scientific Multiscan, Go-Finland) ile spektrofotometrik olarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi (Şekil 14).



Şekil 3. 8. Kuyucuklara 8-OHdG substrat solüsyonları eklenmesi sonrası renk değişimi



Şekil 3. 9. ELISA okuyucuya alınan kit

3.6. İstatiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı.⁴⁷⁶ Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tamhane's T2 testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) düzeltmesi kullanıldı. Menopozal durum, periodontal ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde yaşa göre uyumlandırılmış parsiyel korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma, yaşları 36 ile 68 (yaş ortalaması: $49,43 \pm 7,53$, medyan: 49) arasında değişmekte olan toplam 77 kadın birey ile yapıldı. Menopozlu bireylerin menopoz yaşları 35 ile 58 arasında değişmekte olup, ortalaması $48,64 \pm 5,23$, medyanı 48'di. Menopoz süreleri 1 ile 17 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $6,42 \pm 4,23$, medyanı 5'di. Çizelge 5'te çalışmaya katılan kişilerin sosyodemografik ve antropometrik verileri sunuldu.

Çizelge 4. 1. Sosyodemografik ve Antropometrik Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler	Grup 1 n=19	Grup 2 n=19	Grup 3 n=20	Grup 4 n=18	p
Yaş (yıl)	$44,21 \pm 4,67$ (45)	$42,53 \pm 3,93$ (43)	$56,0 \pm 4,97^{ab}$ (56)	$54,63 \pm 4,55^{ab}$ (55)	¹ 0,000
Menopoza giriş Yaşı (yıl)			$49,10 \pm 5,92$ (50)	$48,16 \pm 4,51$ (47)	² 0,463
Menopozda geçirilen süre (yıl)			$6,31 \pm 4,20$ (5)	$6,53 \pm 4,36$ (5)	² 0,837
Eğitim durumu					
Yok	0 (%)	1 (%5,3)	3 (%15)	1 (%5,3)	³ 0,578
İlköğretim	12 (%63,2)	14 (%73,7)	12 (%60)	14 (%73,7)	
Lise	5 (%26,3)	3 (%15,8)	2 (%10)	3 (%15,8)	
Üniversite	1 (%5,3)	1 (%5,3)	3 (%15)	1 (%5,3)	
Lisansüstü	1 (%5,3)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	
Gelir düzeyi (TRY)					
<2500	8 (%42,1)	10 (%52,6)	8 (%40)	11 (%57,9)	⁴ 0,848
2500-4000	6 (%31,6)	7 (%36,8)	9 (%45)	7 (%36,8)	
4000-6000	2 (%10,5)	1 (%5,3)	1 (%5)	1 (%5,3)	
>6000	3 (%15,8)	1 (%5,3)	2 (%10)	0 (%)	
Medeni durum					
Bekar	1 (%5,3)	2 (%10,5)	1 (%5)	0 (%)	⁴ 0,059
Evli	18 (%94,7)	13 (%68,4)	15 (%75)	19 (%100)	
Boşanmış	0 (%)	4 (%21,1)	2 (%10)	0 (%)	
Vefat	0 (%)	0 (%)	2 (%10)	0 (%)	
Diş hekimine gitme sıklığı					
6 ayda bir	0 (%)	1 (%5,3)	1 (%5)	4 (%21,1)	⁴ 0,192
Yılda bir	3 (%15,8)	4 (%21,1)	1 (%5)	1 (%5,3)	
Şikayeti olunca	16 (%84,2)	13 (%68,4)	18 (%90)	13 (%68,4)	
Hiç	0 (%)	1 (%5,3)	0 (%)	1 (%5,3)	

Çizelge 4. 2. Sosyodemografik ve Antropometrik Verilerin Değerlendirilmesi. Devam

Veriler	Grup 1 n=19	Grup 2 n=19	Grup 3 n=20	Grup 4 n=18	p
Diş fırçalama sıklığı					
Günde 1	6 (%31,6)	6 (%31,6)	7 (%35)	8 (%42,1)	³ 0,086
Günde 2-3	12 (%63,2)	5 (%26,3)	13 (%65)	8 (%42,1)	
Haftada 2-3	0 (%)	1 (%5,3)	0 (%)	0 (%)	
Aklına geldikçe	1 (%5,3)	6 (%31,6)	0 (%)	3 (%15,8)	
Hiç	0 (%)	1 (%5,3)	0 (%)	0 (%)	
Diğer diş/diş arası temizlik ajanları					
Yok	10 (%52,6)	13 (%68,4)	12 (%60)	9 (%47,4)	³ 0,799
Arayüz fırçası	1 (%5,3)	2 (%10,5)	0 (%)	3 (%15,8)	
Diş ipi	3 (%15,8)	0 (%)	2 (%10)	1 (%5,3)	
Gargara	3 (%15,8)	3 (%15,8)	4 (%20)	4 (%21,1)	
Kürdan	1 (%5,3)	0 (%)	1 (%5)	1 (%5,3)	
Diş ipi+ gargara	1 (%5,3)	0 (%)	1 (%5)	1 (%5,3)	
Ara yüz+ Diş ipi+ Gargara+ Kürdan	0 (%)	1 (%5,3)	0 (%)	0 (%)	
Menopozal durum					
Menopoza girmemiş	19 (%100)	19 (%100)	0 (%)	0 (%)	
Menopoz	0 (%)	0 (%)	20 (%100)	19 (%100)	
Menopoz süresi (yıl)					
1-5			11 (%55)	10 (%52,6)	⁵ 1,000
>5			9 (%45)	9 (%47,4)	

Parametrik veriler ortalama±standart sapma (medyan), parametrik olmayan veriler n (%) olarak gösterilmiştir.

¹Kruskal Wallis Test, ²Mann Whitney U test, ³Ki-kare test, ⁴Fisher's Exact, Test, ⁵Continuity (yates) düzeltmesi. İstatistiksel anlamı farklılıklar (p<0,05) **koyu** olarak belirtilmiştir.

^aGrup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık (p<0,05)

^bGrup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık (p<0,05)

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,000). Grup 1 ve Grup 2'deki olguların yaş ortalamaları, Grup 3 ve Grup 4'ten anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,000; p<0,05). Grup 1 ve Grup 2 arasında ve Grup 3 ile Grup 4 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Grup 3 ve Grup 4 arasında menopoza giriş yaşı ve menopoz süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Gruplar arasında eğitim durumu, gelir düzeyi ve medeni durum, diş hekimine gitme sıklığı, diş fırçalama sıklığı ve

fırça harici kullanılan başka ajanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası periodontal parametrelerin değerlendirilmesi Çizelge 6’da gösterilmiştir.

Çizelge 4. 3. COPT öncesi ve COPT sonrasında periodontal parametrelerin değerlendirilmesi (ort $\pm$ ss (medyan))

Veriler		COPT durumu	Grup 1 n=19	Grup 2 n=19	Grup 3 n=20	Grup 4 n=18	¹ p
Pİ		T.Ö	1,51 $\pm$ 0,48 (1,48)	2,07 $\pm$ 0,72) ^a (2)	1,58 $\pm$ 0,31) ^b (1,58)	2,03 $\pm$ 0,62 ^{ac} (2)	0,013
		T.S	1,40 $\pm$ 0,37 (1,3)	1,44 $\pm$ 0,32 (1,4)	1,27 $\pm$ 0,45 (1,14)	1,49 $\pm$ 0,39 (1,47)	0,376
		² p	0,209	0,004	0,004	0,000	
Gİ		T.Ö	1,34 $\pm$ 0,37 (1,32)	1,87 $\pm$ 0,53) ^a (2)	1,44 $\pm$ 0,34) ^b (1,48)	1,82 $\pm$ 0,45 ^{ac} (1,93)	0,000
		T.S	1,18 $\pm$ 0,28 (1,08)	1,41 $\pm$ 0,4) ^a (1,29)	1,3 $\pm$ 0,3 (1,21)	1,37 $\pm$ 0,32) ^a (1,33)	0,041
		² p	0,084	0,004	0,079	0,003	
SCD (mm)		T.Ö	1,91 $\pm$ 0,25 (1,88)	3,18 $\pm$ 0,87) ^a (2,79)	2,03 $\pm$ 0,33) ^b (2)	2,94 $\pm$ 0,84 ^{ac} (2,9)	0,000
		T.S	1,82 $\pm$ 0,18 (1,81)	2,32 $\pm$ 0,51) ^a (2,23)	2,01 $\pm$ 0,28 (1,95)	2,32 $\pm$ 0,37) ^a (2,31)	0,000
		² p	0,083	0,000	0,396	0,004	
KAS (mm)		T.Ö	2,02 $\pm$ 0,33 (1,98)	3,38 $\pm$ 1,01) ^a (3,26)	2,03 $\pm$ 0,4) ^b (2,04)	3,16 $\pm$ 0,8 ^{ac} (3,2)	0,000
		T.S	1,89 $\pm$ 0,22 (1,81)	2,38 $\pm$ 0,53) ^a (2,23)	2,01 $\pm$ 0,26 (1,95)	2,41 $\pm$ 0,51 ^{ac} (2,33)	0,000
		² p	0,020	0,000	0,295	0,000	
SK (%)		T.Ö	25,51 $\pm$ 13,03 (25)	52,04 $\pm$ 20,81) ^a (58,64)	25,25 $\pm$ 17,46) ^b (20,42)	48,07 $\pm$ 22,49 ^{ac} (52,5)	0,000
		T.S	12,96 $\pm$ 10,24 (8,93)	22,37 $\pm$ 15,14) ^a (18,12)	16,76 $\pm$ 10,75 (11,7)	19,84 $\pm$ 16,5 (15,27)	0,049
		² p	0,003	0,000	0,021	0,000	

¹Kruskal Wallis Test, ²Wilcoxon sign test. İstatistiksel anlamlı farklılıklar ($p<0,05$) **koyu** olarak belirtilmiştir. COPT: Cerrahi olmayan periodontal tedavi, Pİ: Plak İndeksi, Gİ: Gingival İndeks, SCD: Sondlama Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, SK: Sondlamada Kanama, T.Ö: COPT öncesi, T.S: COPT sonrası.

^aGrup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık ($p<0,05$)

^bGrup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık ($p<0,05$)

^cGrup3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık ($p<0,05$)

Gruplar arasında COPT öncesi plak indeksi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,013$). Grup 1'in COPT öncesi plak indeksi düzeyi, Grup 2 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p^1=0,015$; $p^2=0,009$; $p<0,05$). Grup 3'ün COPT öncesi plak indeksi düzeyi, Grup 2 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p^1=0,049$; $p^2=0,030$; $p<0,05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında COPT sonrası plak indeksi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup 1'de; COPT öncesine göre COPT sonrası plak indeksi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0,05$). Grup 2, 3 ve 4'te COPT öncesine göre COPT sonrası plak indeksi düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$).

Gruplar arasında COPT öncesi gingival indeks düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Grup 1'in COPT öncesi gingival indeks düzeyi, Grup 2 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p^1=0,005$; $p^2=0,005$). Grup 3'ün COPT öncesi gingival indeks düzeyi, Grup 2 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p^1=0,029$; $p^2=0,032$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında COPT sonrası gingival indeks düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,041$). Grup 1'in COPT sonrası gingival indeks düzeyi, Grup 2 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p^1=0,010$; $p^2=0,018$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup 1 ve Grup 3'de; COPT öncesine göre COPT sonrası gingival indeks düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi ($p>0,05$). Grup 2 ($p=0,004$) ve Grup 4'de ($p=0,003$) COPT öncesine göre COPT sonrası gingival indeks düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Gruplar arasında COPT öncesi SCD düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Grup 1'in COPT öncesi SCD düzeyi, Grup 2 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p^1=0,000$; $p^2=0,000$). Grup 3'ün COPT öncesi SCD düzeyi, Grup 2 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p^1=0,000$; $p^2=0,001$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında COPT sonrası SCD düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Grup 1'in COPT sonrası SCD düzeyi, Grup 2 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p^1=0,000$; $p^2=0,000$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup 1 ve Grup 3’de; COPT öncesine göre COPT sonrası SCD düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$). Grup 2 ($p=0,000$) ve Grup 4’de ($p=0,004$); COPT öncesine göre COPT sonrası SCD düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,000$; $p<0,05$).

Gruplar arasında COPT öncesi KAS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Grup 1’in COPT öncesi KAS düzeyi, Grup 2 ve Grup 4’ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p^1=0,00$; $p^2=0,000$). Grup 3’ün COPT öncesi KAS düzeyi, Grup 2 ve Grup 4’ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p^1=0,000$; $p^2=0,000$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında COPT sonrası KAS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Grup 1’in COPT sonrası KAS düzeyi, Grup 2 ve Grup 4’ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p^1=0,002$; $p^2=0,001$). Grup 3’ün COPT sonrası KAS düzeyi, Grup 4’ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p^1=0,030$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup 1 ($p=0,020$), Grup 2 ($p=0,000$) ve Grup 4’de ($p=0,000$); COPT öncesine göre COPT sonrası KAS düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Grup 3’te; COPT öncesine göre COPT sonrası KAS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Gruplar arasında COPT öncesi SK (%) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Grup 1’in COPT öncesi SK düzeyi, Grup 2 ve Grup 4’ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p^1=0,002$; $p^2=0,011$). Grup 3’ün COPT öncesi SK düzeyi, Grup 2 ve Grup 4’ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p^1=0,001$; $p^2=0,006$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında COPT sonrası SK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,049$). Grup 1’in COPT sonrası SK düzeyi, Grup 2’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,035$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup 1 ($p=0,003$), Grup 2 ($p=0,000$), Grup 3 ($p=0,021$) ve Grup 4’de ($p=0,000$); COPT öncesine göre COPT sonrası SK düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Çizelge 4. 4. COPT öncesi ve COPT sonrasında salya hacmi ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi (ort±ss)

Veriler	COPT Durumu	Grup 1 n=19	Grup 2 n=19	Grup 3 n=20	Grup 4 n=18	¹ p
TAS (U/ml)	T.Ö	2,94±1,05	3,09±1,23	3,42±1,03	2,94±1,19	0,511
	T.S	4,62±0,97	4,82±1,25	4,92±0,95	5,11±1,41	0,630
	² p	0,000	0,000	0,000	0,000	
TOS (U/ml)	T.Ö	3,18±0,84	3,47±1,11	3,82±1,14	3,96±1,16	0,119
	T.S	1,47±0,95	1,9±1,52	2,79±0,94 ^a	2,47±1,1	0,014
	² p	0,000	0,001	0,016	0,006	
8-OHdG (ng/ml)	T.Ö	48,23±3,01	49,14±4,85	49,21±4,92	52,91±6,26 ^a	0,025
	T.S	48,6±18,25	47,98±18,62	51,68±20,91	47,48±10,6	0,885
	² p	0,925	0,795	0,586	0,046	
IL-6 (ng/L)	T.Ö	50,94±10,64	69,21±15,67 ^a	66,23±11,59 ^a	66,21±11,78 ^a	0,003
	T.S	43,05±10,89	47,42±16,83	56,23±8,85 ^a	57,44±10,38 ^a	0,006
	² p	0,137	0,012	0,000	0,022	
IL-10 (pg/ml)	T.Ö	206,84±38,56	156,66±33,59	183,01±67,74	142,91±31,7 ^a	0,032
	T.S	217,15±44,97	211,48±67,82	203,3±57,64	180,07±40,72	0,511
	² p	0,168	0,080	0,548	0,077	
Salya hacmi (ml/dk) (medyan)	T.Ö	4,17±2,29 (3,5)	4,23±2,14 (4)	4,12±3,49 (3,6)	3,9±2,61 (3)	³ 0,749
	T.S	4,27±2,6 (3,4)	4,97±2,37 (4,4)	3,73±2,69 (2,6)	4,15±2,04 (4)	³ 0,262
	⁴ p	0,813	0,033	0,629	0,601	

¹Oneway ANOVA Test, ²Paired samples t test, ³Kruskal Wallis Test, ⁴Wilcoxon sign test. İstatistiksel anlamı farklılıklar (p<0,05) **koyu** olarak belirtilmiştir. COPT: Cerrahi olmayan periodontal tedavi, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, 8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiganosin, IL: İnterlökin, T.Ö: COPT öncesi, T.S: COPT sonrası.

^aGrup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık (p<0,05)

Gruplar arasında COPT öncesi ve COPT sonrası TAS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Grup 1 (p=0,000), Grup 2 (p=0,000), Grup 3 (p=0,000) ve Grup 4'de (p=0,000); COPT öncesine göre COPT sonrası TAS düzeyinde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Gruplar arasında COPT öncesi TOS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Gruplar arasında COPT sonrası TOS düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,014). Grup 3'ün COPT sonrası TOS Düzeyi, Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,016). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Grup 1 ($p=0,000$), Grup 2 ($p=0,001$), Grup 3 ($p=0,016$) ve Grup 4’de ($p=0,006$) COPT öncesine göre COPT sonrası TOS düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Gruplar arasında COPT öncesi 8-OHDG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,025$). Grup 4’ün COPT öncesi 8-OHDG Düzeyi, Grup 1’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,024$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gruplar arasında COPT sonrası 8-OHDG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’de; COPT öncesine göre COPT sonrası 8-OHDG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Grup 4’te; COPT öncesine göre COPT sonrası 8-OHDG düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,046$).

Gruplar arasında COPT öncesi IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,003$). Grup 1’in COPT öncesi IL-6 düzeyi, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’ten’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p^1= 0,004$; $p^2=0,015$; $p^3=0,009$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında COPT sonrası IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,006$). Grup 1’in COPT sonrası IL-6 düzeyi, Grup 3 ve Grup 4’ten’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p^1=0,014$; $p^2=0,012$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup 1’de; COPT öncesine göre COPT sonrası IL-6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$). Grup 2 ($p=0,012$), Grup 3 ($p=0,000$) ve Grup 4’de ($p=0,022$) COPT öncesine göre COPT sonrası IL-6 düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Gruplar arasında COPT öncesi IL-10 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,032$). Grup 4’ün COPT öncesi IL-10 Düzeyi, Grup 1’den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,033$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gruplar arasında COPT sonrası IL-10 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’de; COPT öncesine göre COPT sonrası IL-10 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Gruplar arasında COPT öncesi ve COPT sonrası salya hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’de

COPT öncesine göre COPT sonrası salya hacminde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4. 5. Menopoz durumuna göre COPT öncesinde periodontal parametreler ve biyokimyasal belirteç arasındaki korelasyonlar

Menopozal durum	Veriler	Rho/p	PI	GI	SCD	KAS	SK
Menopoza girmemiş	TAS	r	0,388	0,311	0,225	0,267	0,494
		p	0,171	0,279	0,440	0,356	0,072
	TOS	r	0,528	0,451	-0,146	0,080	0,400
		p	0,052	0,105	0,619	0,785	0,157
	8-OHdG	r	-0,012	0,334	-0,129	-0,214	0,231
		p	0,968	0,243	0,661	0,463	0,427
	IL-6	r	0,300	0,134	0,375	0,402	0,212
		p	0,298	0,648	0,187	0,155	0,466
	IL-10	r	-0,448	-0,569	-0,141	-0,052	-0,706
		p	0,108	0,034	0,631	0,859	0,005
Menopoz	TAS	r	-0,390	0,138	-0,236	-0,425	-0,185
		p	0,136	0,610	0,378	0,101	0,494
	TOS	r	0,080	-0,191	-0,494	-0,408	-0,378
		p	0,768	0,479	0,052	0,117	0,149
	8-OHDG	r	-0,238	0,481	0,121	0,218	-0,111
		p	0,375	0,060	0,654	0,417	0,682
	IL-6	r	0,137	-0,213	-0,251	-0,412	-0,050
		p	0,613	0,428	0,348	0,113	0,855
	IL-10	r	-0,276	-0,478	-0,606	-0,533	-0,510
		p	0,302	0,061	0,013	0,033	0,043

Yaşa göre uyumlandırılmış parsiyel korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamı farklılıklar ($p<0,05$) **koyu** olarak belirtilmiştir. COPT: Cerrahi olmayan periodontal tedavi, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, 8-OHdG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin, IL: İnterlökin, PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, SCD: Sondlama Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, SK: Sondlamada Kanama.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesinde menopoza girmemiş grupta; GI ($p=0,034$) ve SK ($p=0,005$) ile IL-10 arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Menopoza girmiş grupta ise SCD ($p=0,013$), KAS ($p=0,033$) ve SK ($p=0,043$) ile IL-10 arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Çizelge 4. 6. Menopoz durumuna göre COPT sonrasında periodontal parametreler ve biyokimyasal belirteç arasındaki korelasyonlar

Menopozal durum	Veriler	Rho/p	PI	GI	SCD	KAS	SK
Menopoza girmemiş	TAS	R	0,375	-0,098	-0,209	-0,272	-0,144
		P	0,207	0,749	0,493	0,369	0,639
	TOS	R	0,206	0,219	-0,202	-0,204	0,269
		P	0,500	0,473	0,508	0,503	0,373
	8-OHDG	r	-0,259	0,440	0,385	0,437	0,572
		p	0,394	0,132	0,194	0,136	0,041
	IL-6	r	0,160	0,311	0,252	0,172	0,235
		p	0,602	0,302	0,406	0,575	0,439
	IL-10	r	0,046	-0,244	-0,512	-0,563	-0,249
		p	0,880	0,421	0,073	0,045	0,412
Menopoz	TAS	r	-0,531	-0,668	-0,176	-0,171	-0,821
		p	0,051	0,009	0,548	0,559	0,000
	TOS	r	-0,004	0,026	0,151	0,159	0,158
		p	0,989	0,930	0,605	0,588	0,590
	8-OHDG	r	0,337	0,709	0,494	0,483	0,601
		p	0,239	0,005	0,073	0,080	0,023
	IL-6	r	-0,103	-0,310	0,065	0,075	-0,166
		p	0,726	0,280	0,826	0,800	0,571
	IL-10	r	0,393	0,292	0,317	0,351	0,334
		p	0,164	0,312	0,270	0,218	0,243

Yaşa göre uyumlandırılmış parsiyel korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamı farklılıklar ($p < 0,05$) **koyu** olarak belirtilmiştir. COPT: Cerrahi olmayan periodontal tedavi, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, 8-OHDG: 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin, IL: İnterlökin, PI: Plak İndeksi, GI: Gingival İndeks, SCD: Sondlama Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, SK: Sondlamada Kanama.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında menopoza girmemiş grupta SK düzeyleri ile 8-OHDG seviyeleri arasında pozitif yönlü ($p=0,041$), KAS ile IL-10 arasında negatif yönlü ($p=0,045$) bir ilişki bulunmaktadır. Menopoza girmiş grupta ise GI ($p=0,009$) ve SK ($p=0,000$) ile TAS arasında negatif, 8-OHDG arasında ise pozitif ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$)

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalık, dişi destekleyen dokularda mikrobiyal dental plağa karşı meydana gelen kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal ataçmanın ilerleyici yıkımıyla karakterize haline periodontitis denilmektedir. Periodontitis, diğer faktörlere kıyasla (çürük, travma vb..) diş kayıplarının önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır.³ Periodontitis dünya çapında 700 milyondan fazla insanı (dünya nüfusunun %11'i) etkilemektedir ve bu da onu dünya çapında en yaygın kronik enflamatuvar hastalıklardan biri yapmaktadır.⁴⁷⁷

Dünya Periodontal ve Peri-implanter Hastalıklar ve Durumlarının Sınıflandırılması Çalıştayı, 2017 yılında geliştirilen yeni bir periodontal hastalık sınıflandırması, periodontal hastalıklar ve konak immün yanıtını etkileyen sistemik hastalıklar arasındaki ilişkinin altını çizmektedir.⁴⁷⁸ Girişimsel çalışmalar ve kohort çalışmaları periodontitisin, diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve düşük doğum ağırlığına sahip bebek doğumları için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermektedirler.⁴⁷⁹ Kesitsel çalışmalar ve vaka-kontrol çalışmaları ise periodontitisin metabolik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, romatoid artrit ve nörodejeneratif hastalıklar için olası bir risk faktörü olduğunu belirtmektedir.⁴⁷⁹

Menopoz, kadınların hayatlarının önemli bir kısmını kapsayan fizyolojik bir süreçtir. Östrojen üretiminin azalması ve zamanla kesilmesinin, menopoz sırasında her kadını farklı şekilde etkileyen çeşitli sistemik ve oral semptomlara neden olduğu görülmektedir.^{413, 480} Östrojen, adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin (makrofaj kemoatraktan peptid-1 ve IL-8 gibi) salgılanmasını engelleyerek enflamasyonun kritik adımlarını hafifletmekte,^{481,482} proenflamatuvar olan prostaglandinlerin azalmasını sağlayarak periodontal enflamasyonu baskılamaktadır.⁴⁸³ Menopoz dönemindeki kadınlarda azalan östrojen düzeylerinin artmış gingival enflamasyon,⁴¹⁸ KAS'da azalma¹¹ ve sistemik kemik kaybındaki artışla⁴⁸⁴ ilişkili olduğu ve menopoza bağlı gelişen hormonal değişikliklerin bir sonucu olarak oral mikrobiyotada bir kayma olduğu belgelenmiştir.⁴⁸⁵

Menopozun sistemik etkilerinin yanı sıra oral ve periodontal dokulara etkilerinden yola çıkarak, çalışmamızda da literatürde daha önce araştırılmamış olan, menopozal durumun periodontal tedavi sonuçları üzerine etkisinin incelenmesi ve salya enflamatuvar ve oksidatif belirteçlerin bu ilişkideki rolünün belirlenmesi amaçlanmaktadır. Yaşlanma ile beraber artan ya da yaşlanmadan bağımsız olarak gelişen sistemik hastalıkların periodontal hastalık ile ilişkisi olabileceği bilinmektedir.⁴⁸⁶ Çalışmamızda menopozun diğer durum ve koşullardan

bağımsız olarak periodontitisle ilişkisini ortaya koyabilmek açısından sistemik açıdan sağlıklı, sigara içmeyen ve HRT almayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Sistemik açıdan sağlıklı olan yaşlı hastalarda, genç bireylere kıyasla periodontal hastalık ilerlemesi riskinde herhangi bir artış olmadığını, periodontal tedavinin daha büyük yaş grubunda eşit derecede başarılı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁴⁸⁷ Ancak yaşlılarda görülebilen birden fazla hastalık, motor fonksiyonların zayıflaması ve salya salgısının azalması neticesinde hem periodontal dokular hem de dişler olumsuz etkilenebilmektedir.⁴⁸⁸ Bu etkiler yeterli plak kontrolünü sürdürme yeteneğinin azalmasından, periodontal dokuları ve salya akışını doğrudan etkileyen ilaç ve diğer tedavilerin kullanımına kadar uzanabilmektedir.⁴⁸⁷ Yaşlıların muzdarip olduğu birçok hastalık ve engellilik arasında ağız sağlığı, temel halk sağlığı sorunlarından biridir.⁴⁸⁹ Yaşla birlikte periodontal hastalıklardan kaynaklanan ataçman kaybı artışıyla birlikte meydana gelen siyah üçgenler estetik olmayan ve hastayı rahatsız eden bir görünüme sebep olmaktadır.⁴⁹⁰ Bu nedenle dişhekiminin, yaşlılara sunulan toplam sağlık hizmetlerinin bir parçası olarak hasta yönetiminde ve diş sağlığını koruma ve iyileştirmede yardımcı olan pratik/problem odaklı yaklaşımın farkında olması önemlidir.^{488,490} Çalışmamızda yaş ortalaması açısından menopoza girmiş (periodontitisi olan ve olmayan) ve menopoza girmemiş (periodontitisi olan ve olmayan) grupların kendi içlerinde istatistiksel olarak farklılık bulunmamasına rağmen menopoz grubunun yaş ortalamasının menopoza girmeyen gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Menopozun fizyolojisinden dolayı menopozlu bireylerde yaş ortalaması genelde 4. dekat sonu ve 5. dekat⁴⁹¹ dönemlerine denk geldiğinden yaşın daha yüksek olması olağan olup çalışma sonuçlarımızda yaşın olası etkisini sınırlandırmak için yaşa göre uyumlandırılmış parsiyel korelasyon analizi kullanılmıştır. Menopozda geçirilen süre arttıkça periodontal hastalık riski artar.³⁸⁶ Çalışmamızda da menopoza giren gruplarda menopoza giriş yaşı ve menopozda geçirilen süre açısından farklılık bulunmamaktadır.

Epidemiyolojik, demografik, sosyoekonomik, davranışsal, genetik ve sistemik faktörler dahil olmak üzere periodontal hastalık için bir dizi risk çalışması ve risk göstergesi belirlenmiştir.^{492, 493} Eğitim seviyesinin yükselmesiyle sağlıklı yaşam biçiminin tercihi arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır.⁴⁹⁴ Eğitim seviyesinin artmasıyla sigara, alkol, ilaç kullanımının azaldığı, egzersiz ve koruyucu sağlık hizmetlerinin kullanımının ise arttığı belirtilmektedir.⁴⁹⁵ Daha güçlü bir sosyoekonomik düzen diş hekimliği kontrolleri ve bakımlarının önemini ve olanağını arttırmaktadır.⁴⁹⁶ Evli kadınların bekar kadınlara göre menopoza daha geç girdiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.^{497,498} Ayrıca Persson ve arkadaşları,⁴⁹⁹ medeni durumun periodontal sağlık üzerinde sınırlı bir etkisi olduğu halde

özellikle dul, boşanmış veya hiç evlenmemiş kadınlarda çeşitli sistemik durumlar üzerinde daha büyük bir etkisi olabileceğini bildiren çalışma sonucuna sahiptirler. Çalışmamıza katılan gruplar arasında eğitim durumu, medeni durum, gelir düzeyi ve oral hijyen durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Salya, hastalık durumunun genel bir değerlendirmesi açısından biyobelirteçlerin değerlendirilmesi için kolayca toplanabilen bir teşhis sıvısı olarak kullanılabilen bir vücut sıvısıdır.⁴²⁴ Salya gibi biyolojik sıvılardan biyobelirteçlerin elde edilmesi hastalık tanımlanmasını ve uygun tedavi öncesinde hastalık şiddetinin belirlenmesini sağlamaktadır. Hızlı ilerleyen bir hastalık veya enflamasyon durumunda invaziv olmayan ve kolay erişilebilir bir tanı ortamı sağlamaktadır.⁵⁰⁰ Patil ve arkadaşları, ağız ve sistemik sağlığın bir aynası olarak salyanın, periodontal hastalıkların benzersiz fizyolojik yönlerine özgü biyobelirteçleri içerdiğinden klinik açıdan önemli bilgiler veren değerli bir kaynak olduğunu belirtmişlerdir.⁵⁰¹ Salyanın plazmayla benzer proteinler ve RNA içermesi “vücudun aynası” olarak kabul edilmesini desteklemektedir.⁵⁰² Prasanna ve arkadaşlarına göre⁵⁰³ kanda tespit edilebilen oral ve sistemik hastalık belirteçlerinin çoğu, idrar, plazma ve salyada da tespit edilebilir. Kan alınarak yapılan çalışmalarla kıyaslandığında invaziv olmaması, dolayısıyla hastalar tarafından daha stressiz bir durum sağlaması, hastalar ve personel arasında çapraz bulaş riskinin ortadan kalkması açısından salyanın kullanılması avantajlıdır. Pıhtılaşma riskinin olmaması dolayısıyla da çalışılması daha kolaydır.⁵⁰⁴

Kan plazmasından kaynaklanan DOS, transuda ve eksuda olarak belirtilen bakteri ve konak hücrelerin metabolik elemanlarını içeren gingival sulkusta bulunan bir sıvıdır.⁵⁰⁵ Periodontitis ile ilişkili enflamatuvar mediatörler ve doku yıkımı sonucu meydana gelen moleküllerin saptanabilmesi açısından çalışmalarda kullanılabilecek bir vücut sıvısıdır.⁵⁰⁶ Ancak DOS’un diş eti sulkusundan tek tek toplanması gerekliliği zaman alıcı ve örnek toplamayı daha komplike bir işlem haline getirmektedir. Alınan sıvı hacimlerini ölçmek ve kalibrasyonunu sağlamak bir dizi ekipman gerektirmektedir. Ayrıca her dişeti oluştundan 1 µL kadar örnek toplanabilmekte ve numune alımı sırasında kan, salya ve plak ile kontaminasyon riski bulunmaktadır.⁵⁰⁷

Son yıllarda yapılan ve yüksek kanıt değerine sahip sistematik incelemeler, potansiyel salya biyobelirteçlerinin önemli tamamlayıcı tanı bilgileri sağlayabildiğini ve tanı, prognoz ve periodontal hastalık gelişimini öngörmek açısından tanısal test olarak kullanılabileceğini göstermiştir.⁵⁰⁸ Çalışmamızda da enflamatuvar ve oksidatif belirteçlerin değerlendirilebilmesi için salya örnekleri toplanmıştır.

Genel olarak proteinler üzerine kurulu salya savunma sisteminin zorunlu bir görevi, ağızdaki bakteri kolonizasyonunu değiştirmek ve enflamasyonu baskılamaktır.⁴⁶⁵ Salya akış hızındaki değişiklikler hakkında çelişkili sonuçlar olmasına rağmen salya proteinlerindeki ve kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler de dahil olmak üzere menopoza durumunda değişen salya bileşimlerini göstermek için yeterli veri mevcuttur.⁵⁰⁹ Menopoz dönemindeki kadınlarda ağız kuruluğu, yanan ağız sendromu gibi oral rahatsızlıklar yaygındır. Salya akış hızı azaldığında, çeşitli ağız hastalıklarına yatkınlık artar. Bu nedenle salya akış hızının ölçümü büyük önem taşır.⁵¹⁰ Hormon replasman tedavisi ile uyarılmış salya akış hızının arttığına dair çalışmalar östrojenin salya akışına etkisinin olduğunu düşündürmüştür.^{468, 511} Menopoz döneminde azalan östrojenin salya akış hızı ve kalitesinde değişikliklere neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.⁵¹² Scardina ve arkadaşları⁵¹³ menopoza girmiş hastalarda oral mikrosirkülasyonu araştırdıkları çalışma sonuçlarına göre mikrodolaşım değişikliklerinin sadece hormonal değişikliklerle mi yoksa salya modifikasyonlarıyla mı ilgili olduğunu değerlendirmenin zor olduğunu belirtmişlerdir. Bu hastalardaki ağız ve diş eti hastalıklarının, salyanın oynadığı koruyucu rolün azalmasıyla sonuçlanan salya akışının modifikasyonu ile de ilişkili olduğunu varsaydıklarını ve periferik mikrodolaşımdaki değişikliklerin, menopoza girmiş kadınlarda ağız hastalıklarının patogenezinin nedenlerinden biri ancak kesinlikle tek neden olmadığını söylemişlerdir.⁵¹³

Menopozun salya akış hızı üzerindeki etkisi konusundaki önceki çalışmalar, çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bazı çalışmalar menopozdan sonra salya akış hızında değişiklik olmadığını gösterirken⁵¹⁴⁻⁵¹⁹ diğer çalışmalar menopoz sonrası kadınlarda daha düşük salya akış hızları bildirmişlerdir.^{9,456,457,520,521} Diğer taraftan periodontal hastalığın salya akış hızını azalttığını bildiren çalışmalar vardır.⁵²² Çalışmamızda menopoza girmiş veya girmemiş periodontitisli gruplarda periodontal tedavi sonrasında salya hacimlerinde artış olduğu görülürken bu artış yalnızca menopoz olmayan periodontitis grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak genel olarak menopoza girmemiş ve girmiş olan çalışma grupları arasında salya akış hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Saluja ve arkadaşları⁵²³ menopozlu kadınlar ile yaptıkları çalışmada hasta gruplarının lokal veya sistemik herhangi bir hastalıklarının bulunmaması ve salya salgısını etkileyen herhangi bir ilaç kullanmıyor olmalarının farklı gruplardaki salya akış hızları arasında anlamlı bir fark bulunmamasını desteklediğini söylemektedir. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının herhangi bir ilaç kullanmamaları ve herhangi bir sistemik hastalıklarının olmaması dolayısıyla salya akış hızı açısından anlamlı bir fark olmadığı düşünülmüştür.

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin birincil amacı, sağlıklı, fonksiyonel periodonsiyum sağlayarak doğal dentisyonu koruyabilmektir.²⁷⁵ Periodontal olarak etkilenen kök yüzeylerinden bakteriyel biyofilm, diş taşı ve toksinleri uzaklaştırılarak periodontal enflamasyon kontrol altına alınmaktadır.²⁸⁸ Cerrahi olmayan periodontal tedavi, enflamasyonu azaltmasının yanı sıra, SCD ve SK indekslerinde azalma ve KAS kazancı sağlamaktadır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi yıllar içinde gelişmesine rağmen, diğer tedavi yöntemleri ile kıyaslandığında “altın standart” olarak kabul edilmektedir.^{274, 275} Literatür derlemesinden oluşan bir çalışmada periodontal tedaviden en iyi terapötik sonucu elde etmek için klinisyen ve hasta arasındaki çift yönlü çaba ve periodontitis yönetiminde risk faktörü modifikasyon yaklaşımının uygulanması (ağız hijyeni alışkanlıkları, hastanın motivasyonu ve eğitimi, sigarayı bırakma, diyabet kontrolü, sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri) ile birlikte yüksek kaliteli bir kök yüzey debridmanının rolünün önemi vurgulanmıştır.²⁷⁵

İki haftadan altı aya kadar değişen birçok farklı zaman aralığı, literatürde periodontal tedavinin yeniden değerlendirilmesi için en iyi zaman olarak belgelenmiştir. Morrison ve arkadaşları⁵²⁴ periodontal tedavinin OHM aşamasından 1 ay sonra periodontitisin klinik şiddetinin önemli ölçüde azaldığını ve cerrahi tedavi ihtiyacının, tedavinin OHM aşaması tamamlanana kadar uygun şekilde değerlendirilemeyeceğini belgelemiştir. Amerikan Peridontoloji Derneği Dünya Çalıştay’ının⁵²⁵ fikir birliği ile yayınlanan raporunda, tedaviye ilk yanıtı değerlendirmek için 4 ile 6 haftalık bir aralığın genellikle yeterli olduğu yönündedir. Proye ve arkadaşları kök yüzey düzeltme işlemi sonrası sondlama derinliğinde azalmanın en erken 1 hafta sonra görüldüğünü ve 3 haftada tamamlandığını söylemişlerdir.⁵²⁶ Egelberg,⁵²⁷ iyileşme hızına bağlı olarak, COPT’den sonra 3. ayın, başlangıçta SCD ölçümü yüksek olan alanlarda bile COPT’nin birincil değerlendirmesi için uygun bir aralık olduğunu belirtmektedir. Sumadhura ve arkadaşları⁴⁴ menopoza girmemiş ve menopoz dönemindeki kronik periodontitisli kadınlarda başlangıç periodontal tedavi sonucunu karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada hastaları kontrole 3. ay çağırmışlardır. Biz de çalışmamızda COPT yapılan hastaları 3. ayda kontrole çağırdık.

Menopozal durumun periodontal parametreler üzerine etkisini araştıran farklı çalışmalar mevcuttur. Sharma ve arkadaşları³⁹⁴ erken menopoza girmiş kadınlarda KAS düzeyinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Amit De ve arkadaşları menopoz öncesi (n=50) ve menopoz sonrası (n=50) hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada menopoza girmiş grubun Gİ, SCD ve KAS değerlerinin menopoza girmemiş gruba göre daha yüksek olduğunu ve menopoz dönemindeki kadınların periodontal hastalık açısından daha yüksek risk altında

olduğunu göstermişlerdir.⁵²⁸ Diğer taraftan menopo   döneminde olan ve olmayan kronik periodontitis hastalarında P   ve SK açısından anlamlı bir farklılık bulunmazken, KAS açısından 4-6 mm ve üzeri alanlarda anlamlı fark olduğu gösterilmiştir.⁵²⁹ Menopozun periodonsiyuma etkisini araştıran başka bir çalışmaya göre menopozlu olan ve olmayan gruplar arasında periodontal parametreler açısından anlamlı bir fark görülmediği sonucuna varılmıştır.⁵³⁰ Benzer şekilde 2019 yılında yapılan bir çalışmada da menopozlu olan ve olmayan kadın hastalar arasında P   ve G   açısından anlamlı bir fark görülmediği sonucuna varılmıştır.⁵³¹ Jammula ve arkadaşları,⁵³² menopozun periodonsiyuma etkisini değerlendirdikleri çalışma sonucuna göre, P   ve periodontal indeks (PRI) değerlerinin tüm hastalarda tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı derecede düşük, fakat menopo  a girmiş girmemiş olan gruplar arasında benzer olduğunu göstermişlerdir. Wulandari ve arkada  larının⁵³³ menopozlu olan ve olmayan kadınlar arasındaki periodontal hastalık şiddetinin farkını tespit etmek için yaptıkları çalışma sonucuna göre gruplar arasında periodontal parametreler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Sumadhura ve arkada  ları⁴⁴ menopozal dönemde olan ve normal üreme döneminde olan kronik periodontitisli kad  nlerde periodontal durumu karşılaştırmak açısından tedavi sonrası 3. ay PRI ve P   değerlerine bakmışlardır. Tedavi sonrası indeks değerlerinde iyileşme görülürken menopoz öncesi ve sonrası gruplar arasında iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda COPT sonrasında periodontal parametrelerin bütün gruplarda iyileştiği görülmektedir. Diğer taraftan periodontal tedavi öncesinde ya da sonrasında gruplar arasında periodontal parametreler açısından farklılık tespit edilememiştir. Periodontal tedavi sonrası 3. ayda görülen istatistiksel değişimin menopozun etkisinden ziyade yapılan tedavi sonucunda gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Bhardwaj ve arkadaşları menopozun periodonsiyum üzerindeki etkisini gözden geçirmişler ve kadın cinsiyet hormonlarının dişetinde değişiklik olu  tırmak için kendi başlarına yeterli olmadıklarını bildirmişlerdir.⁵³⁴ çalışma sonuçlarımız menopozun klinik parametrelere etki etmediğini ortaya koyan çalışmalarla uyumlu olmasına kar  şın uzun dönemli ve geniş popülasyonlu çalışmalara gereksinim olduğu şüphesizdir. Diğer taraftan klinik ölçümlerin uygulanmasına ilişkin önemli sınırlamalar, periodontal hastalığı teşhis etmek ve izlemek için ek yaklaşım arayışına yol açmıştır.⁵³⁵ Bu nedenle risk kinetiğini sorgulama, hastalık ilerlemesini takip etme, sağlık düzeyini takip etme ve tedavi sonuçlarını gözlemeleme potansiyeline sahip hasta düzeyinde biyolojik belirteçlerin tanımlanması önemli klinik avantaj sağlayacaktır.^{536, 537}

Biyobelirteçler hastalığın teşhisi, uygun tedavisi ve tedavi sonuçlarının izlenmesi açısından uygun parametrelerdir.⁵⁰³ Periodontal doku ve immün sistem hücreleri tarafından lokal üretilen proenflamatuvar sitokinlerin hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir.⁵³⁸ Buna bağlı olarak da varsayılan periodontal hastalık belirtici olarak kullanılacakları öngörülen bir durumdur. Sağlıklı koşullar altında, periodontal patojenitenin artması sonucu immün sistem üzerinden proenflamatuvar/antimikrobiyal sitokinlerin aktivitesinin arttığı dinamik bir durum mevcuttur. Bu sitokinlerin ve enfeksiyonun kontrolü antienflamatuvar mekanizmalarla optimal olarak dengelenebilmektedir. Etkilenen konakta proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile sonuçlanan immün sistem yanıtı meydana gelmektedir.^{398,539} Patojen mikrobiyal topluluk ve konağın immün sistem hücreleri arasındaki etkileşimler, tanı reseptörü aktivasyonu ve sonrasında ilerleyen olaylar zinciri sayesinde ilk sitokin salınımı dalgasına yol açmaktadırlar. Bu sitokinlerin temsilcileri, IL-1 ailesi, IL-6 ailesi ve TNF'dir ve proenflamatuvar sitokinler olarak anılmaktadırlar.¹⁴

Periodontal tedaviye yanıt hastalar arasında farklılık göstermektedir. Tedavi yanıtını tahmin etmek için bir tanı kitinin geliştirilmesi oldukça önemli hale gelmiştir. Birçok çalışmada biyobelirteçler ile periodontal hastalık ilerlemesi arasındaki ve ayrıca biyobelirteçler ve tedavi yanıtı arasındaki etkileşim değerlendirilmiştir.⁵⁴⁰⁻⁵⁴³ Biyobelirteçler olarak proenflamatuvar^{544,545} ve antienflamatuvar⁵⁴⁶ sitokinlerin yanı sıra oksidatif belirteçlerin^{21,478} kullanıldığını gösteren araştırmalar mevcuttur. Enflamasyon durumunda IL-6, IL-10 gibi enflamatuvar moleküllerin seviyeleri salyada değişebilir.^{444,445} Menopozun periodontal tedavi sonuçlarına etkisini incelemeyi amaçladığımız çalışmamızda enflamatuvar belirteçlerden salya IL-6 ve IL-10 seviyeleri değerlendirilmiştir.

İnterlökin-6, periodontal hastalığın akut fazında sentezlenen ve akut faz proteinlerinin ana düzenleyicisi olarak en çok çalışılan enflamatuvar belirteçlerden biridir.^{124, 125} Hajishengallis ve arkadaşları^{126,127} dişeti epitel hücrelerinin, *P.gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* veya diğer mikrobiyal ürünler ile in vitro olarak uyarılması sonucu IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokin üretiminin indüklendiğini göstermişlerdir. Batool ve arkadaşları⁵⁴⁷, mikrobiyal dental plakla ilişkili kronik periodontitiste IL-6 ve IL-17 seviyelerinin sağlıklı hastalara kıyasla arttığını ve bu sitokinlerin salya seviyelerinin kronik periodontitis teşhisinde yardımcı olabileceğini söylemişlerdir. Shyu ve arkadaşları,⁵⁴⁴ periodontitisli hastalarda periodontal tedavi etkinliğini salya sitokinleri üzerinden araştırdıkları çalışmada COPT sonrası salya IL-6 düzeylerinde tedavi etkinliği ile korele azalma olduğunu göstermişlerdir. Prakasam ve arkadaşları⁵⁴⁶ kronik periodontitisli ve sağlıklı grupla yaptığı çalışmada, enflamasyon döneminde salya IL-6 seviyelerinin arttığını fakat

COPT sonrasında ise IL-6 seviyelerinin önemli bir değişiklik göstermediği sonucunu rapor etmişlerdir. Sukriti ve arkadaşları⁵⁴⁸ 2020’de yayınladıkları sistematik derlemede, IL-6’nın periodontal hastalığın enflamatuvar salya belirteci olarak kullanımının uygun olduğunu ortaya koymuştur. Ancak biyobelirteçlerin tek başına kullanımından ziyade kombinasyon halinde kullanıldığında daha etkin kesinliğe sahip olacağını vurgulamıştır. Diğer taraftan salya IL-6 düzeylerinin sistemik veya lokal enflamasyonu yansıtmada plazma IL-6 düzeyi kadar güvenli olmadığı da ifade edilmiştir.⁵⁴⁹

İnterlökin-6’nın menopoza azalan veya kesilen seks steroid hormonlarını takiben artan kemik rezorpsiyonuna aracılık etmede bir rol oynadığı gösterilmiştir.⁵⁵⁰ Gordon ve arkadaşları,⁵⁵⁰ postmenopozal kadınlarda azalan seks steroid hormonlarının kemik yıkımıyla ilişkisini incelemek için yaptıkları çalışma sonucunda progesteronun insan dişeti fibroblastlarından IL-6 üretimini %50 oranında azalttığını ve postmenopozal dönemde azalan seks steroidleri nedeniyle kemik iliğinden IL-6 üretiminin arttığını bulmuşlardır. Yapılan köklü çalışmalar, menopoza dönemindeki kadınlarda serum IL-1, IL-6, TNF- α üretiminin yavaş yavaş artmasıyla enflamatuvar durumun kötüleştiğini bildirmişlerdir.⁵⁵¹⁻⁵⁵⁴ Araştırmalar menopoza sonrası düşük östrojen üretiminin artmış IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , granülosit koloni stimüle edici faktör ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörle ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁹

Çalışmamızda menopoza olmayan periodontitisli grupta menopoza olmayan sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek IL-6 seviyeleri görülmekte iken menopoza gruplarında farklılık tespit edilememiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında ise bütün gruplarda IL-6 seviyelerinin azaldığı anlaşılmaktadır. Çalışma sonuçlarımız periodontal hastalık patogeneğinde IL-6’nın rolünü ortaya koyan çalışmalarla uyum göstermektedir. Diğer taraftan menopoza girmiş sağlıklı grupta menopoza girmemiş sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek salya IL-6 seviyeleri ölçülmüştür ve bu anlamlı fark COPT yapıldıktan sonra da değişmemiştir. Bu durum menopozun diğer faktörlerden bağımsız olarak periodontitis olmayan bireylerde salya IL-6 seviyelerinde artışa neden olabileceğini göstermektedir. IL-6’nın menopoza döneminde enflamasyondan bağımsız olarak arttığını bildiren çalışmalar da bulduğumuz sonucu desteklemektedir.^{551, 555, 556}

İnterlökin-10; İnterlökin-1, İnterlökin-2 ve İnterlökin-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eden ve koruyucu antikorların üretimini uyaran bir sitokindir.⁵⁵⁷⁻⁵⁵⁹ İnterlökin-10’un güçlü anti-enflamatuvar özelliği nedeniyle salya biyobelirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.^{138, 560, 561} Kronik periodontitisli ve sağlıklı bireyler arasında yapılan bir çalışmada, enflamasyon döneminde salyada IL-10 seviyelerinin azaldığı,

periodontal tedavi sonrasında ise arttığı rapor edilmiştir.⁵⁴⁶ Diğer taraftan Correa ve arkadaşları⁵⁶² COPT'nin sistemik enflamasyonu ve dolaşımdaki IL-10 konsantrasyonunu azalttığını gösteren çalışma yayınlamışlardır. Periodontal tedavi sonrası DOS'taki IL-10 ve IL-6 miktarlarının nasıl değiştiğini inceleyen bir çalışmada tedavi sonrası klinik sonuçların iyileştiği ve DOS IL-10 seviyelerinde azalma gözlemlendiği rapor edilmiştir.⁵⁶³ Bu sonuçların aksine Teles ve arkadaşları,⁴⁴⁵ periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli hasta gruplarının salya sitokinlerini karşılaştırdığı çalışmalarında, periodontitis ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Menopozda geçen süresinin uzamasıyla serum IL-4 ve IL-10 seviyelerinin düştüğü rapor edilmiştir.⁵⁶⁴ Menopoza girmemiş ya da menopoz öncesi dönemdeki kadınlara kıyasla doğal ya da cerrahi yolla menopoza giren kadınlarda serum IL-4, IL-10 ve IL-17 seviyelerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir.⁵⁶⁵ Menopoza girmiş kadınlarda periodontal durumu değerlendiren bir derlemede, doku proteinazlarını ve yıkıcı enzimleri tetikleyerek hem iskelet hem de alveolar kemiğin rezorpsiyonunu aktive eden ve bağ dokusunun yıkımına, alveolar kemik rezorpsiyonuna ve son olarak diş kaybına yol açan enflamatuvar sitokinler arasında IL-10'un da olduğu bildirilmektedir.⁵⁶⁶ Vural ve arkadaşları⁵⁶⁷ menopoz dönemindeki kemik remodellingini inceledikleri çalışmalarında menopoz döneminde plazma IL-10, IL-4, IL-12 ve TNF- α seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir. Antienflamatuvar IL-10, IL-12 ve özellikle IL-4'ün artışının, muhtemelen bu sitokinlerin proenflamatuvar TNF- α ile etkileşime girmesi sonucunda osteoklast aktive edici ve oksidatif stres indükleyici etkilerin dengelenebileceği telafi edici bir mekanizma olabileceği söylenmiştir.⁵⁶⁷ J. Wacktafski Wende ve arkadaşları⁵⁶⁸ buna benzer olarak menopozdan sonra düşük östrojen üretiminin, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörlerin üretiminin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Malutan ve arkadaşları⁵⁵⁴ ise menopoz dönemindeki kadınlarda proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerini araştırdıkları çalışmada menopozda olan ve olmayan gruplar arasında serum IL-10 düzeylerinde herhangi bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Bulgularımıza göre, menopoza girmiş periodontitis grubunda menopoza girmemiş sağlıklı gruba göre COPT öncesinde salya IL-10 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha azdır. Hem COPT öncesi hem de COPT sonrasında, periodontitisli gruplarda sağlıklı gruplara göre ve menopoza girmiş gruplarda menopoza girmemiş gruplardaki periodontal kontrollere göre salya IL-10 düzeylerinin daha az olduğu belirlenmiştir. Ayrıca en düşük IL-10 seviyelerinin menopoza giren periodontitisli grupta görüldüğü anlaşılmaktadır. COPT sonrası ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tüm gruplarda salya IL-10 seviyelerinde artış

mevcuttur. Bununla birlikte yaşa göre uyumlandırılmış parsiyel korelasyon analizinde COPT öncesi menopoza girmemiş grupta IL-10 ile SK ve Gİ arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki mevcutken menopoza girmiş grupta IL-10 ile SK, SCD ve KAS seviyeleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu görmekteyiz. COPT sonrasında ise menopoza girmemiş grupta IL-10 ile KAS arasında negatif bir ilişki belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarımızdan yola çıkarak salya IL-10 seviyelerinin, periodontal hastalık veya menopozda artan enflamasyonla beraber azaldığı ve kötüleşen periodontal parametrelerle ilişkili olduğu, ayrıca menopoz ve periodontitisin kombine enflamatuvar etkisiyle IL-10 seviyelerinin daha fazla düşebileceğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla menopozun antienflamatuvar yanıtı etkileyerek periodontal hastalık patogenezinin katkıda bulunabileceğini ifade edebiliriz.

Son yıllarda birçok enflamatuvar hastalığın ilerlemesindeki merkezi rolleri nedeniyle ROT giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin periodontal hastalıkta patolojik bir rolü olduğu ortaya koyulmuştur.²¹ Chen ve arkadaşları yayınladıkları meta-analiz sonuçlarına göre oksidatif stres biyobelirteç düzeylerinin periodontitis tanısında kullanılabileceğini göstermişlerdir.²¹

Östrojen, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini arttırarak ve antioksidan vitamin seviyelerinde artışa neden olarak doğrudan antioksidan etkiler üretmektedir.⁵⁶⁹ Menopoz sırasında östrojen seviyelerindeki azalma, lipid profilinde değişikliklere⁵⁷⁰ ve lipoperoksidasyonun artmasına⁵⁷¹ yol açmaktadır. Menopoz döneminde oksidatif stresin artmasıyla beraber periodontal hastalık riskinin ve şiddetinin artması menopoz sonrası dönemde periodontal dokulardaki oksidatif stresin ölçülmesi ve kontrol altına alınmasını önemli hale getirmiştir.⁵⁷² Serum ve salyanın oksidatif stres açısından benzer sonuçlar gösterdiği ve salyanın kanda bulunanlara benzer oksidasyon biyobelirteçleri içerdiğini düşündüren çalışmalar mevcuttur.⁵⁷³⁻⁵⁷⁵ Periodontal hastalık ve menopozun oksidatif stresle ilişkisinden hareketle çalışmamızda salya oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesinin yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Antioksidan sistem oldukça karmaşıktır ve TAS ölçümü, tüm antioksidan sistemin aktivitesini değerlendirmek için uygun maliyetli bir araç olarak geliştirilmiştir.⁵⁷⁶ Birçok çalışmada periodontitis ile TAS arasındaki ilişki incelenmiştir.^{30,37,175,577-581} Plazma ve salyadaki TAS değerlerinin periodontal parametrelerle ilişkili olduğu,^{579,581} periodontitisin dolaşımdaki TAS'ı etkilediği gösterilmiştir.^{37,175,582-584} Chapple ve arkadaşları⁵⁸³ yaptıkları çalışmada serum TAS seviyeleri ile periodontitis şiddeti arasında negatif ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Diğer taraftan Brock ve arkadaşları,¹⁷⁵ periodontitisli hastaların serum,

plazma ve salyalarındaki antioksidan kapasiteyi eş zamanlı inceledikleri çalışmada periodontitisli olan ve olmayan gruplar arasında serum ve salya TAS değerleri açısından önemli bir değişiklik olmadığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca periodontitis durumunda artan oksidatif strese adaptif bir yanıt olarak artan TAS değerlerini bildiren çalışmalar mevcuttur.⁵⁸⁵

Menopozal dönemdeki TAS seviyeleri ile ilgili sonuçlar net değildir. Bazı çalışmalar menopoz döneminde artan TAS seviyeleri^{586,587} gösterirken bazıları azalan TAS seviyeleri^{569, 588-590} rapor etmişlerdir. Victorino ve arkadaşları⁵⁸⁷ menopoza girmiş kadınların antioksidan durumunu değerlendirdikleri çalışmada, bu dönemdeki kadınların yüksek seviyelerde düşük moleküler ağırlıklı antioksidan moleküller ürettiklerini önermişlerdir. Taleb-Belkadi ve arkadaşları,⁵⁹⁰ menopoza girmiş kadınlarda azalan SOD ve katalaz aktiviteleri dolayısıyla antioksidan kapasitenin azaldığını ve bu dönemdeki yüksek lipid profili nedeniyle⁵⁹¹ menopoz dönemindeki kadınların oksidatif strese ve aşırı enflamatuvar yüke maruz kaldığını bildirmişlerdir. Demirbağ ve arkadaşları⁵⁶⁹ TAS ve seks hormonları ilişkisini inceledikleri çalışmada, menopoz döneminde azalan östrojen seviyeleri ile korele azalma gösteren TAS değerleri olduğunu ifade etmişlerdir. Bir meta-analizde postmenopozal osteoporozü olan hastalarda oksidatif stres ilişkili belirteçler değerlendirilmiş, postmenopozal osteoporozlü hastalarda düşük TAS seviyeleri olduğu rapor edilmiştir.⁵⁸⁸ Menopoz döneminde artan oksidatif stresi dengelemek amacıyla diyetle ve topikal olarak (cilt korumasında) alınan antioksidan takviyesinin kadınların yaşam kalitesini artırdığı söylenmiştir.⁵⁸⁹ Zovari ve arkadaşları,⁵⁹² menopoz dönemindeki kadınların serum ve salyalarındaki oksidatif değişiklikleri araştırdıkları çalışmada menopoz grubunun serumunda daha yüksek malondialdehit (MDA) ve daha düşük TAS seviyeleri bulunduğunu, salyada ise TAS ve MDA seviyelerinde herhangi bir değişim olmadığını göstermişlerdir. Menopoz sonrası kadınlarda sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük TAS ve HRT'den sonra oksidatif streste azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁵⁹³

Periodontal hastalık ve menopoz arasındaki ilişkide oksidatif stresin rolü sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Kemer Doğan ve arkadaşları, menopoza bağlı olarak TAS seviyelerinin düştüğünü ve periodontal parametrelerin (KAS, kayıp dişler) arttığını bildiren çalışma yayınlamışlardır.⁵⁹⁴ Baltacıoğlu ve arkadaşları⁷ yaptıkları çalışmada, hem menopoz hem de periodontitis nedeniyle sistemik ve lokal antioksidan savunmada azalma gözlemlendiğini bulmuşlardır. Özellikle menopoza girmiş olan kronik periodontitisli hastalarda TAS değerlerinin en düşük seviyede olduğunu, dolayısıyla menopozun periodontitis için bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışma gruplarımızın hepsinde COPT sonrası salya TAS seviyelerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. Shirzaiy ve arkadaşlarının⁵⁹⁵ periodontal tedavi öncesi ve sonrasında salyanın antioksidan kapasitesini değerlendirdikleri çalışmada, cinsiyet, hormonal durum, yaş gibi faktörlerden bağımsız olarak antioksidan savunma sisteminin periodontal hastalıkların patogeneze katkıda bulunan anahtar faktörler olabildiğini savunmuşlardır. Bu da menopozal durumdan bağımsız COPT'nin TAS seviyelerini arttırdığını göstermektedir. Çalışmamızda menopoz öncesi ve sonrası gruplar arasında TAS seviyeleri açısından hem COPT öncesi hem de COPT sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir. Zovari ve arkadaşları,⁵⁹² menopoz dönemindeki kadınlarla yaptıkları çalışmada serumda görülen TAS değişiminin salyada görülmemesinin nedenini, antioksidan türleri ile salya ve plazma oksidanlarının kimyasal bileşim açısından hem nicel hem de nitel olarak farklı olmasına ve ilk savunma hattı olan salyanın, yiyeceklerin çiğnenmesi ve sindirilmesinden sonra lipid peroksidasyonuna neden olmasına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda da biyolojik sıvı olarak salyanın kullanılmasının sonuçları etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan COPT sonrasında menopoza girmiş grupta TAS seviyeleri ile Gİ ve SK düzeyleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu durum menopozun periodontal tedavi sonuçlarına antioksidan açıdan etki edebileceğini ortaya koymaktadır.

Total oksidan seviye ölçümü, lipid peroksidasyonunun ve oksidatif stresin tespit edilmesinde kullanılan ve total oksidan durumu belirten güncel bir yöntemdir.^{38,39} TOS periodontitis ile ilişkili total oksidatif stresi ölçmek için yaygın olarak kullanılmıştır.⁵⁹⁶ Toczewska ve arkadaşlarının⁴⁷⁸ yaptığı çalışmada salya ve dişeti oluğu TOS seviyeleri ile klinik ataçman kaybı en az 3 mm olan interproksimal bölgelerde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Baltacıoğlu ve arkadaşları³⁷ periodontal parametreler ve TOS arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir. Benzer şekilde Wei ve arkadaşları¹⁶⁸ DOS/salya/serum TOS değerleri ve periodontal parametreler arasında pozitif korelasyonlar rapor etmişlerdir.

Menopoz öncesi dönemde östrojen hormonunun desteğiyle enflamasyonun önemli biyobelirteçlerinden olan serbest radikal türleri ve antioksidan sistem arasında belirgin bir denge vardır. Östrojendeki belirgin azalmanın, bu hormonun konsantrasyonuna ve kimyasal yapısına bağlı olarak vücuttaki oksidatif stres düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir.^{6, 597, 598} Menopoz sonrası dönemde menopoz öncesi döneme kıyasla proenflamatuvar sitokinlerin ve prooksidan moleküllerin arttığı görülmektedir.^{599,600} Bu durum, menopoz sonrası dönemde yüksek derecede oksidatif stres olduğunu düşündürmüştür.^{29,599} 2021 yılında yayınlanan, menopoza girmiş ve aktif üreme dönemindeki kadınlar arasında oksidatif stres seviyelerini

karşılaştırmak amaçlı yapılan çalışmada, menopoza döneminde daha yüksek TOS ve OSI değerleri olduğu görülmüş ve bu durumun kardiyovasküler bozukluklara, kansere ve yaşamı tehdit eden çeşitli hastalıklara yol açabileceği belirtilmiştir.⁶⁰¹ Ayrıca ülkemizde⁶⁰² ve Orta Avrupa'da⁶⁰³ yapılan farklı çalışmalar menopoza girmiş kadınlarda serum TOS seviyelerinin daha yüksek olduğunu rapor etmektedirler.

Çalışma gruplarımızın tamamında TOS, COPT sonucunda azalmıştır. Çıkan sonuç COPT'nin salyada oksidatif stresi azalttığını göstermektedir. COPT öncesi menopoza girmiş ve girmemiş gruplar arasında salya TOS açısından anlamlı bir farklılık gözlenmezken, COPT sonrası menopoza girmiş sağlıklı grupta, menopoza girmemiş sağlıklı gruba göre TOS istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Ayrıca hem COPT öncesinde hem de sonrasında menopoza girmiş gruplarda TOS'un daha yüksek seviyede olduğu izlenmektedir. Bu durum menopozun oksidatif stresi periodontal hastalıktan bağımsız olarak yükseltebileceğini göstermektedir. Kemer Doğan ve arkadaşlarının⁵⁹⁴ menopozun kendisinin (başka herhangi bir risk faktörü olmaksızın) salya TOS düzeylerini arttırabileceğini rapor ettikleri çalışma, sonuçlarımızı desteklemektedir.

8-hidroksi-2'-deoksiguanosin oksidatif stres kaynaklı DNA hasarının en sık kullanılan biyolojik belirteçidir.³⁰ Çalışmalar, vücut sıvılarındaki 8-OHdG'nin oksidatif stresin biyolojik belirteci olarak değerlendirilebileceğini ve malignite, enflamatuvar ve otoimmün bozuklukların patogeneğinde rol oynadığını göstermiştir.¹⁸² Salya 8-OHdG'nin erken tespitinin periodontal durumu doğru bir şekilde değerlendirmek ve periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek için yararlı bir biyobelirteç olduğunu bildiren çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir.⁶⁰⁴

Literatürde salya 8-OHdG düzeylerinin de periodontal yıkımla ilişkili olduğu bir dizi çalışma mevcuttur.^{191,605-607} Arunachalam ve arkadaşları⁶⁰⁴ kronik periodontitis hastalarında salyada artan 8-OHdG düzeylerinin periodontal hastalıkta artan oksidatif stresin göstergesi olduğunu ve COPT'den sonra 8-OHdG seviyelerinin azaldığını söylemişlerdir. Takane ve arkadaşları^{33, 604} şiddetli periodontitise sahip hastaların salyalarında sağlıklı hastalara göre daha yüksek derecede 8-OHdG seviyeleri bulmuşlardır. Başlangıç periodontal tedavi sonrası salyadaki 8-OHdG düzeylerinin önemli ölçüde azalma gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur.^{34,195,197,606,608,609} Bununla birlikte gingivitisli ve periodontitisli bireyler arasında³¹ ve kronik periodontitis ve agresif periodontitisli bireyler arasında⁶⁰⁷ salya 8-OHdG seviyeleri arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.

Östrojen, DNA guanin 8-hidroksilasyonunu inhibe ederek bir antioksidan etkiye sahiptir, bununla birlikte azalmış östrojen seviyeleri prooksidan etkiyle genetik materyale

zarar verebilir.⁶ Östrojenin oksidatif stres üzerindeki koruyucu etkisi, mitokondriyal DNA'nın serbest radikaller tarafından oksidatif saldırıya uğramasını önleyen sitozolden spesifik enzimlerin translokasyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir.⁵⁷⁰ Sakano ve arkadaşları⁶¹⁰ azalan östrojen seviyelerinin salya 8-OHdG seviyelerini arttırdığını rapor etmişlerdir. Kemer Doğan ve arkadaşları⁶⁰⁰ benzer şekilde menopozun salya 8-OHdG seviyelerini arttırdığını ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda COPT öncesi salya 8-OHdG seviyelerinde menopoza girmiş perodontitis grubunda, menopoza girmemiş periodontal sağlıklı gruba göre anlamlı bir artış gözlenmiş olup COPT sonrasında da sadece bu grupta anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır. Çalışma sonuçlarımız menopoz ya da periodontitisin tek başına etkisinden ziyade, menopoz ve periodontitis birlikteliğinin salya 8-OHdG seviyelerini anlamlı derecede arttırabileceğini ve COPT'nin salya 8-OHdG seviyelerini azaltabileceğini göstermektedir. COPT sonrasında menopoza girmemiş grupta 8-OHdG ile SK arasında ve menopoza girmiş grupta ise 8-OHdG ile SK ve Gİ seviyeleri arasında pozitif ilişkiler tespit edilmiş olmasına karşın periodontitis gruplarında salya 8-OHdG seviyeleri periodontitis olmayan gruplara göre değişmemiştir. 8-OHdG seviyelerinin periodontal hastalık-menopoz ilişkisinde önemli bir rol oynayabileceği öngörülmekte olup uzun dönemli yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Menopozun COPT sonuçlarına enflamatuvar ve oksidatif stres açısından etkilerini incelediğimiz çalışmamızda birtakım limitasyonlar bulunmaktadır. Örnek sayımızın azlığından dolayı periodontal sağlıklı, gingivitis ve periodontitis alt gruplarının oluşturulamaması periodontal hastalık türü ve şiddetine yönelik yorum yapmamızı sınırlandırmıştır. Periodontal tedavi süresi, biyolojik sıvı olarak salyanın değerlendirilmesi gibi metodolojik farklılıklar çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. TOS ve TAS'ın birbirine oranlarıyla hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSİ) periodontoloji alanında öne çıkan bir parametredir.³⁷ Erel ve ark. tarafından geliştirilen TAS⁶¹¹ ve TOS³⁸ ölçüm yöntemi kullanılarak OSİ⁶⁰² hesaplanmakta olup çalışmamızda TAS ve TOS ölçümü ELISA ile gerçekleştirildiği için OSİ hesaplanamamıştır. Çalışma sonuçlarımızın genellenebilmesi için salya, DOS ve serum örneklerinin beraber değerlendirildiği, uzun dönemli kohort çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma sonuçlarımız şu şekilde özetlenebilir:

1. Cerrahi olmayan periodontal tedavi, 3 aylık sonuçlar açısından periodontal parametreleri iyileştirmede oldukça başarılıdır.
2. Menopoza girmiş olmak, COPT öncesinde ve sonrası 3 aylık dönemde periodontal parametreleri etkilememektedir.
3. Menopoz ve periodontal hastalık ayrı ayrı yüksek salya IL-6 seviyeleriyle ilişkili olup COPT sonrasında salya IL-6 seviyeleri düşmektedir.
4. Menopoz veya periodontal hastalık, düşük salya IL-10 seviyeleriyle ilişkili olup menopoz ve periodontitis birlikteliğinde kombine enflamatuvar etkiyle IL-10 seviyelerinde daha fazla azalma meydana gelmektedir.
5. Cerrahi olmayan periodontal tedavi, salya TAS seviyelerini arttırmakta ve TOS seviyelerini azaltmaktadır.
6. Menopoz, periodontal hastalıktan bağımsız olarak salya TOS seviyelerini yükseltebilir, uzun dönemli çalışmalara gereksinim vardır.
7. Menopoz ve periodontitis, tek başlarına olan etkilerinden ziyade birlikte salya 8-OHdG seviyelerini arttırmaktadırlar.

Sonuç olarak menopozun uzun dönemde hem enflamatuvar hem de oksidatif mekanizmalar üzerinden periodontal hastalık gelişimi ve periodontal tedavi yanıtı için bir risk oluşturabileceği öngörülmektedir. Menopoz dönemindeki kadınlarda periodontal tedavi ve idame prosedürlerinin daha dikkatle takip edilmesi toplum sağlığı açısından önem arz etmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. **Seymour G, Ford P, Cullinan M, Leishman S, Yamazaki K.** Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect*, **2007**, 13:3-10.
2. **Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, et al.** Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* **2018**, 89: 173-82.
3. **Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA.** Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000*, **2001**, 25: 21-36.
4. **Genco RJ.** Host Responses in Periodontal Diseases: Current Concepts. *J Periodontol*, **1992**, 63 338-55.
5. **Sherman B, Wallace R, Treloar A.** The menopausal transition: endocrinological and epidemiological considerations. *J Biosoc Sci Suppl*, **1979**, 11(6): 19-35.
6. **Doshi SB, Agarwal A.** The role of oxidative stress in menopause. *J Midlife Health*, **2013**, 4(3): 140-6.
7. **Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Balaban F, Ünsal M, et al.** Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, **2006**, 33(6): 385-92.
8. **Pacifici R.** Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, **1996**, 11(8): 1043-51.
9. **Rockenbach MI, Marinho SA, Veeck EB, Lindemann L, Shinkai RS.** Salivary flow rate, pH, and concentrations of calcium, phosphate, and sIgA in Brazilian pregnant and non-pregnant women. *Head Face Med*, **2006**, 2(1): 44.
10. **Cao M, Shu L, Li J, Su J, Zhang W, et al.** The expression of estrogen receptors and the effects of estrogen on human periodontal ligament cells. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, **2007**, 29(5): 329-35.
11. **Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, et al.** Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*, **1999**, 70(8): 823-8.
12. **Ülkü B.** Menstruel siklusun dişeti üzerine etkileri. Doktora, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2008.
13. **Genco R, Grossi S.** Is estrogen deficiency a risk factor for periodontal disease? *Compend Contin Educ Dent Suppl*, **1998**, (22): 23-9.
14. **Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA.** The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*, **2012**, 10(10): 717-25.
15. **Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A.** Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*, **2001**, 19(1): 683-65.
16. **Güncü G, Tözüm T, Çaglayan F.** Effects of endogenous sex hormones on the periodontium—review of literature. *Aust Dent J*, **2005**, 50(3): 138-45.
17. **Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martinez A.** Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol*, **2010**, 37(3): 230-40.
18. **Di Naro E, Loverro M, Converti I, Loverro MT, Ferrara E, et al.** The Effect of Menopause Hypoestrogenism on Osteogenic Differentiation of Periodontal Ligament Cells (PDLC) and Stem Cells (PDLCs): A Systematic Review. *Healthcare*, **2021**, 9(5): 572.

19. **Kobayashi M, Matsumoto C, Hirata M, Tominari T, Inada M, et al.** The correlation between postmenopausal osteoporosis and inflammatory periodontitis regarding bone loss in experimental models. *Exp Anim*, **2012**, 61(2): 183-7.
20. **Sies H.** Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, **1997**, 82(2): 291-5.
21. **Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, et al.** Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, **2019**, 46(6): 608-22.
22. **Canakci CF, Cicek Y, Canakci V.** Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Mosc)*, **2005**, 70(6): 619-28.
23. **Chapple I.** Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol*, **1997**, 24(5): 287-96.
24. **Sun X, Mao Y, Dai P, Li X, Gu W, et al.** Mitochondrial dysfunction is involved in the aggravation of periodontitis by diabetes. *J Clin Periodontol*, **2017**, 44(5): 463-71.
25. **Mendoza CCC, Zamarripa CAJ.** Menopause induces oxidative stress. *London: IntechOpen*, **2013**: 289-316.
26. **Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, Pino LD, Costa MP, et al.** Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas*, **2006**, 53(1): 77-82.
27. **Gohlke-Bärwolf C.** Coronary artery disease—is menopause a risk factor? *Basic Res Cardiol*, **2000**, 95(1): 177-83.
28. **Kilim SR, Chandala SR.** A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre-and post-menopausal women. *J Clin Diagn Res*, **2013**, 7(8): 1596-98.
29. **McLean RR.** Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, **2009**, 7(4): 134-9.
30. **Chapple IL, Matthews JB.** The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*, **2007**, 43(1): 160-232.
31. **Sezer U, Çiçek Y, Çanakçı CF.** Increased salivary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine may be a marker for disease activity for periodontitis. *Dis Markers*, **2012**, 32(3): 165-72.
32. **Sawamoto Y, Sugano N, Tanaka H, Ito K.** Detection of periodontopathic bacteria and an oxidative stress marker in saliva from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol*, **2005**, 20(4): 216-20.
33. **Takane M, Sugano N, Ezawa T, Uchiyama T, Ito K.** A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *J Oral Sci*, **2005**, 47(1): 53-7.
34. **Takane M, Sugano N, Iwasaki H, Iwano Y, Shimizu N, et al.** New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. *J Periodontol*, **2002**, 73(5): 551-4.
35. **Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V.** Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent*, **2009**, 3(2): 100-6.
36. **Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, et al.** Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radic Biol Med*, **2009**, 46(7): 914-21.
37. **Baltacıoglu E, Kehribar MA, Yuva P, Alver A, Atagun OS, et al.** Total oxidant status and bone resorption biomarkers in serum and gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Periodontol*, **2014**, 85(2): 317-26.

38. **Erel O.** A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, **2005**, 38(12): 1103-11.
39. **Aycicek A, Varma M, Ahmet K, Abdurrahim K, Erel O.** Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr*, **2011**, 170(5): 645-51.
40. **Celec P.** Oxidative stress and antioxidants in the diagnosis and therapy of periodontitis. *Front Physiol*, **2017**, 8: 1055-69.
41. **Akalin FA, Baltacioglu E, Alver A, Karabulut E.** Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, **2007**, 34(7): 558-65.
42. **Drisko CH.** Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*, **2001**, 25: 77-88.
43. **Ruediger SL, Koep JL, Keating SE, Pizzey FK, Coombes JS, et al.** Effect of menopause on cerebral artery blood flow velocity and cerebrovascular reactivity: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, **2021**, 148: 24-32.
44. **Sumadhura C, Prasanna JS, Sindhura C, Karunakar P.** Evaluation of periodontal response to nonsurgical therapy in pre-and post-menopausal women with periodontitis. *Indian J Dent Res*, **2018**, 29(3): 298-302.
45. **Prasanna JS, Sumadhura C.** Estimation of neopterin as a biomarker in biofluids of pre and post-menopausal women after initial periodontal therapy: A biochemical assay. *J Indian Soc Periodontol*, **2021**, 25(4): 300-6.
46. **Faramarzi M, Shirmohammadi A, Khorramdel A, Sadighi M, Bargahi E.** Effect of non-surgical periodontal therapy on serum ferritin levels in postmenopausal women with chronic periodontitis. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, **2021**, 15(3): 178-82.
47. **Loesche WJ, Grossman NS.** Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev*, **2001**, 14(4): 727-52.
48. **Genco R.** Consensus report, periodontal disease; pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol*, **1996**, 1: 926-32.
49. **Lamster IB, Novak MJ.** Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, **1992**, 3(1): 31-60.
50. **Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, et al.** A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*, **2018**, 45: 1-8.
51. **Lang N, PM. B.** Periodontal Health. *J Periodontol*, **2018**, 89: 9-16.
52. **Mariotti A.** Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*, **1999**, 4(1): 7-19.
53. **Kornman KS, Newman MG, Alvarado R, Flemmig TF, Nachnani S, et al.** Clinical and microbiological patterns of adults with periodontitis. *J Periodontol*, **1991**, 62(10): 634-42.
54. **Kinane DF.** Aetiology and pathogenesis of periodontal disease. *Ann R Australas Coll Dent Surg*, **2000**, 15: 42-50.
55. **Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS.** Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*, **2018**, 89: 159-72.
56. **Wilks M.** Bacteria and early human development. *Early Hum Dev*, **2007**, 83(3): 165-70.
57. **Marsh PD, Head DA, Devine DA.** Ecological approaches to oral biofilms: control without killing. *Caries Res*, **2015**, 49(Suppl. 1): 46-54.

58. **Marsh PD.** Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology (Reading)*, **2003**, 149(2): 279-94.
59. **Jenkinson HF, Lamont RJ.** Oral microbial communities in sickness and in health. *Trends Microbiol*, **2005**, 13(12): 589-95.
60. **Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE.** The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000*, **2006**, 42(1): 80-7.
61. **Ali SMF, Tanwir F.** Oral microbial habitat a dynamic entity. *J Oral Biol Craniofac Res*, **2012**, 2(3): 181-7.
62. **Marsh P, Percival R.** The oral microflora—friend or foe? Can we decide? *Int Dent J*, **2006**, 56: 233-9.
63. **Roberts FA, Darveau RP.** Beneficial bacteria of the periodontium. *Periodontol 2000*, **2002**, 30(1): 40-50.
64. **Devine DA, Marsh PD, Meade J.** Modulation of host responses by oral commensal bacteria. *J Oral Microbiol*, **2015**, 7: 26941-8.
65. **Williams RC.** Understanding and managing periodontal diseases: a notable past, a promising future. *J Periodontol*, **2008**, 79(8 Suppl): 1552-9.
66. **Kornman KS, Page RC, Tonetti MS.** The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000*, **1997**, 14(1): 33-53.
67. **Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE.** Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*, **2014**, 64(1): 57-80.
68. **Bartold PM, Van Dyke TE.** Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000*, **2017**, 75(1): 317-29.
69. **Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E, Wennstrom JL.** Full-mouth ultrasonic debridement and risk of disease recurrence: a 1-year follow-up. *J Clin Periodontol*, **2006**, 33(9): 626-31.
70. **Hajishengallis G, Lamont RJ.** Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*, **2012**, 27(6): 409-19.
71. **Orth RK, O'Brien-Simpson NM, Dashper SG, Reynolds EC.** Synergistic virulence of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in a murine periodontitis model. *Mol Oral Microbiol*, **2011**, 26(4): 229-40.
72. **Ramsey MM, Rumbaugh KP, Whiteley M.** Metabolite cross-feeding enhances virulence in a model polymicrobial infection. *PLoS Pathog*, **2011**, 7(3): e1002012.
73. **Settem RP, El-Hassan AT, Honma K, Stafford GP, Sharma A.** *Fusobacterium nucleatum* and *Tannerella forsythia* induce synergistic alveolar bone loss in a mouse periodontitis model. *Infect Immun*, **2012**, 80(7): 2436-43.
74. **Griffen AL, Beall CJ, Campbell JH, Firestone ND, Kumar PS, et al.** Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *ISME J*, **2012**, 6(6): 1176-85.
75. **Jiao Y, Darzi Y, Tawaratsumida K, Marchesan JT, Hasegawa M, et al.** Induction of bone loss by pathobiont-mediated Nod1 signaling in the oral cavity. *Cell Host Microbe*, **2013**, 13(5): 595-601.
76. **Page RC, Kornman KS.** The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*, **1997**, 14(1): 9-11.

77. **Hajishengallis G, Korostoff JM.** Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol 2000*, **2017**, 75(1): 116-51.
78. **Gonzales JR.** T- and B-cell subsets in periodontitis. *Periodontol 2000*, **2015**, 69(1): 181-200.
79. **Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ.** Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol*, **2013**, 40: 1-7.
80. **Cutler CW, Jotwani R.** Antigen-presentation and the role of dendritic cells in periodontitis. *Periodontol 2000*, **2004**, 35(1): 135-57.
81. **El-Awady AR, Arce RM, Cutler CW.** Dendritic cells: microbial clearance via autophagy and potential immunobiological consequences for periodontal disease. *Periodontol 2000*, **2015**, 69(1): 160-80.
82. **Yamazaki K, Nakajima T.** Antigen specificity and T-cell clonality in periodontal disease. *Periodontol 2000*, **2004**, 35(1): 75-100.
83. **Cutler CW, Jotwani R.** Dendritic cells at the oral mucosal interface. *J Dent Res*, **2006**, 85(8): 678-689.
84. **Hart DN.** Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood*, **1997**, 90(9): 3245-87.
85. **Banchereau J, Steinman RM.** Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, **1998**, 392(6673): 245-52.
86. **Cutler CW, Teng YT.** Oral mucosal dendritic cells and periodontitis: many sides of the same coin with new twists. *Periodontol 2000*, **2007**, 45: 35-50.
87. **Azuma M.** Fundamental mechanisms of host immune responses to infection. *J Periodontal Res*, **2006**, 41(5): 361-73.
88. **Cutler CW, Jotwani R, Pulendran B.** Dendritic cells: immune saviors or Achilles' heel? *Infect Immun*, **2001**, 69(8): 4703-8.
89. **Spellberg B, Edwards JE, Jr.** Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis*, **2001**, 32(1): 76-102.
90. **Street NE, Mosmann TR.** Functional diversity of T lymphocytes due to secretion of different cytokine patterns. *FASEB J*, **1991**, 5(2): 171-7.
91. **Garlet GP.** Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res*, **2010**, 89(12): 1349-63.
92. **Whicher JT, Evans SW.** Cytokines in disease. *Clin Chem*, **1990**, 36(7): 1269-81.
93. **Bendtzen K.** Cytokines and natural regulators of cytokines. *Immunol Lett*, **1994**, 43(1-2): 111-23.
94. **Okada H, Murakami S.** Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, **1998**, 9(3): 248-66.
95. **Teng Y-T.** Protective and destructive immunity in the periodontium: part 1—innate and humoral immunity and the periodontium. *J Dent Res*, **2006**, 85(3): 198-208.
96. **Ebersole JL, Dawson III DR, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, et al.** Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontol 2000*, **2013**, 62(1): 163-202.
97. **Ebersole JL.** Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000*, **2003**, 31(1): 135-66.

98. **Tatakis DN, Kumar PS.** Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*, **2005**, 49(3): 491-516.
99. **Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, Mamat U, Schmidt G, et al.** Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J*, **1994**, 8(2): 217-25.
100. **Qi M, Miyakawa H, Kuramitsu HK.** Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. *Microb Pathog*, **2003**, 35(6): 259-67.
101. **Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG.** Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions—Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, **2011**, 38: 44-8.
102. **Graves D.** Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*, **2008**, 79: 1585-91.
103. **Alayan J, Gemmell E, Ford P, Hamlet S, Bird PS, et al.** The role of cytokines in a Porphyromonas gingivalis-induced murine abscess model. *Oral Microbiol Immunol*, **2007**, 22(5): 304-12.
104. **Eskan MA, Jotwani R, Abe T, Chmelar J, Lim JH, et al.** The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nat Immunol*, **2012**, 13(5): 465-73.
105. **Martuscelli G, Fiorellini JP, Crohin CC, Howell TH.** The effect of interleukin-11 on the progression of ligature-induced periodontal disease in the beagle dog. *J Periodontol*, **2000**, 71(4): 573-8.
106. **Moutsopoulos NM, Konkell JE.** Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. *Trends Immunol*, **2018**, 39(4): 276-87.
107. **Cochran DL.** Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*, **2008**, 79(8 Suppl): 1569-76.
108. **Graves DT, Cochran D.** The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*, **2003**, 74(3): 391-401.
109. **Page RC, Schroeder HE.** Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *J Periodontol*, **1981**, 52(9): 477-91.
110. **Vivar N, Van Vollenhoven RF.** Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000prime reports*, **2014**, 6: 31-40.
111. **Collison LW, Delgoffe GM, Guy CS, Vignali KM, Chaturvedi V, et al.** The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional. *Nat Immunol*, **2012**, 13(3): 290-9.
112. **Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K.** Detection of inflammatory cytokine messenger RNA (mRNA)-expressing cells in human inflamed gingiva by combined in situ hybridization and immunohistochemistry. *Immunology*, **1992**, 76(1): 42-7.
113. **Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T.** Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood*, **1995**, 86(4): 1243-54.
114. **Hirano T, Matsuda T, Turner M, Miyasaka N, Buchan G, et al.** Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*, **1988**, 18(11): 1797-801.
115. **Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.** Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, **1997**, 336(14): 973-9.
116. **De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, Peruzzi B, Paro R, et al.** Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: A model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum*, **2006**, 54(11): 3551-63.

117. **Wu Q, Zhou X, Huang D, Ji Y, Kang F.** IL-6 Enhances Osteocyte-Mediated Osteoclastogenesis by Promoting JAK2 and RANKL Activity In Vitro. *Cell Physiol Biochem*, **2017**, 41(4): 1360-9.
118. **Heink S, Yogev N, Garbers C, Herwerth M, Aly L, et al.** Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH 17 cells. *Nat Immunol*, **2017**, 18(1): 74-85.
119. **Duhen T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F.** Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol*, **2009**, 10(8): 857-63.
120. **Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, et al.** Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH 17 and regulatory T cells. *Nature*, **2006**, 441(7090): 235-8.
121. **Jones KG, Brull DJ, Brown LC, Sian M, Greenhalgh RM, et al.** Interleukin-6 (IL-6) and the prognosis of abdominal aortic aneurysms. *Circulation*, **2001**, 103(18): 2260-5.
122. **Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, et al.** Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*, **1990**, 75(1): 40-7.
123. **Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, et al.** IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*, **1998**, 101(2): 311-20.
124. **Becerik S, Ozturk VO, Atmaca H, Atilla G, Emingil G.** Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol*, **2012**, 83(10): 1304-13.
125. **Nibali L, Fedele S, D'Aiuto F, Donos N.** Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Dis*, **2012**, 18(3): 236-43.
126. **Hajishengallis G, Martin M, Schifferle RE, Genco RJ.** Counteracting interactions between lipopolysaccharide molecules with differential activation of Toll-like receptors. *Infect Immun*, **2002**, 70(12): 6658-64.
127. **Hajishengallis G, Tapping RI, Harokopakis E, Nishiyama S, Ratti P, et al.** Differential interactions of fimbriae and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* with the Toll-like receptor 2-centred pattern recognition apparatus. *Cell Microbiol*, **2006**, 8(10): 1557-70.
128. **Ebersole JL, Kirakodu S, Novak MJ, Stromberg AJ, Shen S, et al.** Cytokine gene expression profiles during initiation, progression and resolution of periodontitis. *J Clin Periodontol*, **2014**, 41(9): 853-61.
129. **Koshy B, Rees JS, Farnell D, Wei XQ, Waddington RJ.** Array analysis for T-cell associated cytokines in gingival crevicular fluid: Identifying altered profiles associated with periodontal disease status. *J Dent*, **2019**, 85: 39-46.
130. **Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S.** The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*, **2011**, 1813(5): 878-88.
131. **Kristanti RA, Ramadhani A, Setijanto RD.** The Effect of Il-6 Enhancement Due to Oral Cavity Infection on Skeletal Muscle. *Sys Rev Pharm*, **2020**, 11(5): 597-602.
132. **Naruishi K, Nagata T.** Biological effects of interleukin-6 on Gingival Fibroblasts: Cytokine regulation in periodontitis. *J Cell Physiol*, **2018**, 233(9): 6393-400.
133. **Hadzic Z, Pasic E, Hukic M, Vukelic MG, Hadzic S.** Salivary Interleukin-6 Levels in Patients with Periodontitis Stage IV. *Meandros Med Dent J*, **2021**, 22(2): 140-7.
134. **Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggin E, Leseche G, et al.** Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **1999**, 19(3): 611-6.

135. **Coomes SM, Kannan Y, Pelly VS, Entwistle LJ, Guidi R, et al.** CD4(+) Th2 cells are directly regulated by IL-10 during allergic airway inflammation. *Mucosal Immunol*, **2017**, 10(1): 150-61.
136. **de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE.** Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*, **1991**, 174(5): 1209-20.
137. **Chaudhry A, Samstein RM, Treuting P, Liang Y, Pils MC, et al.** Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. *Immunity*, **2011**, 34(4): 566-78.
138. **Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, et al.** IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol*, **1991**, 146(10): 3444-51.
139. **Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A.** IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*, **1991**, 147(11): 3815-22.
140. **Murai M, Turovskaya O, Kim G, Madan R, Karp CL, et al.** Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis. *Nat Immunol*, **2009**, 10(11): 1178-84.
141. **Park-Min K-H, Ji J-D, Antoniv T, Reid AC, Silver RB, et al.** IL-10 suppresses calcium-mediated costimulation of receptor activator NF- κ B signaling during human osteoclast differentiation by inhibiting TREM-2 expression. *J Immunol*, **2009**, 183(4): 2444-55.
142. **Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Berker E, Tepe E, Akkus S.** Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine*, **2006**, 35(3-4): 180-85.
143. **Al-Rasheed A, Scheerens H, Rennick DM, Fletcher HM, Tatakis DN.** Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10. *J Dent Res*, **2003**, 82(8): 632-5.
144. **Zhang L, Ding Y, Rao GZ, Miao D.** Effects of IL-10 and glucose on expression of OPG and RANKL in human periodontal ligament fibroblasts. *Braz J Med Biol Res*, **2016**, 49(4): e4324.
145. **Jung M, Ma Y, Iyer RP, DeLeon-Pennell KY, Yabluchanskiy A, et al.** IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation. *Basic Res Cardiol*, **2017**, 112(3): 33-47.
146. **Li B, Gurung P, Malireddi RK, Vogel P, Kanneganti TD, et al.** IL-10 engages macrophages to shift Th17 cytokine dependency and pathogenicity during T-cell-mediated colitis. *Nat Commun*, **2015**, 6(1): 6131-44.
147. **Shi T, Jin Y, Miao Y, Wang Y, Zhou Y, et al.** IL-10 secreting B cells regulate periodontal immune response during periodontitis. *Odontology*, **2020**, 108(3): 350-7.
148. **Lykken JM, Candando KM, Tedder TF.** Regulatory B10 cell development and function. *Int Immunol*, **2015**, 27(10): 471-7.
149. **Sies H, Berndt C, Jones DP.** Oxidative stress. *Annu Rev Biochem*, **2017**, 86: 715-748.
150. **Knight JA.** Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system. *Ann Clin Lab Sci*, **2000**, 30(2): 145-58.
151. **Espinosa-Diez C, Miguel V, Mennerich D, Kietzmann T, Sanchez-Perez P, et al.** Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol*, **2015**, 6: 183-97.
152. **Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, et al.** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, **2007**, 39(1): 44-84.

153. **Weidinger A, Kozlov AV.** Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: oxidative stress versus signal transduction. *Biomolecules*, **2015**, 5(2): 472-84.
154. **Raha S, Myint AT, Johnstone L, Robinson BH.** Control of oxygen free radical formation from mitochondrial complex I: roles for protein kinase A and pyruvate dehydrogenase kinase. *Free Radic Biol Med*, **2002**, 32(5): 421-30.
155. **Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S.** Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Mol Cell Biochem*, **2003**, 253(1-2): 307-12.
156. **Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, et al.** Menopause. *Nat Rev Dis Primers*, **2015**, 1: 15004-23.
157. **Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, et al.** Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*, **2015**, 23(14): 1144-70.
158. **Kusano C, Ferrari B.** Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *J Mol Cell Biol*, **2008**, 7(1): 1-15.
159. **Harma M, Harma M, Erel O.** Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, **2005**, 192(2): 656-657; author reply 657.
160. **Yeni E, Gulum M, Selek S, Erel O, Unal D, et al.** Comparison of oxidative/antioxidative status of penile corpus cavernosum blood and peripheral venous blood. *Int J Impot Res*, **2005**, 17(1): 19-22.
161. **Yanik M, Erel O, Kati M.** The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr*, **2004**, 16(4): 200-3.
162. **Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S.** Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*, **2005**, 100(1): 61-4.
163. **Shapira R, Choi GH, Nuss DL.** Virus-like genetic organization and expression strategy for a double-stranded RNA genetic element associated with biological control of chestnut blight. *The EMBO Journal*, **1991**, 10(4): 731-9.
164. **Adriaens PA, Edwards CA, De Boever JA, Loesche WJ.** Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth. *J Periodontol*, **1988**, 59(8): 493-503.
165. **Kimura S, Yonemura T, Kaya H.** Increased oxidative product formation by peripheral blood polymorphonuclear leukocytes in human periodontal diseases. *J Periodontal Res*, **1993**, 28(3): 197-203.
166. **Biasi D, Bambara LM, Carletto A, Caramaschi P, Andrioli G, et al.** Neutrophil migration, oxidative metabolism and adhesion in early onset periodontitis. *J Clin Periodontol*, **1999**, 26(9): 563-8.
167. **Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X.** Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol*, **2017**, 13(8): 910-23.
168. **Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G.** Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J*, **2010**, 55(1): 70-8.
169. **Akpinar A, Toker H, Ozdemir H, Bostanci V, Aydin H.** The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*, **2013**, 58(6): 717-23.
170. **Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Muller-Kern M, Liu S, et al.** Total Antioxidant Capacity and Total Oxidant Status in Saliva of Periodontitis Patients in Relation to Bacterial Load. *Front Cell Infect Microbiol*, **2016**, 6(5): 97-107.

171. **Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Jamshidi Z, Kebriaei R.** Evaluation of Salivary and Serum Antioxidant and Oxidative Stress Statuses in Patients with Chronic Periodontitis: A Case-Control Study. *Front Physiol*, **2017**, 31(8): 189-95.
172. **Huang Y, Zhu M, Li Z, Sa R, Chu Q, et al.** Mass spectrometry-based metabolomic profiling identifies alterations in salivary redox status and fatty acid metabolism in response to inflammation and oxidative stress in periodontal disease. *Free Radic Biol Med*, **2014**, 70: 223-32.
173. **Tonguç MÖ, Öztürk Ö, Sütçü R, Ceyhan BM, Kılınç G, et al.** The impact of smoking status on antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels in chronic periodontitis. *J Periodontol*, **2011**, 82(9): 1320-8.
174. **Baser U, Gamsiz-Isik H, Cifcibasi E, Ademoglu E, Yalcin F.** Plasma and salivary total antioxidant capacity in healthy controls compared with aggressive and chronic periodontitis patients. *Saudi Med J*, **2015**, 36(7): 856-61.
175. **Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL.** Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*, **2004**, 31(7): 515-21.
176. **Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, et al.** Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *J Periodontal Res*, **2014**, 49(1): 129-36.
177. **Buczko P, Zalewska A, Szarmach I.** Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *J Physiol Pharmacol*, **2015**, 66: 1-7.
178. **Henry LG, McKenzie RM, Robles A, Fletcher HM.** Oxidative stress resistance in *Porphyromonas gingivalis*. *Future Microbiol*, **2012**, 7(4): 497-512.
179. **Kasai H, Crain PF, Kuchino Y, Nishimura S, Ootsuyama A, et al.** Formation of 8-hydroxyguanine moiety in cellular DNA by agents producing oxygen radicals and evidence for its repair. *Carcinogenesis*, **1986**, 7(11): 1849-51.
180. **Rai B, Kharb S, Anand S.** Effect of scaling and root planning on salivary 8-hydroxydeoxyguanosine levels: periodontitis. *J Pak Dent Assoc*, **2007**, 16(4): 189-91.
181. **Ryo K, Yamada H, Nakagawa Y, Tai Y, Obara K, et al.** Possible involvement of oxidative stress in salivary gland of patients with Sjögren's syndrome. *Pathobiology*, **2006**, 73(5): 252-60.
182. **Wu LL, Chiou C-C, Chang P-Y, Wu JT.** Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica chimica acta*, **2004**, 339(1-2): 1-9.
183. **Çanakçı CF, Çanakçı V, Tatar A, Eltas A, Sezer U, et al.** Increased salivary level of 8-hydroxydeoxyguanosine is a marker of premature oxidative mitochondrial DNA damage in gingival tissue of patients with periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, **2009**, 57(3): 205-11.
184. **Klut ME, Whalen BA, Hogg JC.** Dynamic changes in neutrophil defensins during endotoxemia. *Infect Immun*, **2001**, 69(12): 7793-9.
185. **Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, et al.** Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Arch Oral Biol*, **2008**, 53(4): 324-9.
186. **Lee J, Lee M, Kim J-U, Song KI, Choi YS, et al.** Carvedilol reduces plasma 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in mild to moderate hypertension: a pilot study. *Hypertension*, **2005**, 45(5): 986-90.
187. **Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Kusano H, Azuma T, et al.** Chronic administration of lipopolysaccharide and proteases induces periodontal inflammation and hepatic steatosis in rats. *J Periodontol*, **2007**, 78(10): 1999-2006.
188. **Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, et al.** Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Arch Oral Biol*, **2008**, 53(4): 324-9.

189. **Trivedi S, Lal N.** Antioxidant enzymes in periodontitis. *J Oral Biol Craniofac Res*, **2017**, 7(1): 54-7.
190. **Villa-Correa YA, Isaza-Guzmán DM, Tobón-Arroyave SI.** Prognostic value of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and human neutrophil elastase/ α 1-proteinase inhibitor complex as salivary biomarkers of oxidative stress in chronic periodontitis. *J Periodontol* **2015**, 86(11): 1260-7.
191. **Gümüş P, Emingil G, Öztürk V-Ö, Belibasakis GN, Bostanci N.** Oxidative stress markers in saliva and periodontal disease status: modulation during pregnancy and postpartum. *BMC Infect Dis*, **2015**, 15(1): 1-9.
192. **Kurgan S, Onder C, Altıngöz SM, Bağış N, Uyanık M, et al.** High sensitivity detection of salivary 8-hydroxy deoxyguanosine levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*, **2015**, 50(6): 766-74.
193. **Zamora-Perez AL, Ortiz-Garcia YM, Lazalde-Ramos BP, Guerrero-Velazquez C, Gomez-Meda BC, et al.** Increased micronuclei and nuclear abnormalities in buccal mucosa and oxidative damage in saliva from patients with chronic and aggressive periodontal diseases. *J Periodontal Res*, **2015**, 50(1): 28-36.
194. **Öngöz Dede F, Özden FO, Avcı B.** 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. *J Periodontol*, **2013**, 84(6): 821-8.
195. **Hendek MK, Erdemir EO, Kisa U, Ozcan G.** Effect of initial periodontal therapy on oxidative stress markers in gingival crevicular fluid, saliva, and serum in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol*, **2015**, 86(2): 273-82.
196. **Muthuraj MSA, Janakiram S, Chithresan K, Maradi AP, Maddur PK, et al.** Effect of scaling and root planing on levels of 8-hydroxydeoxyguanosine in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis patients with and without Type II diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol*, **2017**, 21(3): 201-6.
197. **Önder C, Kurgan S, Altıngöz SM, Bağış N, Uyanık M, et al.** Impact of non-surgical periodontal therapy on saliva and serum levels of markers of oxidative stress. *Clin Oral Investig*, **2017**, 21(6): 1961-9.
198. **Hegde R, Awan KH.** Effects of periodontal disease on systemic health. *Dis Mon*, **2019**, 65(6): 185-92.
199. **Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH.** Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J Periodontol*, **2004**, 75(9): 1274-80.
200. **Taylor G.** Periodontal health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc*, **2002**, 68(3): 188-92.
201. **Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y.** A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*, **2005**, 76: 2075-84.
202. **Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, et al.** Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol*, **2011**, 38(1): 8-16.
203. **Khader YS, Ta'ani Q.** Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: A meta-analysis. *J Periodontol*, **2005**, 76(2): 161-5.
204. **Bansal M, Rastogi S, Vineeth NS.** Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *J Med Life*, **2013**, 6(2): 126-30.
205. **Ross R.** Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, **1999**, 340(2): 115-26.
206. **Haffajee AD, Socransky SS.** Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*, **1994**, 5: 78-111.

207. **Schenkein HA, Loos BG.** Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol* **2013**, 84: 51-69.
208. **Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldán S, Progulske-Fox A.** Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol*, **2013**, 40: 30-50.
209. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, **1993**, 362(6423): 801-9.
210. **Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ.** Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*, **2000**, 71(10): 1554-60.
211. **Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV.** Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol*, **2005**, 76(5): 731-6.
212. **Lalla E, Park DB, Papapanou PN, Lamster IB.** Oral disease burden in Northern Manhattan patients with diabetes mellitus. *Am J Public Health*, **2008**, 98(Supplement_1): 91-4.
213. **Engelbreton SP, Lamster IB, Elkind MS, Rundek T, Serman NJ, et al.** Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. *Stroke*, **2005**, 36(3): 561-6.
214. **Tonetti MS, Van Dyke TE, workshop* wgotjEA.** Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, **2013**, 84: 24-9.
215. **Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, et al.** Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*, **2020**, 47(3): 268-88.
216. **Park SY, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HJ, et al.** Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *Eur Heart J*, **2019**, 40(14): 1138-45.
217. **Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, et al.** Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*, **2004**, 35(2): 496-501.
218. **Löe H.** Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care*, **1993**, 16(1): 329-34.
219. **Engelbreton S, Kocher T.** Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, **2013**, 40: 153-63.
220. **Teshome A, Yitayeh A.** The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*, **2017**, 17(1): 1-11.
221. **Faggion Jr C, Cullinan M, Atieh M.** An overview of systematic reviews on the effectiveness of periodontal treatment to improve glycaemic control. *J Periodontal Res*, **2016**, 51(6): 716-25.
222. **de Miguel-Infante A, Martinez-Huedo MA, Mora-Zamorano E, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, et al.** Periodontal disease in adults with diabetes, prevalence and risk factors. Results of an observational study. *Int J Clin Pract*, **2019**, 73(3): 13294-303.
223. **Graves D, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman P.** Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis—impact on periodontal pathology. *J Dent Res*, **2006**, 85(1): 15-21.
224. **Salvi GE, Kandylaki M, Troendle A, Persson GR, Lang NP.** Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study. *J Clin Periodontol*, **2005**, 32(3): 310-6.
225. **Ardakani MR, Moeintaghavi A, Haerian A, Ardakani MA, M. H.** Correlation between levels of sulcular and capillary blood glucose. *J Contemp Dent Pract*, **2009**, 10(2): 10-7.

226. **Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, et al.** Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*, **2019**, 20(6): 1414.
227. **Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, et al.** Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*, **2001**, 72(9): 1221-7.
228. **Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U.** Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*, **2000**, 71(10): 1528-34.
229. **Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, et al.** Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol*, **2000**, 151(3): 273-82.
230. **Salman BN, Shabestari SB, Jam MS, Tari SA, Shirinbak I.** Periodontal parameters and oral hygiene in diabetic and nondiabetic adolescents in Zanjan. *Med J Islam Repub Iran*, **2020**, 34: 12.
231. **Yamamoto Y, Morozumi T, Hirata T, Takahashi T, Fuchida S, et al.** Effect of Periodontal Disease on Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Pilot Study. *J Clin Med*, **2020**, 9(10): 3234.
232. WHO. Obesity and overweight. Erişim: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. 2021. Erişim tarihi: 12.01.2022.
233. **Pischon N, Heng N, Bernimoulin J-P, Kleber B-M, Willich S, et al.** Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res*, **2007**, 86(5): 400-9.
234. **Kwack K, Zhang L, Sohn J, Maglaras V, Thiyagarajan R, et al.** Novel preosteoclast populations in obesity-associated periodontal disease. *J Dent Res*, **2021**: 00220345211040729.
235. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, **2004**, 89(6): 2548-56.
236. **Nishida N, Tanaka M, Hayashi N, Nagata H, Takeshita T, et al.** Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method. *J Periodontol* **2005**, 76(6): 923-8.
237. **Zucker TF, Zucker LM.** Hereditary obesity in the rat associated with high serum fat and cholesterol. *Proc Soc Exp Biol Med*, **1962**, 110(1): 165-71.
238. **Perlstein MI, Bissada NF.** Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **1977**, 43(5): 707-19.
239. **Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre F-J.** Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, **2017**, 22(6): 708-15.
240. **Suvan JE, Finer N, D'Aiuto F.** Periodontal complications with obesity. *Periodontol 2000*, **2018**, 78(1): 98-128.
241. **Arboleda S, Vargas M, Losada S, A. P.** Review of obesity and periodontitis: an epidemiological view. *Br Dent J*, **2019**, 227(3): 235-9.
242. **Haytac MC, Ozcelik O, Mariotti A.** Periodontal disease in men. *Periodontol 2000*, **2013**, 61(1): 252-65.
243. **Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger J.** The relationship of education to blood pressure: findings on 40,000 employed Chicagoans. *Circulation*, **1976**, 54(6): 987-92.

244. **Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al.** ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*, **2018**, 39(33): 3021-104.
245. **Carey RM, Whelton PK.** Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med*, **2018**, 168(5): 351-8.
246. **Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, et al.** Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, **2012**, 125(20): 2520-44.
247. **Leite CL, Redins CA, Vasquez EC, Meyrelles SS.** Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*, **2005**, 27(6): 523-31.
248. **Bastos MF, Brilhante FV, Gonçalves TED, Pires AG, Napimoga MH, et al.** Hypertension may affect tooth-supporting alveolar bone quality: a study in rats. *J Periodontol*, **2010**, 81(7): 1075-83.
249. **Castelli W, Diaz-Perez R, Nasjleti C, Caffesse R.** Effect of renovascular hypertension on the morphology of oral blood vessels. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **1978**, 46(4): 576-82.
250. **Ioi H, Nakata S, Nakasima A, Counts A, Nanda R.** Changes in tooth position in humans in relation to arterial blood pressure. *Arch Oral Biol*, **2002**, 47(3): 219-26.
251. **Brito LC, DalBo S, Striechen TM, Farias JM, Olchanheski Jr LR, et al.** Experimental periodontitis promotes transient vascular inflammation and endothelial dysfunction. *Arch Oral Biol*, **2013**, 58(9): 1187-98.
252. **Machado V, Aguilera EM, Botelho J, Hussain SB, Leira Y, et al.** Association between periodontitis and high blood pressure: results from the study of periodontal health in Almada-Seixal (SoPHiAS). *J Clin Med*, **2020**, 9(5): 1585-98.
253. **Tavassoli S, Yamalik N, Çağlayan F, Çağlayan G, Eratalay K.** The clinical effects of nifedipine on periodontal status. *J Periodontol*, **1998**, 69(2): 108-112.
254. **Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, et al.** Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol*, **1999**, 70(1): 63-7.
255. **Castro LA, Elias LS, Oton-Leite AF, de Spindula-Filho JV, Leles CR, et al.** Long-term effects of nifedipine on human gingival epithelium: a histopathological and immunohistochemical study. *J Oral Sci*, **2010**, 52(1): 55-62.
256. **Thapa S, Wei F.** Association between high serum total cholesterol and periodontitis: National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2012 Study of American adults. *J Periodontol* **2016**, 87(11): 1286-94.
257. **Hayashi C, Gudino C, Gibson Iii F, Genco C.** Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. *Mol Oral Microbiol*, **2010**, 25(5): 305-16.
258. **Fentoğlu Ö, Kırzioğlu F, Özdem M, Koçak H, Sütçü R, et al.** Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. *Oral Dis*, **2012**, 18(3): 299-306.
259. **Nepomuceno R, Pigossi SC, Finoti LS, Orrico SR, Cirelli JA, et al.** Serum lipid levels in patients with periodontal disease: A meta-analysis and meta-regression. *J Clin Periodontol*, **2017**, 44(12): 1192-207.
260. **Paquette DW, Brodala N, Nichols TC.** Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontol 2000*, **2007**, 44(1): 113-26.

261. **Jepsen S, Suvan J, Deschner J.** The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000*, **2020**, 83(1): 125-53.
262. **Sangwan A, Tewari S, Singh H, Sharma RK, Narula SC.** Effect of hyperlipidemia on response to nonsurgical periodontal therapy: Statin users versus nonusers. *Eur J Dent*, **2016**, 10(01): 69-76.
263. **Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R.** Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet*, **2008**, 371(9606): 75-84.
264. **Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, et al.** Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, **2018**, 31(5): 597-602.
265. **Collins J, Smith M, Arnold R, Offenbacher S.** Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun*, **1994**, 62(10): 4652-5.
266. **Bollen CM, Mongardini C, Papaioannou W, Van Steenberghe D, Quirynen M.** The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol*, **1998**, 25(1): 56-66.
267. **Slots J.** Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **1979**, 6(5): 351-82.
268. **Slots J, Ting M.** *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal disease: occurrence and treatment. *Periodontol 2000*, **1999**, 20(1): 82-121.
269. **De la Rosa M, Johnston D, Radike A.** Plaque growth and removal with daily toothbrushing. *J Periodontol*, **1979**, 50(12): 661-4.
270. **MacGregor I, Rugg-Gunnand A, Gordon P.** Plaque levels in relation to the number of toothbrushing strokes in uninstructed English schoolchildren. *J Periodontal Res*, **1986**, 21(6): 577-82.
271. **Listgarten M, Schifter C, Laster L.** 3-year longitudinal study of the periodontal status of an adult population with gingivitis. *J Clin Periodontol*, **1985**, 12(3): 225-38.
272. **Wilson Jr TG.** Supportive periodontal treatment introduction–definition, extent of need, therapeutic objectives, frequency and efficacy. *Periodontol 2000*, **1996**, 12(1): 11-5.
273. **Wilson Jr TG.** Compliance and its role in periodontal therapy. *Periodontol 2000*, **1996**, 12(1): 16-23.
274. **Ehizele A, Akhionbare O.** Effect of non-surgical periodontal therapy on the concentration of volatile sulfur compound in mouth air of a group of nigerian young adults. *Ann Med Health Sci Res*, **2013**, 3(3): 433-7.
275. **Plessas A.** Nonsurgical periodontal treatment: review of the evidence. *Oral Health Dent Manag*, **2014**, 13(1): 71-80.
276. **Rosling B, Nyman S, Lindhe J.** The effect of systematic plaque control on bone regeneration in infrabony pockets. *J Clin Periodontol*, **1976**, 3(1): 38-53.
277. **Nyman S, Rosling B, Lindhe J.** Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. *J Clin Periodontol*, **1975**, 2(2): 80-6.
278. **Polson AM, Heul LC.** Osseous repair in infrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*, **1978**, 5(1): 13-23.
279. **P A, J. L.** The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin periodontol*, **1981**, 8(4): 281-94.

280. **Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA.** Newman and Carranza's Clinical Periodontology. 13, Elsevier Health Sciences, Philadelphia, **2018**, 378-396.
281. **Anonim.** Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. *J Periodontol*, **2001**, 72: 1790-1800.
282. **Ramfjord SP.** Maintenance care and supportive periodontal therapy. *Quintessence Int*, **1993**, 24(7): 465-71.
283. **Phillis L, Beemsterboer, AP D.** Nonsurgical Periodontal Therapy. Periodontology for the Dental Hygienist-E-Book. 4, Elsevier, China, **2015**, 207-28.
284. **Van der Weijden GAF, Dekkers GJ, Slot DE.** Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis. *Int J Dent Hyg*, **2019**, 17(4): 309-17.
285. **Labriola A, Needleman I, Moles DR.** Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*, **2005**, 37(1): 124-37.
286. **Huynh-Ba G, Kuonen P, Hofer D, Schmid J, Lang NP, et al.** The effect of periodontal therapy on the survival rate and incidence of complications of multirooted teeth with furcation involvement after an observation period of at least 5 years: a systematic review. *J Clin Periodontol*, **2009**, 36(2): 164-76.
287. **Chambrone L, Preshaw PM, Rosa EF, Heasman PA, Romito GA, et al.** Effects of smoking cessation on the outcomes of non-surgical periodontal therapy: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Clin Periodontol*, **2013**, 40(6): 607-15.
288. **Aimetti M.** Nonsurgical periodontal treatment. *Int J Esthet Dent*, **2014**, 9(2): 251-67.
289. **Cobb CM.** Non-surgical pocket therapy: Mechanical. *Ann Periodontol*, **1996**, 1(1): 443-90.
290. **Indurkar MS, Bhailume PS.** The effect of mechanical nonsurgical periodontal therapy in chronic periodontitis: A clinical study. *Int J Dent Clin*, **2015**, 7(4): 1-4.
291. **Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK.** Long-term evaluation of periodontal therapy: I. Response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol*, **1996**, 67(2): 93-102.
292. **O'Leary TJ.** The impact of research on scaling and root planing. *J Periodontol*, **1986**, 57(2): 69-75.
293. **Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky S, Haffajee A.** Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **1984**, 11(7): 448-58.
294. **Matia J.** Efficiency of scaling of molar furcation area with and without surgical access. *Int J Periodontics Restorative Dent*, **1986**, 6: 25-35.
295. **Mombelli A.** Antimicrobial advances in treating periodontal diseases. Periodontal Disease. Front Oral Biol, Basel, **2012**, 133-48.
296. **Qadri T, Poddani P, Javed F, Tunér J, Gustafsson A.** A short-term evaluation of Nd: YAG laser as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontal inflammation. *J Periodontol* **2010**, 81(8): 1161-6.
297. **Kolakovic M, Held U, Schmidlin PR, Sahrman P.** An estimate of pocket closure and avoided needs of surgery after scaling and root planing with systemic antibiotics: a systematic review. *BMC Oral Health*, **2014**, 14(1): 1-17.
298. **Quirynen M, Bollen C, Vandekerckhove B, Dekeyser C, Papaioannou W, et al.** Full-vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Dent Res*, **1995**, 74(8): 1459-67.
299. **Rosling BG, Slots J, Webber RL, Christersson LA, Genco RJ.** Microbiological and clinical effects of topical subgingival antimicrobial treatment on human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **1983**, 10(5): 487-514.

300. **Rosling B, Slots J, Christersson LA, Gröndahl H, Genco R.** Topical antimicrobial therapy and diagnosis of subgingival bacteria in the management of inflammatory periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **1986**, 13(10): 975-81.
301. **Drisko CL, Cobb CM, Killoy WJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, et al.** Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol*, **1995**, 66(8): 692-9.
302. **Goodson J, Cugini M, Kent R, Armitage G, Cobb C, et al.** Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy: II. Clinical response. *J Periodontol Res*, **1991**, 26(4): 371-9.
303. **Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, Dentino AR, Fine DH, et al.** Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Periodontol*, **1998**, 69(9): 989-97.
304. **Soskolne W, Heasman P, Stabholz A, Smart G, Palmer M, et al.** Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: A multi-center study. *J Periodontol*, **1997**, 68(1): 32-8.
305. **Erbil D, Nazaroğlu K, Baser U, İssever H, Mese S, et al.** Clinical and Immunological Effects of Er, Cr: YSGG Laser in Nonsurgical Periodontal Treatment: A Randomized Clinical Trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, **2020**, 38(5): 316-22.
306. **Eltas A, Orbak R.** Effect of 1,064-nm Nd: YAG laser therapy on GCF IL-1 β and MMP-8 levels in patients with chronic periodontitis. *Lasers Med Sci*, **2012**, 27(3): 543-50.
307. **Wilder-Smith P, Arrastia AMA, Schell MJ, Liaw LH, Grill G, et al.** Effect of ND: YAG laser irradiation and root planing on the root surface: structural and thermal effects. *J Periodontol*, **1995**, 66(12): 1032-9.
308. **Kaufert P, Boggs PP, Ettinger B, Woods NF, Utian WH.** Women and menopause: beliefs, attitudes, and behaviors. The North American Menopause Society 1997 Menopause Survey. *Menopause (New York, NY)*, **1998**, 5(4): 197-202.
309. **Paramsothy P, Harlow SD, Elliott MR, Lisabeth LD, Crawford SL, et al.** Classifying menopausal stage by menstrual calendars and annual interviews: need for improved questionnaires. *Menopause (New York, NY)*, **2013**, 20(7): 727-35.
310. **Greendale GA, Lee NP, Arriola ER.** The menopause. *The Lancet*, **1999**, 353(9152): 571-80.
311. **Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM.** Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*, **2008**, 15(4): 603-12.
312. **Mckinlay SM.** The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*, **1996**, 23(2): 137-145.
313. Weber T. Menopause Management. Erişim: <https://uofuhealth.utah.edu/uumg/docs/primary-care-cme/menopause-management.pdf>. 2017. Erişim tarihi: 13.01.2022.
314. **Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L.** Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res*, **2002**, 57: 257-76.
315. **Mevlûde A.** Menopoz Semptomlarının Günlük Yaşam Aktivitelerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.
316. **Saka G, Ceylan A, Ertem M, Palanci Y, Toksöz P.** Diyarbakır il merkezinde lise ve üzeri öğrenim görmüş 40 yaş üzeri kadınların menopoz dönemine ait bazı özellikleri ve kalsiyum kaynağı yiyecekleri tüketim sıklıkları. *Dicle Tıp Dergisi*, **2005**, 32(2): 77-83.
317. **Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, et al.** Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the

- Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab*, **2007**, 92(8): 3060-7.
318. **Utian WH.** The International Menopause menopause-related terminology definitions. *Climacteric*, **1999**, 2(4): 284-6.
 319. **Metcalf M, Donald R.** Fluctuating ovarian function in a perimenopausal women. *N Z Med J*, **1979**, 89(628): 45-7.
 320. **Faddy M, Gosden R, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson J.** Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reprod*, **1992**, 7(10): 1342-6.
 321. **MacDonald PC, Dombroski RA, Casey ML.** Recurrent secretion of progesterone in large amounts: an endocrine/metabolic disorder unique to young women? *Endocr Rev*, **1991**, 12(4): 372-401.
 322. **Mariotti A.** Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med*, **1994**, 5(1): 27-53.
 323. **Bates GW, Bowling M.** Physiology of the female reproductive axis. *Periodontol 2000*, **2013**, 61(1): 89-102.
 324. **Goodman AL, Hodgen GD.** The ovarian triad of the primate menstrual cycle. In: *Proceedings of the 1982 Laurentian Hormone Conference*: Elsevier, 1983:1-73.
 325. **Sherman BM, West JH, Korenman SG.** The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab*, **1976**, 42(4): 629-36.
 326. **Çobanoğlu M.** Oral ve transdermal östrojen replasman tedavisinin kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkisini belirlemek ve kıyaslamak üzere serum homosistein, interlökin 6 ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyelerinin ölçülmesi. Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2010.
 327. **Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, et al.** Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science*, **1986**, 231(4742): 1150-4.
 328. **Kuiper G, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson J-A.** Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1996**, 93(12): 5925-30.
 329. **Campbell-Thompson M, Lynch IJ, Bhardwaj B.** Expression of estrogen receptor (ER) subtypes and ER β isoforms in colon cancer. *Cancer Res*, **2001**, 61(2): 632-640.
 330. **Weitzmann MN, Pacifici R.** Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*, **2006**, 116(5): 1186-94.
 331. **Sendak RA, Sampath TK, McPherson JM.** Newly reported roles of thyroid-stimulating hormone and follicle-stimulating hormone in bone remodelling. *Int Orthop*, **2007**, 31(6): 753-7.
 332. **Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, et al.** Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*, **2012**, 97(4): 1159-68.
 333. **Ley CJ, Lees B, Stevenson JC.** Sex-and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr*, **1992**, 55(5): 950-4.
 334. **Rosano GM, Fini M.** Postmenopausal women and cardiovascular risk: impact of hormone replacement therapy. *Cardiol Rev*, **2002**, 10(1): 51-60.
 335. **Castelli W.** Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*, **1988**, 4: 5-10.

336. **Eberhardt M, Ingram D, Makuc D.** Health, Urban and Rural Health Chartbook. National Center for Health Statistics, Hyattsville, Maryland **2001**, iii-156.
337. Ries L, Eisner M, Kosary C, Hankey B, Miller B, et al. National Cancer Institute SEER cancer statistics review, 1975-2002. Erişim: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2002/. 2005. Erişim tarihi: 12.10.2022.
338. **Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, et al.** Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*, **1997**, 336(25): 1769-76.
339. **Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, et al.** Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, **1996**, 335(7): 453-61.
340. **Rossouw JE.** Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, **2002**, 53(3): 550-7.
341. **Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, et al.** Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **1997**, 96(7): 2468-82.
342. **Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, et al.** Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*, **1992**, 117(12): 1016-37.
343. **Fletcher SW, Colditz GA.** Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *Jama*, **2002**, 288(3): 366-8.
344. **Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, et al.** Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Jama*, **1998**, 280(7): 605-13.
345. **Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, et al.** A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*, **2001**, 345(17): 1243-9.
346. **Schulman SP, Thiemann DR, Ouyang P, Chandra NC, Schulman DS, et al.** Effects of acute hormone therapy on recurrent ischemia in postmenopausal women with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, **2002**, 39(2): 231-7.
347. **Ferrannini E.** Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism*, **1995**, 44: 15-7.
348. **Aloia JF, Vaswani A, Ma R, Flaster E.** Aging in women—the four-compartment model of body composition. *Metabolism*, **1996**, 45(1): 43-8.
349. **Toth M, Tchernof A, Sites C, Poehlman E.** Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **2000**, 24(2): 226-31.
350. **Matthews KA, Abrams B, Crawford S, Miles T, Neer R, et al.** Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. *Int J Obes*, **2001**, 25(6): 863-73.
351. **Carr MC.** The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, **2003**, 88(6): 2404-11.
352. **Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T, et al.** Original Articles Comparison of Estimates of Insulin Sensitivity in Pre-and Postmenopausal Women Using the Insulin Tolerance Test and the Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test. *J Soc Gynecol Investig*, **1994**, 1(2): 150-4.
353. **Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G.** Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Adv Clin Chem*, **2015**, 72: 1-75.

354. **Paschou SA, Anagnostis P, Goulis DG, Lambrinoudaki I.** Androgen excess and post-reproductive health. *Maturitas*, **2018**, 115: 115-6.
355. **Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K.** Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*, **2008**, 168(14): 1568-75.
356. **Wietlisbach V, Marques-Vidal P, Kuulasmaa K, Karvanen J, Paccaud F.** The relation of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **2013**, 23(5): 432-42.
357. **Gaspard U.** Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*, **2009**, 62(4): 362-5.
358. **Health UDo, Services H.** Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. *Rockville, MD: US Department of Health Human Services, Office of the Surgeon General*, **2004**, 87.
359. **Heaney RP, Recker RR, Saville PD.** Menopausal changes in bone remodeling. *J Lab Clin Med*, **1978**, 92(6): 964-70.
360. **Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N.** The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, **1994**, 9(8): 1137-41.
361. **Geurs NC.** Osteoporosis and periodontal disease. *Periodontol 2000*, **2007**, 44(1): 29-43.
362. **Okman-Kilic T.** Estrogen deficiency and osteoporosis. In: *Advances in Osteoporosis*: IntechOpen, 2015.
363. **Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd, Riggs BL.** Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, **1997**, 82(5): 1522-7.
364. **Manolagas SC, Kousteni S.** Perspective: nonreproductive sites of action of reproductive hormones. *Endocrinol*, **2001**, 142(6): 2200-4.
365. **Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H.** Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*, **2002**, 23(1): 90-119.
366. **Gao Y, Qian WP, Dark K, Toraldo G, Lin AS, et al.** Estrogen prevents bone loss through transforming growth factor beta signaling in T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2004**, 101(47): 16618-23.
367. **Zallone A.** Direct and indirect estrogen actions on osteoblasts and osteoclasts. *Ann N Y Acad Sci*, **2006**, 1068: 173-9.
368. **Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, et al.** Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*, **2003**, 111(8): 1221-30.
369. **Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL.** Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol*, **2003**, 30(8): 671-81.
370. **Munakata M, Tachikawa N, Honda E, Shiota M, Kasugai S.** Influence of menopause on mandibular bone quantity and quality in Japanese women receiving dental implants. *Arch Osteoporos*, **2011**, 6(1-2): 51-7.
371. **Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, et al.** Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*, **2018**, 124(13): 2785-800.
372. **Ray S, Zohorinia S, Bhattacharyya D, Chakravorty S, Ray SS.** Risk Factors for Endometrial Cancer among Post-menopausal Women in South Africa. *Asian Pac J Cancer Biol*, **2019**, 4(2): 41-5.

373. **Cramer DW, Welch WR.** Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst*, **1983**, 71(4): 717-21.
374. **Ward EM, DeSantis CE, Lin CC, Kramer JL, Jemal A, et al.** Cancer statistics: breast cancer in situ. *CA Cancer J Clin*, **2015**, 65(6): 481-95.
375. **Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, et al.** Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*, **2017**, 13(11): 1387-97.
376. **Hickey M, Elliott J, Davison SL.** Hormone replacement therapy. *Bmj*, **2012**, 344: 763.
377. **Masters WH, Magallon DT.** Hormone Replacement Therapy in the Aged Female—Estrogen Bioassay. *Proc Soc Exp Biol Med*, **1950**, 73(4): 672-6.
378. **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, et al.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*, **2002**, 288(3): 321-33.
379. **Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, et al.** Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *Bmj*, **2008**, 337: 1190.
380. **Manolagas SC.** Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*, **2000**, 21(2): 115-37.
381. **Vignozzi L, Malavolta N, Villa P, Mangili G, Migliaccio S, et al.** Consensus statement on the use of HRT in postmenopausal women in the management of osteoporosis by SIE, SIOMMMS and SIGO. *J Endocrinol Invest*, **2019**, 42(5): 609-18.
382. **Van Leeuwen FE, Rookus M.** Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet*, **2003**, 362(9392): 1-1330.
383. **Collaborators MWS.** Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, **2003**, 362(9382): 419-27.
384. **Noyes M, Demmler R.** Estrogen therapy during menopause and the treatment of osteoporosis. *Primary care*, **1990**, 17(3): 647-66.
385. **Liang L, Yu JF, Wang Y, Ding Y.** Estrogen regulates expression of osteoprotegerin and RANKL in human periodontal ligament cells through estrogen receptor beta. *J Periodontol*, **2008**, 79(9): 1745-51.
386. **Nelson HD.** Menopause. *Lancet*, **2008**, 371(9614): 760-70.
387. **Litwack D, Kennedy J, Zander H.** Response of oral epithelia to ovariectomy and estrogen replacement. *J Periodontal Res*, **1970**, 5(4): 263-8.
388. **Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, et al.** Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **1992**, 73(5): 570-4.
389. **Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski P, Patil K.** Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporosis Int*, **1999**, 10(1): 34-40.
390. **Jeffcoat MK, Chesnut CH.** Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors. *J Am Dent Assoc*, **1993**, 124(11): 49-56.
391. **Amar S, KM. C.** Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontol 2000*, **1994**, 6: 79-87.
392. **Sooriyamoorthy M, Gower DB.** Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **1989**, 16(4): 201-8.

393. **Jafri Z, Bhardwaj A, Sawai M, Sultan N.** Influence of female sex hormones on periodontium: A case series. *J Nat Sci Biol Med*, **2015**, 6: 146-9.
394. **Sharma N, Sharma RK, Tewari S, Chauhan M, Bhatia A.** Association of periodontal inflammation, systemic inflammation, and duration of menopausal years in postmenopausal women. *Quintessence Int*, **2018**, 49(2): 123-31.
395. **Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y.** Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Periodontol*, **1992**, 63(1): 28-32.
396. **Ito I, Hayashi T, Yamada K, Kuzuya M, Naito M, et al.** Physiological concentration of estradiol inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis via a receptor mediated system. *Life sciences*, **1995**, 56(25): 2247-53.
397. **Reinhardt RA, Payne JB, Maze C, Babbitt M, Nummikoski PV, et al.** Gingival fluid IL-1 β in postmenopausal females on supportive periodontal therapy: A longitudinal 2-year study. *J Clin Periodontol*, **1998**, 25(12): 1029-35.
398. **Lerner U.** Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of postmenopausal osteoporosis. *J Dent Res*, **2006**, 85(7): 596-607.
399. **Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, van Steenberghe D.** Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur J Oral Sci*, **1996**, 104(1): 10-6.
400. **Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M.** Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontol 2000*, **2000**, 23(1): 94-102.
401. **Southard K, Southard T, Schlechte J, Meis P.** The relationship between the density of the alveolar processes and that of post-cranial bone. *J Dent Res*, **2000**, 79(4): 964-9.
402. **Shrout MK, Hildebolt C, Potter B, Brunsten T, Pilgram T, et al.** Comparison of morphological measurements extracted from digitized dental radiographs with lumbar and femoral bone mineral density measurements in postmenopausal women. *J Periodontol*, **2000**, 71(3): 335-40.
403. **Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H.** A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *J Clin Periodontol*, **2004**, 31(8): 680-4.
404. **Persson RE, Hollender L, Powell V, MacEntee M, Wyatt CCL, et al.** Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects: II. Focus on cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*, **2002**, 29(9): 803-10.
405. **Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, et al.** The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol* **2005**, 76: 2116-24.
406. **Inagaki K, Kurosu Y, Yoshinari N, Noguchi T, Krall E, et al.** Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women. *Calcif Tissue Int*, **2005**, 77(1): 9-14.
407. **Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J.** Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol*, **2007**, 78(11): 2104-11.
408. **Jeffcoat M.** Osteoporosis: a possible modifying factor in oral bone loss. *Ann Periodontol*, **1998**, 3(1): 312-21.
409. **Chesnut III CH.** The relationship between skeletal and oral bone mineral density: an overview. *Ann Periodontol*, **2001**, 6(1): 193-6.

410. **Krall EA.** The periodontal-systemic connection: Implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease. *Ann Periodontol*, **2001**, 6(1): 209-13.
411. **Reddy MS.** Osteoporosis and periodontitis: discussion, conclusions, and recommendations. *Ann Periodontol*, **2001**, 6(1): 214-7.
412. **Wactawski-Wende J.** Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol*, **2001**, 6(1): 197-208.
413. **Friedlander AH.** The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc*, **2002**, 133(1): 73-81.
414. **Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihlstrom BL.** Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: Cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol*, **2000**, 27(10): 778-86.
415. **Streckfus CF, Johnson RB, Nick T, Tsao A, Tucci M.** Comparison of alveolar bone loss, alveolar bone density and second metacarpal bone density, salivary and gingival crevicular fluid interleukin-6 concentrations in healthy premenopausal and postmenopausal women on estrogen therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **1997**, 52(6): 343-51.
416. **Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, et al.** Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*, **2002**, 162(12): 1409-15.
417. **Meisel P, Reifenberger J, Haase R, Nauck M, Bandt C, et al.** Women are periodontally healthier than men, but why don't they have more teeth than men? *Menopause*, **2008**, 15(2): 270-5.
418. **Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, et al.** Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol*, **1993**, 64(10): 957-62.
419. **Edgar W.** Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J*, **1992**, 172(8): 305-12.
420. **Mandel I.** The functions of saliva. *J Dent Res*, **1987**, 66(1_suppl): 623-7.
421. **Moss SJ.** Clinical implications of recent advances in salivary research. *J Esthet Dent*, **1995**, 7(5): 197-203.
422. **Mandel ID.** The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc*, **1989**, 119(2): 298-304.
423. **Humphrey SP, Williamson RT.** A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*, **2001**, 85(2): 162-9.
424. **Trivedi S, Lal N, Mahdi AA, Singh B, Pandey S.** Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis. *Int J Periodontics Restorative Dent*, **2015**, 35(2): 14-9.
425. **Inonu E, Hakki SS, Kayis SA, Nielsen FH.** The association between some macro and trace elements in saliva and periodontal status. *Biol Trace Elem Res*, **2020**, 197(1): 35-42.
426. **Stark D, Hoover J.** Markers of periodontal disease susceptibility and activity derived from saliva, in Risk Markers for Oral Diseases. *J Can Dent Assoc*, **1991**, 57(2): 127-9.
427. **Seemann R, Hägewald S, Sztankay V, Drews J, Bizhang M, et al.** Levels of parotid and submandibular/sublingual salivary immunoglobulin A in response to experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Investig*, **2004**, 8(4): 233-7.
428. **Marcotte H, Lavoie MC.** Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev*, **1998**, 62(1): 71-109.

429. **Cutler CW, Kalmar JR, Genco CA.** Pathogenic strategies of the oral anaerobe, *Porphyromonas gingivalis*. *Trends Microbiol*, **1995**, 3(2): 45-51.
430. **Lah T, Babnik J, Schiffmann E, Turk V, Skaleric U.** Cysteine proteinases and inhibitors in inflammation: their role in periodontal disease. *J Periodontol*, **1993**, 64: 485-91.
431. **Taichman NS, Cruchley AT, Fletcher LM, Hagi-Pavli EP, Paleolog EM, et al.** Vascular endothelial growth factor in normal human salivary glands and saliva: a possible role in the maintenance of mucosal homeostasis. *Lab Invest*, **1998**, 78(7): 869-75.
432. **Booth V, Young S, Cruchley A, Taichman N, Paleolog E.** Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *J Periodontal Res*, **1998**, 33(8): 491-499.
433. **Socransky SS.** Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease. *J Dent Res*, **1970**, 49(2): 203-22.
434. **van Palenstien Helderma WH.** Microbial etiology of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **1981**, 8(4): 261-80.
435. **Slots J.** Bacterial specificity in adult periodontitis: a summary of recent work. *J Clin Periodontol*, **1986**, 13(10): 912-7.
436. **Theilade E.** The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, **1986**, 13(10): 905-11.
437. **Genco R, Zambon J, Christersson L.** The origin of periodontal infections. *Adv Dent Res*, **1988**, 2(2): 245-59.
438. **De Jong M, Van der Hoeven J, Van Os J.** Growth of micro-organisms from supragingival dental plaque on saliva agar. *J Dent Res*, **1986**, 65(2): 85-8.
439. **von Troil-Lindén B, Torkko H, Alaluusua S, Jousimies-Somer H, Asikainen S.** Salivary levels of suspected periodontal pathogens in relation to periodontal status and treatment. *J Dent Res*, **1995**, 74(11): 1789-95.
440. **Rindom Schiött C, Løe H.** The origin and variation in number of leukocytes in the human saliva. *J Periodontal Res*, **1970**, 5(1): 36-41.
441. **Venzin B.** Über den Einfluss der Salzpaste Selgin auf die Speichelkörperchen. Basel, 1953.
442. **Sharry JJ, Krasse B.** Observations on the origin of salivary leucocytes. *Acta Odontologica Scandinavica*, **1960**, 18(3): 347-58.
443. **Streckfus C, Bigler L.** Saliva as a diagnostic fluid. *Oral diseases*, **2002**, 8(2): 69-76.
444. **Syndergaard B, Al-Sabbagh M, Kryscio RJ, Xi J, Ding X, et al.** Salivary biomarkers associated with gingivitis and response to therapy. *J Periodontol*, **2014**, 85(8): 295-303.
445. **Teles R, Likhari V, Socransky S, Haffajee A.** Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontal Res*, **2009**, 44(3): 411-7.
446. **Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA.** Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radic Res*, **1994**, 21(6): 417-25.
447. **Balaji TM, Vasanthi HR, Rao SR.** Gingival, plasma and salivary levels of melatonin in periodontally healthy individuals and chronic periodontitis patients: a pilot study. *J Clin Diagn Res*, **2015**, 9(3): 23-5.
448. **Battino M, Ferreiro M, Gallardo I, Newman H, Bullon P.** The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*, **2002**, 29(3): 189-94.

449. **Tsinti M, Kassi E, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou E, Moutsatsou P, et al.** Functional estrogen receptors alpha and beta are expressed in normal human salivary gland epithelium and apparently mediate immunomodulatory effects. *Eur J Oral Sci*, **2009**, 117(5): 498-505.
450. **Leimola-Virtanen R, Pennanen R, Syrjanen K, Syrjanen S.** Estrogen response in buccal mucosa -- a cytological and immunohistological assay. *Maturitas*, **1997**, 27(1): 41-5.
451. **Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, Pulkkinen J, Syrjanen S.** Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. *Maturitas*, **2000**, 36(2): 131-7.
452. **Valimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Makela S, et al.** Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol*, **2004**, 180(1): 55-62.
453. **Ben-Aryeh H, Gottlieb I, Ish-Shalom S, David A, Szargel H, et al.** Oral complaints related to menopause. *Maturitas*, **1996**, 24(3): 185-9.
454. **Ben-Aryeh H, Miron D, Szargel R, Gutman D.** Clinical science whole-saliva secretion rates in old and young healthy subjects. *J Dent Res*, **1984**, 63(9): 1147-8.
455. **Parvinen T.** Stimulated salivary flow rate in relation to size and sex. *Proc Finn Dent Soc*, **1984**, 80(3): 127-30.
456. **Laine WM, Leimola-Virtanen R.** Effect of hormone replacement therapy on salivary flow rate, buffer effect and pH in perimenopausal and postmenopausal. *Arch Oral Biol*, **1996**, 41(1): 91-5.
457. **Kullander S, Sonesson B.** Studies on saliva in menstruating, pregnant and post-menopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)*, **1965**, 48(2): 329-36.
458. **Streckfus CF, Baur U, Brown LJ, Bacal C, Metter J, et al.** Effects of estrogen status and aging on salivary flow rates in healthy Caucasian women. *Gerontology*, **1998**, 44(1): 32-9.
459. **Lopes FF, Silva LFG, Carvalho FL, Oliveira AEFd.** Estudo sobre xerostomia, fluxo salivar e enfermidades sistêmicas em mulheres na pós-menopausa. *RGO*, **2008**, 56(2): 127-30.
460. **Wardrop R, Hailes J, Burger H, Reade P.** Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **1989**, 67(5): 535-40.
461. **Vittekk J, Kirsch S, Rappaport S, Bergman M, Southren A.** Salivary concentrations of steroid hormones in males and in cycling and postmenopausal females with and without periodontitis. *J Periodontal Res*, **1984**, 19(5): 545-55.
462. **Apoorva S, Suchetha A.** Effect of sex hormones on the periodontium. *Indian J Dent Res*, **2010**, 2.
463. **Mojabi KB, Esfahani M, Hashemi HJ.** Evaluation of unstimulated salivary flow rate and oral symptoms in menopausal women. *Front Dent*, **2007**: 103-6.
464. **Dutt P, Chaudhary S, Kumar P.** Oral health and menopause: a comprehensive review on current knowledge and associated dental management. *Ann Med Health Sci Res*, **2013**, 3(3): 320-3.
465. **Rukmini JN, Sachan R, Sibi N, Meghana A, Malar CI.** Effect of Menopause on Saliva and Dental Health. *J Int Soc Prev Community Dent*, **2018**, 8(6): 529-33.
466. **Leimola-Virtanen R, Helenius H, Laine M.** Hormone replacement therapy and some salivary antimicrobial factors in post-and perimenopausal women. *Maturitas*, **1997**, 27(2): 145-51.
467. **Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mansourian A, Khayamzadeh M.** Relationship of stimulated saliva 17 β -estradiol and oral dryness feeling in menopause. *Maturitas*, **2009**, 62(2): 197-9.
468. **Eliasson L, Carlén A, Laine M, Birkhed D.** Minor gland and whole saliva in postmenopausal women using a low potency oestrogen (oestriol). *Archives of oral biology*, **2003**, 48(7): 511-7.

469. **Crow HC, Gonzalez Y.** Burning mouth syndrome. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*, **2013**, 25(1): 67-76.
470. **Frutos R, Rodríguez S, Miralles-Jorda L, Machuca G.** Oral manifestations and dental treatment in menopause. *Med Oral*, **2002**, 7(1): 26.
471. **Imamura Y, Shinozaki T, Okada-Ogawa A, Noma N, Shinoda M, et al.** An updated review on pathophysiology and management of burning mouth syndrome with endocrinological, psychological and neuropathic perspectives. *J Oral Rehabil*, **2019**, 46(6): 574-87.
472. **Minkin MJ.** Menopause: hormones, lifestyle, and optimizing aging. *Obstet Gynecol Clin North Am*, **2019**, 46(3): 501-14.
473. **Silness J, Løe H.** Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*, **1964**, 22(1): 121-35.
474. **Løe H, Silness J.** Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, **1963**, 21(6): 533-51.
475. **Navazesh M.** Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci*, **1993**, 694(1): 72-77.
476. **Leech NL, Barrett KC, Morgan GA.** IBM SPSS for intermediate statistics: Use and interpretation. Routledge, **2014**, 382.
477. **Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, et al.** Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*, **2015**, 86(5): 611-22.
478. **Toczewska J, Maciejczyk M, Konopka T, Zalewska A.** Total Oxidant and Antioxidant Capacity of Gingival Crevicular Fluid and Saliva in Patients with Periodontitis: Review and Clinical Study. *Antioxidants (Basel)*, **2020**, 9(5): 450.
479. **Konkel JE, O'Boyle C, Krishnan S.** Distal Consequences of Oral Inflammation. *Front Immunol*, **2019**, 10: 1403.
480. **Vitiello D, Naftolin F, Taylor HS.** Menopause: developing a rational treatment plan. *Gynecol Endocrinol*, **2007**, 23(12): 682-91.
481. **Rodríguez E, López R, Paez A, Massó F, Montaña LF.** 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*, **2002**, 71(18): 2181-93.
482. **Shu L, Guan S-M, Fu S-M, Guo T, Cao M, et al.** Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. *J Dent Res*, **2008**, 87(2): 142-147.
483. **Soory M.** Hormonal factors in periodontal disease. *Dental update*, **2000**, 27(8): 380-3.
484. **Bonaccorsi G, Piva I, Greco P, Cervellati C.** Oxidative stress as a possible pathogenic cofactor of post-menopausal osteoporosis: Existing evidence in support of the axis oestrogen deficiency-redox imbalance-bone loss. *Indian J Med Res*, **2018**, 147(4): 341-51.
485. **Kornman KS, Loesche WJ.** The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontal Res*, **1980**, 15(2): 111-22.
486. **Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, et al.** Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*, **2019**, 42(1): 27-35.
487. **Irwin CR.** Periodontal disease in the older patient. *Dent Update*, **2011**, 38(2): 94-100.

488. **Boehm TK, Scannapieco FA.** The epidemiology, consequences and management of periodontal disease in older adults. *J Am Dent Assoc*, **2007**, 138: 26-33.
489. **Puturidze S, Mersel A, Margvelashvili-Malament M, Kalandadze M, Ivanishvili R, et al.** Prevalence of periodontal diseases and associated risk-factors in elderly population in regions of Georgia. *TCM-GMJ*, **2019**, 4(2): 20-3.
490. **Thomson WM, Slade GD, Beck JD, Elter JR, Spencer AJ, et al.** Incidence of periodontal attachment loss over 5 years among older South Australians. *J Clin Periodontol*, **2004**, 31(2): 119-25.
491. **Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, et al.** Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*, **2001**, 153(9): 865-74.
492. **Buencamino M, Palomo L, Thacker HL, .** How menopause affects oral health, and what we can do about it. *Cleve Clin J Med*, **2009**, 76(8): 467-75.
493. **Haimov-Kochman R, Kochman T, Stabholz A, Hochner-Celinkier D.** Biphosphonate and estrogen replacement therapy for postmenopausal periodontitis. *Isr Med Assoc J*, **2004**, 6(3): 173-7.
494. **Sassi F, Devaux M, Church J, Cecchini M, Borgonovi F.** Education and obesity in four OECD countries. *OECD Publishing (NJ1)*, **2009**.
495. **Cutler DM, Lleras-Muney A.** Education and health: evaluating theories and evidence. National bureau of economic research Cambridge, Mass., USA, **2006**, 37.
496. **Buchwald S, Kocher T, Biffar R, Harb A, Holtfreter B, et al.** Tooth loss and periodontitis by socio-economic status and inflammation in a longitudinal population-based study. *J Clin Periodontol*, **2013**, 40(3): 203-11.
497. **Saraç F, Öztekin K, Çelebi G.** Early menopause association with employment, smoking, divorced marital status and low leptin levels. *Gynecol Endocrinol*, **2011**, 27(4): 273-8.
498. **Leidy Sievert L, Waddle D, Canali K.** Marital status and age at natural menopause: considering pheromonal influence. *Am J Hum Biol*, **2001**, 13(4): 479-85.
499. **Persson GR, Persson RE, Hollender LG, Kiyak HA.** The impact of ethnicity, gender, and marital status on periodontal and systemic health of older subjects in the Trials to Enhance Elders' Teeth and Oral Health (TEETH). *J Periodontol*, **2004**, 75(6): 817-23.
500. **Mandel ID.** The diagnostic uses of saliva. *J Oral Pathol Med*, **1990**, 19(3): 119-25.
501. **Patil PB, Patil BR.** Saliva: A diagnostic biomarker of periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol*, **2011**, 15(4): 310.
502. **Schipper R, Loof A, de Groot J, Harthoorn L, Dransfield E, et al.** SELDI-TOF-MS of saliva: methodology and pre-treatment effects. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, **2007**, 847(1): 45-53.
503. **Prasanna JS, Sumadhura C.** Biochemical analysis of three biological fluids and its response to non-surgical periodontal therapy in pre and postmenopausal women with periodontitis. *J Menopausal Med*, **2019**, 25(3): 149-57.
504. **Major C, Read S, Coates R, Francis A, McLaughlin B, et al.** Comparison of saliva and blood for human immunodeficiency virus prevalence testing. *J Infect Dis*, **1991**, 163(4): 699-702.
505. **Goodson JM.** Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000*, **2003**, 31(1): 43-54.
506. **Perozini C, Chibebe PC, Leão MVP, da Silva Queiroz C, Pallos D.** Gingival crevicular fluid biochemical markers in periodontal disease: a cross-sectional study. *Quintessence Int*, **2010**, 41(10): 877-83.

507. **Griffiths GS.** Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000*, **2003**, 31(1): 32-42.
508. **Ghallab NA.** Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Arch Oral Biol* **2018**, 87: 115-24.
509. **Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Moghaddam P, Akrad Z.** Stimulated whole salivary flow rate and composition in menopausal women with oral dryness feeling. *Oral Dis*, **2007**, 13(3): 320-3.
510. **Mishra SK.** Menopausal transition and postmenopausal health problems: a review on its bio-cultural perspectives. *Health*, **2011**, 3(04): 233.
511. **Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, Cauley JA, Lin F, et al.** Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol*, **2002**, 100(6): 1209-18.
512. **Freitas GeSL, Ferreira LF, de OAEF.** Estudo sobre o fluxo salivar e xerostomia em mulheres na pré e pós-menopausa. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*, **2007**, 7(2): 125-9.
513. **Scardina GA, Messina P.** Oral microcirculation in post-menopause: a possible correlation with periodontitis. *Gerodontology*, **2012**, 29(2): 1045-51.
514. **Dural S, Gungor M, Berna L.** Evaluation of the effect of menopause on saliva and dental health. *Hacet Dişhekimliği Fak Derg*, **2006**, 30(3): 15-8.
515. **Taechakraichana N, Jaisamrarn U, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Limpaphayom KK.** Climacteric: concept, consequence and care. *J Med Assoc Thai*, **2002**, 85: 1-15.
516. **Mott AE, Grushka M, Sessle B.** Diagnosis and management of taste disorders and burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am*, **1993**, 37(1): 33-71.
517. **Ship JA, Patton LL, Tylenda CA.** An assessment of salivary function in healthy premenopausal and postmenopausal females. *J Gerontol*, **1991**, 46(1): 11-5.
518. **Fenoli-Palomares C, Muñoz-Montagud J, Sanchiz V, Herreros B, Hernández V, et al.** Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Rev Esp Enferm Dig*, **2004**, 96(11): 773-83.
519. **Harirah HM, Donia SE, Nasrallah FK, Saade GR, Belfort MA.** Effect of gestational age and position on peak expiratory flow rate: a longitudinal study. *Obstet Gynecol*, **2005**, 105(2): 372-6.
520. **Mahesh D, Komali G, Jayanthi K, Dinesh D, Saikavitha T.** Evaluation of salivary flow rate, pH and buffer in pre, post & post menopausal women on HRT. *J Clin Diagn Res*, **2014**, 8(2): 233-6.
521. **Zakrzewska J.** Women as dental patients: are there any gender differences? *Int Dent J*, **1996**, 46(6): 548-57.
522. **Vallabhan CG, Sivarajan S, Shivkumar AD, Narayanan V, Vijayakumar S, et al.** Assessment of Salivary Flow Rate in Patients with Chronic Periodontitis. *J Pharm Bioallied Sci*, **2020**, 12(Suppl 1): 308-12.
523. **Saluja P, Shetty V, Dave A, Arora M, Hans V, et al.** Comparative Evaluation of the Effect of Menstruation, Pregnancy and Menopause on Salivary Flow Rate, pH and Gustatory Function. *J Clin Diagn Res*, **2014**, 8(10): 81-5.
524. **Morrison E, Ramfjord S, Hill R.** Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *J Clin Periodontol*, **1980**, 7(3): 199-211.
525. **Periodontology AAo.** Proceedings of the world workshop in clinical periodontics. American Academy of Periodontology, Chicago, **1989**, 23-32.

526. **Proye M, Caton J, Polson A.** Initial healing of periodontal pockets after a single episode of root planing monitored by controlled probing forces. *J Periodontol*, **1982**, 53(5): 296-301.
527. **Egelberg J.** Current Facts on Periodontal Therapy: Q & A. OdontoScience, **1999**,
528. **Shahnaz, Amit D, Rambabu D, Savan SR.** A comparative study of periodontal status among pre-menopausal and post menopausal women. *IJDSIR*, **2020**, 3(2): 309-15.
529. **bin Zulkeple HT, bin Zahuri MK, bin Ridzuan TF, Al-bayati LH, Faisal GG, et al.** The effect of menopause on chronic periodontitis. *JIDMR*, **2016**, 9(1): 45-9.
530. **Alves RC, Félix SA, Rodriguez-Archilla A, Oliveira P, Brito J, et al.** Relationship between menopause and periodontal disease: a cross-sectional study in a Portuguese population. *Int J Clin Exp Med*, **2015**, 8(7): 11412-9.
531. **Dabhi RKB, Mathur A, Shetty N, Makhijani B, Manohar B, et al.** Effect of Menopause on Periodontium-Is There A Link? *JNSPOI*, **2019**, 3(1): 13-7.
532. **Prasanna JS, Sumadhura C, Karunakar P.** A Comparative Analysis of Pre-and Postmenopausal Females with Periodontitis and Its Response to a Non Invasive Clinical Approach. *J Menopausal Med*, **2017**, 23(3): 202-9.
533. **Wulandari P, Masulili SLC, Kusdhany LS, Tadjoedin FM, Puspitadewi SR, et al.** Differences in periodontal severity between perimenopausal and postmenopausal women with chronic periodontitis. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*, **2020**, 19: 5091-100.
534. **Bhardwaj A, Bhardwaj SV.** Effect of menopause on women's periodontium. *J Midlife Health*, **2012**, 3(1): 5-9.
535. **Vickers NJ.** Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Curr Biol*, **2017**, 27(14): 713-5.
536. **Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EAG, et al.** Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*, **2010**, 37(4): 353-65.
537. **Sorsa T, Gieselmann D, Arweiler NB, Hernández M.** A quantitative point-of-care test for periodontal and dental peri-implant diseases. *Nat Rev Dis Primers*, **2017**, 3(1): 1-1.
538. **Buduneli N, Kinane DF.** Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol*, **2011**, 38: 85-105.
539. **Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ.** Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000*, **1997**, 14(1): 112-43.
540. **Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson III DR, Ebersole JL, et al.** Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *J Clin Periodontol*, **2011**, 38(5): 434-41.
541. **Kaushik R, Yeltiwar RK, Pushpanshu K.** Salivary interleukin-1 β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: A case-control study. *J Periodontol*, **2011**, 82(9): 1353-9.
542. **Jentsch H, Sievert Y, Göcke R.** Lactoferrin and other markers from gingival crevicular fluid and saliva before and after periodontal treatment. *J Clin Periodontol*, **2004**, 31(7): 511-4.
543. **Nomura Y, Shimada Y, Hanada N, Numabe Y, Kamoi K, et al.** Salivary biomarkers for predicting the progression of chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*, **2012**, 57(4): 413-20.

544. **Shyu K-G, Choy C-S, Wang DC-L, Huang W-C, Chen S-Y, et al.** Change of scaling-induced proinflammatory cytokine on the clinical efficacy of periodontitis treatment. *ScientificWorldJournal*, **2015**, 2015: 7.
545. **Reis C, AV DAC, Guimaraes JT, Tuna D, Braga AC, et al.** Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. *Exp Ther Med*, **2014**, 8(1): 323-7.
546. **Prakasam S, Srinivasan M.** Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Dis*, **2014**, 20(2): 171-177.
547. **Batool H, Nadeem A, Kashif M, Shahzad F, Tahir R, et al.** Salivary levels of IL-6 and IL-17 could be an indicator of disease severity in patients with calculus associated chronic periodontitis. *Biomed Res Int*, **2018**, 2018: 1-5.
548. **Sukriti Kc, Wang XZ, Gallagher JE.** Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: systematic review. *J Clin Periodontol*, **2020**, 47(3): 289-308.
549. **Fernandez-Botran R, Miller JJ, Burns VE, Newton TL.** Correlations among inflammatory markers in plasma, saliva and oral mucosal transudate in post-menopausal women with past intimate partner violence. *Brain Behav Immun*, **2011**, 25(2): 314-21.
550. **Gordon C, LeBoff M, Glowacki J.** Adrenal and gonadal steroids inhibit IL-6 secretion by human marrow cells. *Cytokine*, **2001**, 16(5): 178-86.
551. **Cioffi M, Esposito K, Vietri MT, Gaggero P, D'Auria A, et al.** Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas*, **2002**, 41(3): 187-92.
552. **Yasui T, Uemura H, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, et al.** Association of interleukin-8 with hot flashes in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women and bilateral oophorectomized women. *Obstet Gynecol Surv*, **2007**, 62(5): 321-2.
553. **Su HI, Freeman EW.** Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva ginecologica*, **2009**, 61(6): 483-9.
554. **Malutan AM, Dan M, Nicolae C, Carmen M.** Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine changes related to menopause. *Prz Menopauzalny*, **2014**, 13(3): 162-8.
555. **Kim OY, Chae JS, Paik JK, Seo HS, Jang Y, et al.** Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age*, **2012**, 34(2): 415-25.
556. **Yasui T, Uemura H, Yamada M, Matsuzaki T, Tsuchiya N, et al.** Associations of interleukin-6 with interleukin-1 β , interleukin-8 and macrophage inflammatory protein-1 β in midlife women. *Cytokine*, **2008**, 41(3): 302-6.
557. **Rousset F, Garcia E, Defrance T, Peronne C, Vezzio N, et al.** Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1992**, 89(5): 1890-3.
558. **Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Camargo LE, et al.** Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, **2004**, 31(6): 443-8.
559. **Prabhu A, Michalowicz BS, Mathur A.** Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis. *J Periodontol*, **1996**, 67(5): 515-22.
560. **Doğan GE, Toraman A, Şebin SÖ, Doğan Ç, Güngör A, et al.** Salivary IL-6 and IL-10 levels in subjects with obesity and gingivitis. *Am J Dent*, **2016**, 29(5): 261-265.

561. **Mosser DM, Zhang X.** Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev*, **2008**, 226(1): 205-18.
562. **Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, et al.** Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol*, **2010**, 37(1): 53-8.
563. **Toker H, Gorgun EP, Korkmaz EM, Yüce HB, Poyraz O.** The effects of IL-10 gene polymorphism on serum, and gingival crevicular fluid levels of IL-6 and IL-10 in chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci*, **2018**, 26: 20170232-9.
564. **Kamada M, Irahara M, Maegawa M, Ohmoto Y, Murata K, et al.** Transient increase in the levels of T-helper 1 cytokines in postmenopausal women and the effects of hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest*, **2001**, 52(2): 82-8.
565. **Malutan AM, Costin N, Ciortea R, Dan M.** Variation of Anti-inflammatory Cytokines in Relationship with Menopause. *Applied Medical Informatics*, **2013**, 32(2): 30-8.
566. **Singh M, Singhal R, Negi R, Gupta R, Dahiya P, et al.** Periodontal status in pre-and post-menopausal women: A review. *Asian Pac J Health Sci*, **2018**, 5(2): 136-41.
567. **Vural P, Canbaz M, Akgul C.** Effects of menopause and postmenopausal tibolone treatment on plasma TNF α , IL-4, IL-10, IL-12 cytokine pattern and some bone turnover markers. *Pharmacol Res*, **2006**, 53(4): 367-71.
568. **Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Dmochowski J, Genco RJ.** Periodontal disease and the incidence of tooth loss in postmenopausal women. *J Periodontol*, **2005**, 76(7): 1123-8.
569. **Demirbag R, Yilmaz R, Erel O.** The association of total antioxidant capacity with sex hormones. *Scand Cardiovasc J*, **2005**, 39(3): 172-6.
570. **Lizcano F, Guzmán G.** Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *Biomed Res Int*, **2014**, 2014: 1-11.
571. **Keaney Jr JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, et al.** Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2003**, 23(3): 434-9.
572. **Chandra RV, Sailaja S, Reddy AA.** Estimation of tissue and crevicular fluid oxidative stress marker in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women with chronic periodontitis. *Gerodontology*, **2017**, 34(3): 382-9.
573. **Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A.** Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J Exp Med*, **2005**, 206(4): 305-12.
574. **Al-Rawi N.** Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. *Diab Vasc Dis Res*, **2011**, 8(1): 22-8.
575. **Rodríguez de Sotillo D, Velly A, Hadley M, Friction J.** Evidence of oxidative stress in temporomandibular disorders: a pilot study. *J Oral Rehabil*, **2011**, 38(10): 722-8.
576. **Chapple I, Mason G, Garner I, Matthews J, Thorpe G, et al.** Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Ann Clin Biochem*, **1997**, 34(4): 412-21.
577. **Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Jamshidi Z, Kebriaei R.** Evaluation of salivary and serum antioxidant and oxidative stress statuses in patients with chronic periodontitis: a case-control study. *Frontiers in physiology*, **2017**, 8: 189-95.

578. **Baltacıoglu E, Kehribar A, Göker P, Atagün S, Alver A, et al.** Relationship between total oxidant status and bone resorption markers in serum and gingival crevicular fluid in patients with periodontitis: P0043. *J Clin Periodontol*, **2012**, 317-36.
579. **Baser U, Gamsiz-Isik H, Cifcibasi E, Ademoglu E, Yalcin F.** Plasma and salivary total antioxidant capacity in healthy controls compared with aggressive and chronic periodontitis patients. *Saudi medical journal*, **2015**, 36(7): 856-61.
580. **Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, et al.** Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig*, **2008**, 12(4): 345-52.
581. **Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Müller-Kern M, Liu S, et al.** Total antioxidant capacity and total oxidant status in saliva of periodontitis patients in relation to bacterial load. *Front Cell Infect Microbiol*, **2016**, 5: 97-107.
582. **Abou Sulaiman AE, Shehadeh RM.** Assessment of total antioxidant capacity and the use of vitamin C in the treatment of non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol*, **2010**, 81(11): 1547-54.
583. **Chapple IL, Milward MR, Dietrich T.** The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *J Nutr*, **2007**, 137(3): 657-64.
584. **D'aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, et al.** Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res*, **2010**, 89(11): 1241-6.
585. **Kamodyová N, Červenka T, Celec P.** Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol*, **2015**, 5: 73-96.
586. **Kolesnikova L, Semenova N, Madaeva I, Suturina L, Solodova E, et al.** Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas*, **2015**, 81(1): 83-7.
587. **Victorino V, Panis C, Campos F, Cayres R, Colado-Simão A, et al.** Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Age*, **2013**, 35(4): 1411-21.
588. **Zhou Q, Zhu L, Zhang D, Li N, Li Q, et al.** Oxidative stress-related biomarkers in postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analyses. *Dis Markers*, **2016**, 2016: 7067984.
589. **Miquel J, Ramírez-Boscá A, Ramírez-Bosca JV, Alperi JD.** Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr*, **2006**, 42(3): 289-306.
590. **Taleb-Belkadi O, Chaib H, Zemour L, Fatah A, Chafi B, et al.** Lipid profile, inflammation, and oxidative status in peri- and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, **2016**, 32(12): 982-5.
591. **Karagiannides I, Tchkonina T, Dobson DE, Steppan CM, Cummins P, et al.** Altered expression of C/EBP family members results in decreased adipogenesis with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **2001**, 280(6): 1772-80.
592. **Zovari F, Parsian H, Bijani A, Moslemnezhad A, Shirzad A.** Evaluation of salivary and serum total antioxidant capacity and lipid peroxidation in postmenopausal women. *Int J Dent*, **2020**, 2020: 1-5.
593. **Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bidzińska B, Bohdanowicz-Pawlak A, Antonowicz-Juchniewicz J, et al.** Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol*, **2004**, 19(2): 57-63.
594. **Kemer Doğan ES, Kırzioğlu FY, Doğan B, Fentoğlu Ö, Kale B, et al.** The role of menopause on the relationship between metabolic risk factors and periodontal disease via salivary oxidative parameters. *J Periodontol* **2018**, 89(3): 331-40.

595. **Shirzaiy M, Ansari S, Dehghan J, Ghaeni S.** Total anti-oxidant capacity of saliva in chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment. *J Nepal Health Res Counc*, **2014**, 12(28): 172-6.
596. **Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X.** Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Frontiers in Physiology*, **2017**, 8: 910-23.
597. **Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM.** Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*, **2012**, 19(3): 361-7.
598. **Cakir T, Goktas B, Mutlu MF, Mutlu I, Bilgihan A, et al.** Advanced oxidation protein products and malondialdehyde—the new biological markers of oxidative stress—are elevated in postmenopausal women. *Ginekol Pol*, **2016**, 87(5): 321-5.
599. **Santo Signorelli S, Neri S, Sciacchitano S, Di Pino L, Costa MP, et al.** Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas*, **2006**, 53(1): 77-82.
600. **Kemer Doğan ES, Kirzioğlu FY, Doğan B, Fentoğlu Ö, Kale B.** The effect of menopause on the relationship between hyperlipidemia and periodontal disease via salivary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and myeloperoxidase levels. *Acta Odontologica Scandinavica*, **2018**, 76(2): 92-7.
601. **Erdogdu BS, Yontem M, Kocak FE, Yazar H.** Serum levels of oxidative stress parameters in postmenopausal versus fertile women of Kutahya city, Turkey. *Gomal J Med Sci*, **2021**, 19(1): 19-27.
602. **Altındag O, Erel O, Soran N, Celik H, S. S.** Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol Int*, **2008**, 28(4): 317-21.
603. **Klisic A, Kavacic N, Vujcic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljevic J, et al.** Total oxidant status and oxidative stress index as indicators of increased Reynolds Risk Score in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **2020**, 24(19): 10126-33.
604. **Arunachalam R, Reshma A, Rajeev V, Kurra S, Prince M, et al.** Salivary 8-Hydroxydeoxyguanosine—a valuable indicator for oxidative DNA damage in periodontal disease. *Saudi J Dent Res*, **2015**, 6(1): 15-20.
605. **Villa-Correa YA, Isaza-Guzmán DM, Tobón-Aroyave SI.** Prognostic value of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and human neutrophil elastase/ α 1-proteinase inhibitor complex as salivary biomarkers of oxidative stress in chronic periodontitis. *Journal of periodontology*, **2015**, 86(11): 1260-1267.
606. **Kurgan Ş, Önder C, Altıngöz S, Bağış N, Uyanık M, et al.** High sensitivity detection of salivary 8-hydroxy deoxyguanosine levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*, **2015**, 50(6): 766-774.
607. **Zamora-Perez A, Ortiz-García Y, Lazalde-Ramos B, Guerrero-Velázquez C, Gómez-Meda B, et al.** Increased micronuclei and nuclear abnormalities in buccal mucosa and oxidative damage in saliva from patients with chronic and aggressive periodontal diseases. *J Periodontal Res*, **2015**, 50(1): 28-36.
608. **Öngöz Dede F, Özden FO, Avcı B.** 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. *Journal of Periodontology*, **2013**, 84(6): 821-8.
609. **Yang X, Li C, Pan Y.** The influences of periodontal status and periodontal pathogen quantity on salivary 8-hydroxydeoxyguanosine and interleukin-17 levels. *J Periodontol*, **2016**, 87(5): 591-600.
610. **Sakano N, Wang D-H, Takahashi N, Wang B, Sauriasari R, et al.** Oxidative stress biomarkers and lifestyles in Japanese healthy people. *J Clin Biochem Nutr*, **2009**, 44(2): 185-95.
611. **Erel O.** A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*, **2004**, 37(4): 277-85.



EKLER

EK-1

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ ETİK KURULU

Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu

(Menopoza girmiş olan hasta grubu)

Araştırmanın Konusu	: Menopozal durumun periodontal tedavi sonuçlarına etkisi
Araştırmanın Amacı	: Periodontal hastalığa sahip bireylerde menopozal durumun periodontal tedavi sonuçları üzerine olan etkilerinin araştırılması ve salya enflamatuvar ve oksidatif belirteçlerin bu ilişkideki rolünün belirlenmesi
Araştırmaya Katılma Süresi	: 3 ay
Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı	: 80

Sayın Gönüllü;

‘Menopozal durumun periodontal tedavi sonuçlarına etkisi’ başlıklı uzmanlık tez projemize örnek sağlamak amacıyla rızanızla çalışmaya katılmanız istenmektedir. Çalışmada; sosyodemografik bilgiler içeren bir anket doldurmanız istenecek, rutin periodontal muayeneniz yapılacak ve sizden bir bardak içerisine 10 dk süresince tükürmeniz istenerek salya örneğiniz alınacaktır. Sistemik olarak menopozal durumunuzla ilişkili olabilecek periodontal hastalık durumunuz değerlendirildikten sonra gerekli görüldüğü takdirde rutin periodontal tedavinize klinikte devam edilecektir. Sonrasında rutin oral hijyen eğitimi verilecektir. Tedaviden sonraki 3. ayda rutin kontrolünüz gerçekleştirilecek, periodontal kayıtlar ve salya örneği tekrar alınacaktır. Bütün ölçüm ve testler uzman doktor veya hemşire tarafından yapılacaktır. Beklenmeyen bir etki görüldüğünde uzman hekim tarafından müdahale edilecektir.

Çalışmaya gönüllü olmanız durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemeniz durumunda tedavinizde bir değişiklik olmayacaktır.

Sağlayacağınız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
Bilgi Verebilecek Kişi:	İmza
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Arş. Gör. Emire Merve BAHÇECİ	Telefon
Adresi: Hatay MKÜ Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü	Faks : (0)
	İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Burak DOĞAN	Telefon
Adresi: Hatay MKÜ Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü	Faks : (0)
	İmza
TANIK:	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Görevi	Faks : (0)
Adresi:	

EK-2

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ ETİK KURULU

Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu

(Menopoza girmemiş olan hasta grubu)

Araştırmanın Konusu	: Menopozal durumun periodontal tedavi sonuçlarına etkisi
Araştırmanın Amacı	: Periodontal hastalığa sahip bireylerde menopozal durumun periodontal tedavi sonuçları üzerine olan etkilerinin araştırılması ve salya enflamatuvar ve oksidatif belirteçlerin bu ilişkideki rolünün belirlenmesi
Araştırmaya Katılma Süresi	: 3 ay
Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı	: 80

Sayın Gönüllü;

‘Menopozal durumun periodontal tedavi sonuçlarına etkisi’ başlıklı uzmanlık tez projemize örnek sağlamak amacıyla rızanızla çalışmaya katılmanız istenmektedir. Çalışmada sosyodemografik bilgiler içeren bir anket doldurmanız istenecek, rutin periodontal muayeneniz yapılacak ve sizden bir bardak içerisine 10 dk süresince tükürmeniz istenerek salya örneğiniz alınacaktır. Gerekli görüldüğü takdirde klinik tarafından devam edilecek tedaviden sonraki 3. ayda rutin kontrolünüz gerçekleştirilecek, periodontal kayıtlar ve salya örneği tekrar alınacaktır. Bütün ölçüm ve testler uzman doktor veya hemşire tarafından yapılacaktır. Beklenmeyen bir etki görüldüğünde uzman hekim tarafından müdahale edilecektir.

Çalışmaya gönüllü olmanız durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemeniz durumunda tedavinizde bir değişiklik olmayacaktır.

Sağlayacağınız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı

bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
Bilgi Verebilecek Kişi:	İmza
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı: Arş. Gör. Emire Merve BAHÇECİ	Telefon
Adresi: Hatay MKÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü	Faks : (0)
	İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Burak DOĞAN	Telefon
Adresi: Hatay MKÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü	Faks : (0)
	İmza
TANIK:	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Görevi	Faks : (0)
Adresi:	

EK-3

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Menopozal durumun periodontal tedavi sonuçlarına etkisi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/41

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Burak DOĞAN (Arş.Gör.Dt.Emire Merve BAHÇECİ'nin uzmanlık tezi)			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji Anabilim Dalı			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Diş Hekimliği Fakültesi			
DESTEKLEYİCİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

ASLI GİBİDİR
Enver Sedar BORAZAN
Etik Kurul Sekreteri

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan ŞAĞAŞ
İmza:

sayfada imzasının olması gerekmektedir.

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Menopozal durumun periodontal tedavi sonuçlarına etkisi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/41

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04/03/2020-41	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
		☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 02	Tarih: 05/03/2020		
	KARAR 02- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Peridontoloji Anabilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi Burak DOĞAN'ın (Arş.Gör.Dt.Emire Merve BAHÇECİ'nin uzmanlık tezi) “Menopozal durumun periodontal tedavi sonuçlarına etkisi” isimli çalışmasının görüşülmesi; isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) çalışmanın maddi olarak desteklendiğine dair alınan belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım	İmza
Prof.Dr.,Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza: _____

Enver Sekat
Etik Kurul Sekreteri

Başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Menopozal durumun periodontal tedavi sonuçlarına etkisi							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2020/41							
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Gül Ayşe GÜLPINAR	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaflık	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E □	K ✓	E □	H ✓	E ✓	H □	
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA	Ruh Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOÇAK	Adli Tıp	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRAMAN	Biyofizik	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	
Dr.Öğr. Üyesi Umut BAKKALOĞLU	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	

*:Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR
Enver Sedat BORAZAN
Etik Kurul Sekreteri

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

Etik Kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

