

PERİODONTAL HASTALIKTA KAZANILMIŞ SİSTEMİK RİSK FAKTÖRLERİ

ACHIEVED SYSTEMIC RISK FACTORS IN PERIODONTAL DISEASE

¹Esra Sinem KEMER DOĞAN, ²Burak DOĞAN, ^{3*}Behiye BOLGÜL

¹Periodontoloji Uzmanı, Hatay Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, HATAY.

²Araş. Gör. Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, HATAY.

³Prof. Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, HATAY.

Özet

Toplum sağlığıyla ilişkili harcamaların, hastanede kalma ya da ölüm gibi sonuçların tahmininde, çoklu kronik hastalıkların varlığı belirleyici niteliktedir. Dolayısıyla, risk faktörleri ve bunların önlenmesiyle ilişkili çalışmalar oldukça önemli ve değerlidir. Kazanılmış sistemik risk faktörlerine sahip bireylerde periodontal hastalık şiddetinin arttığıyla ilişkili kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar sonucunda periodontal hastalıkta risk faktörü olarak kabul edilmiş faktörlerin etkilerinin ortaya konulmasıyla, bu faktörlere yönelik tedavi yaklaşımlarının da güncelleneceği şüphesizdir. Bu derlemede, periodontal hastalık için kabul edilmiş kazanılmış sistemik risk faktörlerinin önemi ve etkilerine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Periodontal hastalık, risk faktörü, sistemik hastalık.

Abstract

Multiple chronic diseases are determinatives for estimating public health related costs, duration in the hospital or dead counts. Thus researches on achieved risk factors and prevention of them are quite important and valuable. Evidences about periodontal disease severity increases in patients with achieved systemic risk factors are rising. As the effects of accepted risk factors in periodontal disease are shown in large epidemiological studies, new therapeutic strategies will be updated definitely. The aim of this review was to point out the importance and effects of accepted achieved systemic risk factors in periodontal disease.

Key words: Periodontal disease, risk factor, systemic disease.

Giriş

Risk faktörü, kesin bir şekilde hastalık gelişimine neden olmadığı halde hastalık riskinin artmasıyla ilişkili oluşum ya da özellik olarak tanımlanmaktadır (1). Periodontal hastalıkta risk faktörlerinin tarihi süreç içerisinde büyük bir değişim gösterdiği şüphesizdir. 1960'larda bütün bireylerin eşit derecede periodontal hastalığa yatkın olduğu düşünülmekteyken, klinik ataçman kaybı, cep derinliği ve gingival enflamasyonun değerlendirilmeye başlanmasıyla periodontitisin insidansı ve prevalansı araştırılmış ve periodontal hastalığa karşı bireyi yatkın ya da dirençli kılan faktörler önem kazanmıştır.

Borrell ve ark., periodontal hastalığın risk faktörlerini; modifiye edilemeyen 'yaş, cinsiyet, etnik köken ve gen polimorfizmleri' ile modifiye edilebilen ya da kazanılmış

'sosyoekonomik durum, spesifik mikrobiyota, sigara, diyabet, obezite, osteopeni/osteoporoz, HIV enfeksiyonu ve psikososyal faktörler olarak ifade etmişlerdir (2). Bu derlemede, periodontal hastalık patogeneğinde rol alan, insidans ve prevalansı ile ön plana çıkan kazanılmış sistemik risk faktörlerinin etkileri özetlenmeye çalışılacaktır.

Diyabet

Hiperglisemik durum, temelde insülin sekresyonunda yetersizlik, glikoz kullanımında azalma ve glikoz üretiminde artış olarak ifade edilmektedir. Ortaya çıkan metabolik düzensizlik, kalp ve böbrek gibi birçok organ sisteminde patofizyolojik değişikliklere neden olur. Diyabetin majör komplikasyonları arasında küresel çapta morbidite ve mortaliteye neden olan kardiyovasküler hastalık (KVH) ve son dönem böbrek yetmezliği yer almaktadır. Diyabet, dünya çapında artan insidansı göz önüne alındığında gelecekte de muhtemelen en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden olmaya devam edecektir (3).

Enflamasyon, hem diyabette hem de periodontal hastalıkta merkezi pozisyonda

*İletişim Adresi

Prof. Dr. Behiye BOLGÜL
Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti Anabilim Dalı, 31100, Antakya/Hatay.

Tel: 05303492229

e-mail: behiyebolgul@hotmail.com

bulunmaktadır ve diyabetli hastaların periodontal dokularında enflamasyonun arttığı bilinmektedir. Diyabetli hastalarda artmış proenflamatuvar medyatör seviyelerinin periodontal yıkımı şiddetlendirebileceği ve periodontal hastalığa bağlı olarak artan proenflamatuvar medyatör düzeylerinin diyabetin metabolik kontrolünü kötüye götürebileceği görüşü, bu iki hastalık arasındaki çift yönlü ilişkide olası mekanizmalardan birisini açıklamaktadır (4).

Diyabet, periodontal hastalığın prevalans, insidans, şiddet, dağılım ve ilerlemesini arttırarak periodontitis için bir risk faktörüdür. Ayrıca kötü glisemik kontrolün iyi glisemik kontrole kıyasla periodontal hastalıkla daha fazla ilişkili olduğu ve iyi glisemik kontrollü diyabet hastalarının, periodontal hastalıktan daha düşük oranda etkilendiği ya da hiç etkilenmediği kanıtlanmıştır (4,5). Hipergliseminin enflamasyon, oksidatif stres ve apoptozu arttırmak suretiyle periodontal yıkıma katkı sağlayabileceği öne sürülebilir (6).

Aynı şiddette periodontal hastalığa sahip bireylerden tip 1 diyabeti bulunanlarda, sağlıklı kontrol grubuna göre dişeti oluğu sıvısı (DOS) interlökin (IL)-1 β ve prostaglandin (PG)E₂ seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş, ayrıca tip 1 diyabetli bireylerin monositlerinin, diyabeti olmayanlara göre daha yüksek oranda tümör nekrozis faktör (TNF) α , IL-1 β ve PGE₂ sentezlediği rapor edilmiştir (7,8). *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*) enfeksiyonunu takiben diyabetik hayvanlarda ileri glikasyon son ürünleri (İGSÜ) için reseptör sayısının arttığı ve tedavi sonrasında ise gingival dokularda IL-6 ve TNF α gibi sitokin seviyelerinin azaldığı ortaya konulmuştur (9). Dolayısıyla diyabeti bulunan periodontal hastalıklı bireylerde İGSÜ'ye bağlı olarak enflamasyonun daha da şiddetlenebileceği ve sonuçta periodontal yıkıma katkı sağlayabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır (8).

Diyabetli hastalarda bakteriyel atağa karşı hiperenflamatuvar yanıt oluşmaktadır. Diyabete bağlı olarak gingival dokularında damar permeabilitesinin arttığı ve polimorfonükleer lökosit (PMNL)'lerde adezyonun, kemotaksisinin ve fagositozunun bozulduğu, dolayısıyla periodontitisin şiddetlenmesine yol açabilecek durumun olduğu rapor edilmiştir (10-12). Dahası, diyabetin defektif PMNL apoptozisinin bir sonucu olarak periodontal hastalık şiddetinin

artmasına yol açabileceği de belirtilmektedir (13).

Periodontitis, serumda proenflamatuvar ve protrombotik medyatör seviyelerini arttırmaktadır. Böylece periodontal mikroflora tarafından tetiklenen lokal enflamatuvar yanıt, insülin direncine yol açabilecek sistemik enflamasyonu uyarmaktadır. Yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerde, periodontal tedavinin, C-reaktif protein (CRP), TNF α , IL-6 ve diğer sistemik enflamatuvar medyatörleri azaltıp, adiponektin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (14,15). Periodontal tedaviyle bu medyatörlerin azaltılması sonucunda glikolize hemoglobin (HbA1c) kontrolünün düzelebileceği ve insülin duyarlılığının artabileceği, dolayısıyla KVH ve renal komplikasyonlar gibi diyabetik komplikasyonların azalmasında faydalı olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır.

Obezite ve Hiperlipidemi

Aşırı kilo ve obezite, insülin direncini arttırarak ve kronik sistemik enflamatuvar durum oluşturarak genel sağlığı etkilemektedir. Ölümün en belirgin nedenleri arasında yer alan diyabet, KVH ve kanser gibi belirli kronik hastalıkların aşırı kilo ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda karaciğer, safra kesesi ve periodontal hastalıkların da obeziteyle ilişki olabileceği literatürde ifade edilmektedir (16).

Özellikle son 10 yıl içerisinde periodontal hastalık ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran farklı çalışmalar yapılmıştır ve bu çalışmalar 2 derlemede özetlenmiştir (17, 18). Suvan ve ark. yaptıkları derlemede, obez ya da aşırı kilolu bireylerde periodontal hastalık şiddet ve/veya prevalansının daha fazla olduğunu ifade etmişlerdir (18). 57 bağımsız çalışmanın değerlendirildiği bir diğer meta analizde ise periodontal hastalığı olan bireylerde obezite prevalansının yaklaşık 1/3 oranında arttığı ve obez bireylerde daha fazla ataçman kaybı görüldüğü vurgulanmıştır (17). Aşırı kilo, obezite, kilo alma ve bel çevresindeki artışın periodontitis gelişiminde ya da periodontal durumun kötüleşmesinde risk faktörü olabileceği bir diğer sistematik derlemede ortaya konulmuştur (19).

Periodontitis gibi lokalize bir oral enfeksiyonda, lipid metabolizmasında değişikliklere yol açabilecek mikroorganizmalar ve lipopolisakkarit (LPS)'lerinin potansiyel

varlığı söz konusu olup periodontitisin asemptomatik bakteriyemi oluşturabileceği öngörülebilir (20).

P. gingivalis'in, hücre yüzeyinde bulunan LPS ve fimbrialar aracılığıyla makrofajları stimüle edebildiği gösterilmiştir (21). Makrofaj stimülasyonu, TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve PGE₂ gibi enflamatuvar medyatörleri indüklemektedir. LPS'ye karşı oluşan proenflamatuvar sitokin uyarısı ve bu uyarı sonucunda lipoprotein lipaz enzim aktivasyonundaki azalmaya bağlı olarak lipid temizliğindeki azalmanın, hiperlipidemi ve periodontal hastalık arasındaki çift yönlü ilişkiyi destekler nitelikte olduğu belirtilmektedir (22). Monositlerin, Gram negatif (Gr (-)) bakteriyel LPS'lere karşı aşırı enflamatuvar cevabı, doku yıkımı ve sistemik hastalık için zemin hazırlamaktadır. Aşırı yanıtı oluşturan monositik fenotipin, hiperglisemiden çok hiperlipidemi ile ilişkili olabileceği de ileri sürülmektedir (8).

Literatürde periodontal hastalıklı bireylerde serum lipid profilinin ya da hiperlipidemili bireylerde klinik periodontal parametrelerin değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte periodontal hastalık ve hiperlipidemi ilişkisinin enflamatuvar mekanizmalarını değerlendirmeye yönelik olarak gerçekleştirilen ilk klinik çalışmalar, Fentoğlu ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Söz konusu çalışmalarda lipid metabolizmasındaki bozulmanın şiddetinin artmasıyla, lipoprotein ilişkili enflamatuvar medyatörlerde (23) (özellikle lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 olmak üzere) ve serum ve DOS proenflamatuvar sitokin düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (24). Hiperlipidemili ve periodontitisli bireylerde periodontal tedaviyi takiben serum proenflamatuvar sitokin seviyelerinin azaldığı (25), hiperlipidemi ve periodontal hastalık ilişkisinde zararlı oksidatif durumun etkili olabileceği rapor edilmiştir (26).

Menopoz ve Osteoporoz

Menopozda overyan aktivite kaybına bağlı olarak mensturasyonda kalıcı bir sonlanış söz konusudur. Bu dönem, her kadın için doğal ve fizyolojik olmasına rağmen sonuçları düşünüldüğünde patolojik kabul edilmelidir (27).

Östrojenin, kemik iliği hücrelerince salgılanan proenflamatuvar sitokin salımını inhibe ederek, T hücre aracılı enflamasyonu azaltarak, kemik iliğinden lökosit yapımını ve PMNL kemotaksisini baskılayarak, PMNL

fagositozunu uyararak, kan akımını ve damar geçirgenliğini arttırarak, salya peroksidazını etkileyerek, damarsal proliferasyonda artış meydana getirerek ve epitelyal glikojeni ve damarsal proliferasyonu arttırırken keratinizasyonda azalmaya neden olarak periodonsiyum üzerine etki edebileceği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (28-30).

Kadınlarda osteoporoz için en büyük risk faktörü östrojen üretiminin azalmasına bağlı olarak kemik rezorpsiyonunun artmasıyla sonuçlanan menopozdur (31). Menopozun kemik yıkımının artmasına olan etkilerinden dolayı, periodontal hastalık ve diş kaybı gibi kemikle ilişkili diğer hastalıkların da bu süreçten etkilenebileceği söylenebilir (4). Alveolar kret yüksekliği ya da kemik yüksekliği temel alınarak periodontitisin değerlendirildiği çalışmaların yaklaşık yarısında sistemik kemik kaybı ile periodontitis arasında pozitif korelasyon gösterilirken, diğer yarısında herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Benzer şekilde periodontitisin değerlendirilmesinde klinik ataçman kaybını temel alan diğer çalışmaların da yaklaşık yarısında pozitif korelasyon gösterilebilmiştir. Martinez–Maestre ve ark., sistemik osteoporozun, mandibular osteoporozla ilişkili olduğunu ve sistemik osteoporozun diş kaybını arttırabileceğini rapor etmişlerdir (32). Diğer taraftan güncel bir çalışmada menopoz sonrası osteoporozun periodontitis prevalansını etkilemediği de gösterilmiştir (33). Çalışmalardaki yöntem farklılıkları fikir birliği yapılabilesine engel oluşturmaya rağmen yine de periodontal hastalık ve osteoporoz ilişkisinde destekleyici nitelikte birçok çalışmanın da bulunduğu aşıkardır (4).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan farklı yöntemlerin, kemik kaybı ile karakterize periodontitis tedavisinde de kullanılabileceği öngörülmüştür. Osteoporoz tedavisi için kullanılan kalsiyum ve D vitamini desteğinin dişlerin ağızda tutulmasına da katkısı olduğu gösterilmiştir (34,35). Periodontal kemik kaybının inhibe edilmesinde osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfanatların etkileri de araştırılmıştır. Bifosfanat kullanımının alveolar kemik kaybının azaltılmasında etkili olabileceği ortaya konulmuştur (36,37). Bifosfanatların (özellikle intravenöz alınan) oral osteonekrozla olan ilişkilerinden dolayı periodontal hastalığın tedavisi ile ilgili kullanımı tartışmalıdır. Osteoblastları aktive edebilen rekombinant paratiroid hormon tedavisinin ise periodontitis

modülasyonunda etkili olabileceği gösterilmiştir (38). Periodontitis tedavisinde özellikle postmenopoz ya da şiddetli osteoporoz/osteopeni bulunan hedef gruplarda bu ve benzer ajanların kullanılmasının koruyucu rolleri olabileceğine öngörülmüş olsa da daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon

KVH ve ateroskleroz patolojisinde, ateromatöz lezyon içerisinde enflamatuvar yanıtı açan doğal ve kazanılmış immün sistemle ilişkili birçok faktörün rol aldığı kabul edilmektedir (39). Periodontal lezyonla ilişkili bakteriler tarafından başlatılan lokal ya da sistemik enflamatuvar yanıtın aterosklerotik lezyonların başlamasına ya da ilerlemesine etki edebileceği düşünülmüştür (40). Periodontal hastalık ve KVH arasındaki epidemiyolojik bağlantı, bu iki durum arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (41). Enflamatuvar yolların bireysel değişkenlik göstermesi nedeniyle periodontitis hastalarında bakteriyemiye karşı gelişen konak cevabının farklı olabileceği öne sürülmektedir. Genetik altyapının bu ilişkide yer alan potansiyel mekanizmaları etkileyeceği gerçeği de göz ardı edilmemelidir.

Teorik olarak periodontal hastalıkta rol alan mikroorganizmaların ve/veya ürünlerinin, konak immün yanıtını harekete geçirmesi ve T hücre yanıtını başlatması ve/veya arttırmasıyla, LDL modifikasyonu, monositlerin maturasyonu ve bölgeye göçünün artması ve Th1 hücre alt grubunun ve lipid alımının artmasıyla, erken aterosklerotik lezyonların başlamasına ve ilerlemesine katkı sağlanabileceği öne sürülmüştür (42).

Hipertansiyon yetişkinlerin yaklaşık %30'unu etkileyen oldukça yaygın bir hastalık olup kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (43). Periodontal hastalık ve hipertansiyon arasındaki ilişkide enflamatuvar yollar ve belirteçler, periodontal patojenler ve vasküler duvarla etkileşimi, immün reaktif mekanizmalar, endotelial disfonksiyon gelişimi, ROT, insülin direnci ve hiperlipidemi gibi farklı metabolik durumlar rol oynayabilmektedir. Periodontal hastalığın ventriküler hipertrofi (44), santral aortik kan basıncı (45), renal disfonksiyon (46) gibi hipertansiyonla ilişkili

organ hasarına katkı sağlayabileceği ifade edilmektedir. Diğer taraftan hipertansiyonun bilinen karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak periodontitisle ilişkili olabileceği de belirtilmiştir (47).

Başlangıç kan basıncı ve hipertansiyon gelişiminin tahmininde kullanılabileceği gösterilen (48) serum CRP seviyelerinin periodontal hastalıklı bireylerde en azından hafif derecede yükselebileceği rapor edilmiştir (49). Periodontitisli bireylerde kontrol grubuna göre serum CRP konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu ve bu yükselmenin ani hipertansiyon riskini arttırması bakımından yeterli olabileceği ortaya konulmuştur (48). Periodontitisli bireylerde beyaz kan hücreleri ve fibrinojenle (50, 51) birlikte proenflamatuvar sitokinlerin artması (52), gingival dokudaki renin-angiotensin sistemi (53) ve ilişkili gen polimorfizmleri (54) hipertansiyon ve periodontal hastalık arasında rol alabilecek olası mekanizmalar arasındadır.

Stres

Akut nekrotizan ülseratif gingivitisin (ANUG) çalışıldığı eski yayınlarda bile psikolojik stresin periodontal hastalıkla olan ilişkisi rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da psikolojik stresin kronik periodontal hastalıklardaki rolü ortaya konulmuştur (55, 56).

Psikolojik stres, konak immün yanıtını etkiler ve bireyi sağlıklı davranışlara itmektir. Konak immün yanıtı farklı mekanizmalar aracılığıyla bozulabilmektedir. Strese maruz kalındığında sempatik sinir sistemi aracılığıyla noradrenalin sentezi artmakta ve immün supresif etkiler açığa çıkmaktadır (57). Bu tür bir immün supresyonun periodontal doku yıkımına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Stres, hipofiz bezinden kortikotropin sentezletici hormon üretimini arttırarak adrenal korteksten glukokortikoid sentezini arttırmaktadır (58,59). Ayrıca stres, sinirlerde nöropeptitlerin sentezini sağlayarak proenflamatuvar sitokinlerin üretimine de katkı sağlamaktadır. Bu nöropeptitlerin immün sistem aktivasyonunu düzenleyerek doku yıkımını arttırabileceği ifade edilmektedir (60).

Stres, ayrıca bireyin davranışlarını da etkileyebilen bir risk faktörüdür. Zayıf oral hijyen, artan sigara kullanımı, idame tedavisinin bırakılması ve yeme alışkanlıklarında oluşabilecek değişikliklere bağlı olarak periodontal hastalık etkilenebilmektedir (61).

Stresin periodontal dokular üzerinde biyolojik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, salya kortizol ve β endorfin seviyelerinin, diş kaybı ve periodontal hastalığın klinik parametreleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (62, 63).

Yapılan çalışmalara bakıldığı zaman stres ve psikolojik faktörlerin periodontal hastalık için bir risk faktörü olabileceği ve yeterli derecede stresle başa çıkabilme yöntemleriyle, strese bağlı olarak açığa çıkabilecek etkilerin modifiye edilebileceği ya da azaltılabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır. 24 aylık süre boyunca strese başa çıkabilmenin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, pasif çözüm yöntemlerinin periodontal hastalığı daha da şiddetlendirdiği fakat aktif çözüm üretebilenlerin, hastalığı daha hafif geçirdiği ve tedaviye nispeten daha iyi cevap verebildiği ortaya konulmuştur (64).

Sonuç

Dünya genelinde, farklı oral hijyen ve sosyoekonomik düzeylerle ilişkili olarak hafif ve orta şiddetli periodontitis prevalansının %13-57 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (65). Gerek periodontal hastalık patogenezinin, gerekse periodontal hastalık sistemik hastalık ilişkisinde rol alan enflamatuvar temellerin anlaşılabilmesi için çok sayıda çalışma yapıldığı görülmektedir. Periodontal hastalıkta kazanılmış sistemik risk faktörlerinin etkilerini ortaya koyan başlıca çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Risk Faktörü	Periodontal hastalıkla ilişkisi	Kaynaklar
Diyabet	Kötü glisemik kontrol periodontal hastalıkla ilişkilidir	4, 5
	Periodontal tedavi diyabetin kontrolünde önemlidir	14, 15
Obezite	Obezite periodontal hastalık için bir risk faktörüdür	17, 18, 19
Hipertansiyon	Lipid metabolizmasındaki bozulma ve oksidatif durum periodontal hastalığı etkiler	23, 24, 26
Osteoporoz	Osteoporoz diş kaybını artırır	4, 32
Kardiyovasküler hastalık	Periodontal hastalık aterosklerotik lezyon gelişimine katkı sağlayabilir	40, 41, 42
Hipertansiyon	Bağımsız olarak periodontitisle ilişkilidir	47
Stres	Psikolojik stres kronik periodontitiste rol oynar	55, 56, 62

Tablo 1. Kazanılmış sistemik risk faktörlerinin periodontal hastalıkla ilişkisini gösteren çalışmalar

Toplum sağlığıyla ilişkili olarak sağlık harcamaları, hastanede kalma ya da ölüm gibi sonuçların tahmininde, çoklu kronik hastalıkların varlığı belirleyici niteliktedir. Dolayısıyla sağlıkla ilişkili sonuçların belirlenmesinde, koruyucu uygulamalar ön

plana çıkmakla birlikte, kazanılmış risk faktörleri ve bunların önlenmesiyle ilişkili çalışmalar oldukça önemli ve değerlidir (66). Periodontal hastalık patogenezinde rol alan risk faktörlerinin iyi bir şekilde öğrenilmesi ve dikkatli bir şekilde değerlendirilmesiyle, toplum sağlığına büyük katkı sağlanacağı gerçeği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Beck JD, Koch GG, Offenbacher S. Incidence of attachment loss over 3 years in older adults--new and progressing lesions. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1995;23(5):291-6.
2. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2005;32 Suppl 6:132-58.
3. Onody A, Csonka C, Giricz Z, Ferdinandy P. Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet leads to enhanced peroxynitrite formation in rat hearts. *Cardiovascular research*. 2003;58(3):663-70.
4. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2013;62(1):59-94.
5. Kowall B, et al. Pre-diabetes and well-controlled diabetes are not associated with periodontal disease: the SHIP Trend Study. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(5):422-30.
6. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
7. Salvi GE, et al. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*. 1997;24(1):8-16.
8. Salvi GE, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Journal of periodontology*. 1997;68(2):127-35.
9. Lalla E, et al. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice. *The Journal of clinical investigation*. 2000;105(8):1117-24.
10. Gustke CJ, et al. HLA-DR alleles are associated with IDDM, but not with impaired neutrophil chemotaxis in IDDM. *Journal of dental research*. 1998;77(7):1497-503.
11. Gyurko R, et al. Chronic hyperglycemia predisposes to exaggerated inflammatory response and leukocyte dysfunction in Akita mice. *J Immunol*. 2006;177(10):7250-6.
12. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes care*. 1992;15(2):256-60.
13. Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman PC. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis--impact on periodontal pathology. *Journal of dental research*. 2006;85(1):15-21.
14. Matsumoto S, et al. Effect of antimicrobial periodontal treatment and maintenance on serum adiponectin in type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(2):142-8.
15. Correa FO, et al. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *Journal of clinical periodontology*. 2010;37(1):53-8.
16. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2007;8 Suppl 1:13-7.
17. Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*. 2010;81(12):1708-24.

18. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2011;12(5):e381-404.
19. Keller A, Rohde JF, Raymond K, Heitmann BL. Association Between Periodontal Disease and Overweight and Obesity: A Systematic Review. *Journal of periodontology*. 2015;86(6):766-76.
20. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1998;3(1):151-60.
21. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 2001;6(1):30-40.
22. Iacopino AM, Cutler CW. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *Journal of periodontology*. 2000;71(8):1375-84.
23. Fentoglu O, et al. Serum lipoprotein-associated phospholipase A(2) and C-reactive protein levels in association with periodontal disease and hyperlipidemia. *Journal of periodontology*. 2011;82(3):350-9.
24. Fentoglu O, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(1):8-16.
25. Fentoglu O, et al. Proinflammatory cytokine levels in hyperlipidemic patients with periodontitis after periodontal treatment. *Oral diseases*. 2012;18(3):299-306.
26. Fentoğlu Ö, et al. Evaluation of Lipid Peroxidation and Oxidative DNA Damage in Patients With Periodontitis and Hyperlipidemia. *Journal of periodontology*. 2015;86(5):682-8.
27. Ertüngealp E. Menopoz ve Osteoporoz Tarihiçesi. In: Ertüngealp E, Seyisoğlu H, editors. *Menopoz ve Osteoporoz*. İstanbul2000. p. 1-10.
28. Josefsson E, Tarkowski A, Carlsten H. Anti-inflammatory properties of estrogen. I. In vivo suppression of leukocyte production in bone marrow and redistribution of peripheral blood neutrophils. *Cellular immunology*. 1992;142(1):67-78.
29. Reinhardt RA, et al. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *Journal of periodontology*. 1999;70(8):823-8.
30. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;11(8):1043-51.
31. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19(10):1628-33.
32. Martinez-Maestre MA, Gonzalez-Cejudo C, Machuca G, Torrejon R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2010;13(6):523-9.
33. Hernández-Vigueras S, et al. Oral Microbiota, Periodontal Status and Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Journal of periodontology*. 2015(0):1-15.
34. Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcified tissue international*. 1996;59(6):433-7.
35. Miley DD, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *Journal of periodontology*. 2009;80(9):1433-9.
36. Cetinkaya BO, Keles GC, Ayas B, Gurgor P. Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis: a stereologic study in rats. *Journal of periodontology*. 2008;79(10):1950-61.
37. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2007;9(3):70-6.
38. Barros SP, Silva MA, Somerman MJ, Nociti FH, Jr. Parathyroid hormone protects against periodontitis-associated bone loss. *Journal of dental research*. 2003;82(10):791-5.
39. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2129-38.
40. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of periodontology*. 2013;84(4 Suppl):S51-69.
41. Lockhart PB, 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.
42. Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol*. 2010;134(1):33-46.
43. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):1-9.
44. Angeli F, et al. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. *Hypertension*. 2003;41(3):488-92.
45. Franek E, et al. Association of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension. *American journal of hypertension*. 2009;22(2):203-7.
46. Tsioufis C, et al. Periodontal disease severity and urinary albumin excretion in middle-aged hypertensive patients. *The American journal of cardiology*. 2011;107(1):52-8.
47. Ahn YB, Shin MS, Byun JS, Kim HD. The association of hypertension with periodontitis is highlighted in female adults: results from the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of clinical periodontology*. 2015.
48. Sesso HD, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(22):2945-51.
49. Slade GD, et al. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Archives of internal medicine*. 2003;163(10):1172-9.
50. Desvarieux M, et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Journal of hypertension*. 2010;28(7):1413-21.
51. Bizzarro S, et al. Periodontitis is characterized by elevated PAI-1 activity. *Journal of clinical periodontology*. 2007;34(7):574-80.
52. 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. *Journal of periodontology*. 2000;71(10):1528-34.
53. Santos CF, et al. Characterization of a local renin-angiotensin system in rat gingival tissue. *Journal of periodontology*. 2009;80(1):130-9.
54. Gurkan A, et al. Renin-angiotensin gene polymorphisms in relation to severe chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(3):204-11.
55. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *Journal of periodontology*. 1999;70(7):711-23.
56. Peruzzo DC, et al. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2007;78(8):1491-504.
57. Seiffert K, et al. Catecholamines inhibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells. *J Immunol*. 2002;168(12):6128-35.

58. da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. A review. *Journal of clinical periodontology*. 1995;22(7):516-26.
59. Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *European journal of oral sciences*. 1996;104(4 (Pt 1)):327-34.
60. Bartold PM, Kylstra A, Lawson R. Substance P: an immunohistochemical and biochemical study in human gingival tissues. A role for neurogenic inflammation? *Journal of periodontology*. 1994;65(12):1113-21.
61. Genco RJ, et al. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1998;3(1):288-302.
62. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *Journal of periodontology*. 2011;82(2):287-92.
63. Rosania AE, Low KG, McCormick CM, Rosania DA. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. *Journal of periodontology*. 2009;80(2):260-6.
64. Wimmer G, Kohldorfer G, Mischak I, Lorenzoni M, Kallus KW. Coping with stress: its influence on periodontal therapy. *Journal of periodontology*. 2005;76(1):90-8.
65. Rylev M, Kilian M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8 Suppl):346-61.
66. Reynolds MA. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontology 2000*. 2014;64(1):7-19.