

T. C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ

**KRONİK PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA SERUM 25-
HİDROKSİVİTAMİN D VE PERİODONTAL PARAMETRELER
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Merve TOPALOĞLU

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet Cankat KARA

ORDU - 2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
TEZ BİLDİRİMİ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Periodontal Hastalık	3
2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması	4
2.2. Kronik Periodontitis	6
2.2.1. Kronik Periodontitisin Etyolojisi	7
2.2.2. Kronik Periodontitis İçin Risk Faktörleri	10
2.2.3. Periodontal Hastalık Patogenezi	11
2.2.4. Periodontal Yıkım	16
2.2.5. Sitokinler	17
2.2.5.1.Tümör Nekrozis Faktör Alpha (TNF- α)	19
2.2.5.2.Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand (RANKL)	20
2.2.5.3.Osteoprotegerin (OPG)	20
2.2.5.4. İmmün Sistem ve Kemik İlişkisi	21
2.2.5.5. Periodontal Hastalıklar ve RANKL/RANK/OPG	23
2.2.5.6. Kemik Turnover Markırları	24
2.2.5.7. Tip I Kollajenin Çapraz Bağlanmış	

Telopeptitleri	25
2.3. Vitamin D	26
2.3.1. Vitamin D Kaynakları	26
2.3.2. Vitamin D'nin Emilimi, Taşınması ve Depolanması	26
2.3.3. Kemik Üzerindeki Etkisi	27
2.3.4. İmmün Sistem Üzerindeki Etkisi	27
2.3.5. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi	28
2.3.6. VitaminD Eksikliği	28
2.3.7. Periodontal Hastalıklar ve Vitamin D	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.Hasta Seçimi	31
3.2. Klinik Çalışma	32
3.3. Kan Örneğinin Toplanması	33
3.4.İstatistiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR	39
4.1. Demografik Bulgular	39
4.2.Klinik ve LaboratuvarBulguları	40
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	
8.1.Ek 1: Hasta onam formu	65
8.2.Ek 2: Sağlıklı onam formu	66
8.3.Ek 3: Anamnez ve Klinik indeksler	67
9. ÖZGEÇMİŞ	69

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu uzmanlık tezinin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir çalışma olarak sunulmadığını beyan ederim.

Merve TOPALOĞLU

ÖZET

Kronik Periodontitisli Hastalarda Serum 25- Hidroksi Vitamin D ve Periodontal Parametreler Arasındaki İlişki

Amaç: Kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitis için önemli sistemik risk faktörleri bulunmaktadır. Vitamin D'nin kemik mineral metabolizmasında, enflamasyonda, otoimmünitede rol alması nedeni ile periodontal hastalıklar için önemli hale gelmiştir. Çalışmamızda risk faktörü olabileceği düşünülen özellikle kemik yapımı ve yıkımı ile ilişkili olan vitamin D'nin periodontal hastalıklardaki etkisini, serum 25-hidroksivitamin D düzeylerini, klinik periodontal parametrelerini ve kan serum biyomarkırlarını inceleyerek aralarındaki ilişkiyi araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Periodontal açıdan sağlıklı (n= 30) ve kronik periodontitisli hastalar (n= 30) 2 grupta incelendi. Her hastanın periodontal durumunu değerlendirmek için hastalardan öncelikle plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), cep derinliği (CD), klinik ataçman seviyesi (KAS) bulguları alındı. Biyokimyasal inceleme için hastadan alınan açlık venöz kan örnekleri, 25-hidroksi vitamin D (25-OH vit D), osteoprotegerin (OPG), reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL), C-telopeptit (CTx), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) analizleri için gerekli kitler kullanılarak üretici firmaların talimatları doğrultusunda ölçüldü.

Bulgular: Sağlıklı ve kronik periodontitisli hastalar arasında Pİ, Gİ, CD ve KAS'ta istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$). Bireylerin TNF- α ile CTx, OPG ile Vit-D ve CTx ile Vit-D bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Bireylerin OPG ile CTx ve RANKL bulguları arasında negatif yönde bir ilişki bulunmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Bireylerin TNF- α ile Pİ ve Gİ, CTx ile Pİ ve Gİ, Vit-D ile Pİ, Gİ, CD ve KAS bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Kronik periodontitisli bireylerin OPG ile Vit-D bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Kronik periodontitisli bireylerin OPG ile CTx ve RANKL bulguları arasında negatif yönde bir ilişki bulunmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p > 0,05$).

Sonuçlar: Vitamin D seviyesinin kronik periodontitisli hastalarda bir risk faktörü olmadığı fakat OPG seviyelerini anlamlı olarak artırdığı buna bağlı olarak RANKL seviyelerinde azalmaya neden olup kronik periodontitisin seyrinde etkili olduğu grlmştr.

Anahtar Kelimeler: 25-OH vitamin D, Kronik Periodontitis, RANKL, Osteoprotegerin, C- Terminal Telopeptid, TNF- α



ABSTRACT

The Relation Between Periodontal Parameters and Serum 25-Hydroxy Vitamin D in Patients With Chronic Periodontitis

Aim: There are important risk factors for periodontitis which is chronic inflammatory disease. Vitamin D has become important for periodontal disease due to play a role in autoimmunity, bone mineral metabolism and inflammation. In our study, it thought to be a risk factor, because of its association with bone formation, destruction and effect on periodontal disease. Our aim was to investigate the relation between serum 25-hydroxy vitamin D levels, clinical periodontal parameters and blood serum biomarkers.

Materials and Methods: The subjects were evaluated in 2 groups as chronic periodontitis (n= 30) and periodontally healthy subjects (n= 30). Firstly plaque index (PI), gingival index (GI), probing depth (PD), clinical attachment levels (CAL) were taken from the subjects to assess each patient's periodontal status. Then, fasting venous blood samples were taken from the patients for biochemical analyses and 25-hydroxy vitamin D (25-OH vit D), osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear kappa B ligand (RANKL), C-telopeptide (CTx), tumor necrosis factor- α (TNF- α) analyses were measured according to the instructions of the manufacturer using the required mass.

Results: There was a statistically significant differences for PI, GI, PD, CAL values between the periodontally healthy and chronic periodontitis subjects ($p < 0.05$). Statistically significant positive correlation was found between CTX and TNF- α , OPG and 25-OH vit D, CTx and 25-OH vit D levels in all subjects ($p < 0.05$). Although there was a negative correlation between CTx, OPG and RANKL levels in all subjects, this correlation was not found statistically significant ($p > 0.05$). Statistically significant positive correlation was found between TNF- α and PI, GI; CTx and PI, GI; 25-OH vit D and PI, GI, PD, CAL levels. Statistically significant positive correlation was found between 25-OH vit D and OPG in chronic periodontitis subjects ($p < 0.05$). Although there was a negative correlation between

CTx, OPG and RANKL values of the chronic periodontitis patients, this correlation was not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion: Vitamin D levels were not a risk factor for chronic periodontitis, but it significantly increased the serum levels of OPG that caused a reduction in levels of RANKL. So, 25-OH vit D was effective in the pathogenesis of chronic periodontitis.

Keywords: 25-OH vitamin D, Chronic Periodontitis, RANKL, Osteoprotogerin, C-Terminal Teloptide, TNF- α



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, bilgi ve deneyimleriyle her an desteğini gördüğüm, yardımını esirgemeyen ve tez çalışmamda çok büyük katkıları olan, üzerimde çok büyük emekleri olan, hiçbir zaman hoşgörüsünü esirgemeyen, hayat tecrübesi ve verdiği öğütlerle uzmanlık dışında da çok yardımlarını gördüğüm Saygıdeğer Hocam Doç. Dr.Cankat KARA'ya,

Meslek eğitimime katkılarından dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI'ya, Yrd. Doç. Dr. Ceren GÖKMENOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE'ye,

Laboratuvar aşamasında çok büyük desteklerini aldığım, birlikte çalışmaktan büyük bir keyif aynı zamanda onur duyduğum hoşgörülü, dikkatli ve disiplinli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Sema Nur AYYILDIZ'a ve Yrd. Doç. Dr. Selma CIRRIK'a,

Tezimin istatistiksel değerlendirme aşamasındaki yardımlarından dolayı hocam Sayın Prof. Dr. Soner ÇANKAYA'ya,

Tezimin hazırlanmasında büyük manevi desteğini gördüğüm, geldiğim ilk günden itibaren bana anne sıcaklığı ile yaklaşan hemşire ablam sevgili Halise KÜÇÜK'e,

İlkokuldan itibaren bana emek vermiş, kendileri sayesinde bugünlere ulaşabildiğimi düşündüğüm, üzerimde çok büyük hakları olan, öğretmenlerim Sayın Münir ÇAKMAK ve Nurcan BAŞAK YANIK'a, uzmanlık dönemimde kaybettiğimizi öğrendiğim, kaybı ile beni derin bir üzüntüye boğan, keşke bugünümü görebilseydi dediğim çok değerli öğretmenim Ali HASANOĞLU'na,

20 senelik arkadaşlığımızı hala daha sevgi ve saygı çerçevesinde devam ettirdiğimiz, çok uzakta da olsalar uzmanlık zamanlarımı gün be gün benimle birlikte yaşamış gibi olan, her zaman yanımda olmasını istediğim arkadaşlarım Zeynep TRABZONLUOĞLU'na ve Hilal ARSLAN OCAK'a,

Ordu'da ailem gibi olan, çok büyük yardımlarını gördüğüm ve bana aile sıcaklığını yaşattıran Sayın Diş Hekimi Aysun FURTUN'a ve muhteşem ailesine,

Periodontoloji Anabilim Dalı'nın ilk asistanı olduğumdan dolayı bana kıdemli eksikliğini hiç hissettirmeyen, DUS sürecinde ve devamında çok yardımlarını gördüğüm sevgili arkadaşlarım Bengü TÜRK'e, Bahar ALKAYA'ya ve ayrıca Meltem KÖMÜRCÜOĞLU'na,

Dünyanın en iyi teyzesi ve sırdaşı olduğu için, beni çok iyi anladığı için, anne yarılığını kalbimde ve beynimde çoktan geçmiş çok sevdiğim başarılı anne, öğretmen, teyze, dost olan Vildan AVCI'ya,

Teyzemin, hakkını ne yapsam da ödeyemeyeceğimi düşündüğüm sayısız iyilikleri olan, kendime hayat boyunca başarısı ve insanlığı ile örnek aldığım, benim için ayrı yeri, önemi ve değeri olan sevgili eşi Sayın Doç. Tbp. Alb. İsmail Yaşar AVCI'ya,

Varlığı bile beni mutlu etmeye yeten canım kardeşim Betül TOPALOĞLU'na çok teşekkür ederim.

En son olarak anneme, babama beni yetiştirdiğiniz ve bugünlere getirdiğiniz, hep desteklediğiniz için, en büyük fedakarlıkları siz yaptığınız için, benim ilk öğretmenlerim olduğunuz için, her zaman en doğruyu yapmamı ve adil olmamı öğütlediğiniz için. Size ne yazsam az kalacak en büyük teşekkür tabi ki size.

İyi ki benim ailem oldunuz.

Teşekkür ederim size canım annem Canan TOPALOĞLU ve babam Seyfullah TOPALOĞLU.

Merve TOPALOĞLU

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Periodontal hastalığın patogenezinde rol alan faktörler	17
Şekil 2.2. RANKL/RANK/OPG sistemi	24
Şekil 3.1. Kan alımı	35
Şekil 3.2. Kan örneklerin toplanması	36
Şekil 3.3. Santrifüj işlemi	36
Şekil 3.4. Biyokimyasal analizler için örneklerin hazırlanması	37
Şekil 3.5. Biyokimyasal analizler için ELISA test cihazları	38
Şekil 3.6. Biyokimyasal analizler için kullanılan kit örnekleri	38

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Sitokinlerin Sınıflandırılması	19
Tablo 2.2. Vitamin D eksikliği	31
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımı	40
Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal bulgularının değerlendirilmesi	41
Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal bulgularının birbirleri ile olan ilişkileri	42
Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen bireylerin fırçalama alışkanlıklarının ve periodontal bulgularının cinsiyete göre değerlendirilmesi	42
Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen bireylerin fırçalama alışkanlıklarının ve periodontal bulgularının eğitim durumuna göre değerlendirilmesi	43
Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilen bireylerin kan serum bulgularının değerlendirilmesi	44
Tablo 4.7. Çalışmaya dahil edilen bireylerin kan serum bulgularının birbirleri ile olan ilişkileri	44
Tablo 4.8. Çalışmaya dahil edilen bireylerin kan serum bulgularının periodontal durum ile olan ilişkileri	45
Tablo 4.9. Kronik periodontitisli bireylerin kan serum bulgularının birbirleri ile olan ilişkileri	46
Tablo 4.10. Kronik periodontitisli bireylerin kan serum bulgularının vitamin D düzeyine göre dağılımının değerlendirilmesi	46

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

TNF	Tümör Nekroz Faktör
RANK	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B
RANKL	Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand
CTx	Tip I Kollajenin Çapraz Bağlanmış Telopeptitleri
OPG	Osteoprotegerin
25-OH vit D	25 Hidroksi Vitamin D
NTx	Tip I Kollajen Aminoterminal Çapraz Bağlanmış Telopeptitleri
PMNL	Polimorfo Nükleer Lökosit
IL	İnterlökin
PGE2	Prostoglandin E2
MMP	Martiks Metallo Proteinaz
LPS	Lipopolisakkarit
Ig M	İmmunoglobulin M
MHC	Majör Doku Uygunluk Kompleksi
CD	Farklılaşma Kümesi
Th	T helper
IFN γ	İnterferon Gamma
CSF	Koloni Stimülan Faktör
MIP-1	Makrofaj Enflamatuar Protein
MCP-1	Monosit Kemoatraktant Protein-1
RANTES	Normal T Hücrede Ekspres ve Sekrete Edilen, Aktivasyonla Düzenlenen

PDGF	Platelet-Kaynaklı Büyüme Faktörü
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
IGF	Insulin-Benzeri Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
ICAM-1	Hücreler Arası Adhezyon Molekülü-1
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
PTH	Paratroid Hormon
PICP	Prokollajen I-C Terminal
PINP	Prokollajen I-N Terminal
BALP	Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
ALP	Alkalen Fosfataz
kDa	Kilo Dalton
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
pmol/L	pikomol / Litre
nmol/L	nanomol / Litre
μ g/L	mikrogram / Litre
pg/ml	pikogram / mililitre
ng/ml	nanogram / mililitre
Ca	Kalsiyum
P	Fosfor
CD	Cep Derinliği
PI	Plak İndeksi
GI	Gingival İndeks

KAS

Klinik Ataşman Seviyesi

SD

Sondlama Derinliği

IU

International units



1. GİRİŞ

Diş kaybının en önemli sebeplerinden biri olarak kabul edilen ve dünya popülasyonunun %10-15'ini etkileyen periodontal hastalıklardan kronik periodontitis diş ve diş çevresinde kolonize olan mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmalara karşı gelişen konak immün cevabı arasındaki kompleks etkileşim sonucu oluşup, dişin destek dokularının kaybı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Periodontal dokuların yıkımında bağlantı epiteli apikale göç eder, periodontal ligamentler fonksiyonunu kaybeder ve alveolar kemikte horizontal ve/veya vertikal yıkımlar olur. Yıkım, kısa süreli aktif ve uzun süreli stabil dönemlerden oluşan episodik bir döngüdür (Bartold, 2006).

Mikrobiyal dental plak periodontal doku yıkımında primer etiyolojik ajan olarak kabul edilir fakat hastalığın başlangıcı ve ilerlemesini açıklamak için yetersiz kaldığından yıkımın temel sebebi olarak konağın verdiği immün cevap gösterilmektedir. Bu cevap bir takım faktörlere (stres, genetik, hormonlar, sigara, sistemik bozukluklar, beslenme vb.) göre değişiklik göstermektedir (Fleming, 1999).

Periodontitis etiyolojisinde inflamatuvar süreç ile beraber kemik metabolizmasında meydana gelen değişikliklerin yer alması immünoloji ve kemik biyolojisinin birlikte yer aldığı 'osteimmünoloji' adlı interdisipliner bir alanın oluşmasına neden olmuştur.

Doğal immün sitokinlerinden TNF- α , aslında enfeksiyonu frenlemeye yardım eden lokal enflamatuvar cevabın uyarıcı olmakla birlikte hücrel apoptozis ve kemik yıkım metabolizması gibi zararlı sistemik etkilere de neden olup ilk olarak salgılanan proenflamatuvar sitokindir. Kemik yapım ve yıkımında etkili olan osteoblast / osteoklast arasındaki ilişkinin kontrolünde TNF ailesine bağlı bir dizi sitokin görev almaktadır. Bu moleküllerden RANKL kemik rezorpsiyonundan sorumlu olup, osteoprotegerin RANKL'ın tuza reseptörü olarak görev alıp, kemiği yıkımdan korumaktadır (Taubman ve Kawai, 2001). Bu yapım ve yıkım sürecinde etkili olan sitokinlerin yanında kemik yıkımını gösteren önemli bir markır da tip 1 kollajenin parçalanması sonucu dolaşıma salınan C- terminal telopeptidlerdir (CTx) (Christenson, 1997; Garnero ve ark., 2002).

D vitamininin kalsiyum düzeyinin düzenlenmesi başta olmak üzere kemik mineral metabolizmasında rol alması, enflamasyonla ilişkili sitokinlerin salınımıyla karakterize birçok enflamatuvar hastalıkta önemli rol oynaması, immünomodülatör etkileri ve bazı otoimmün hastalıklarla ilişkisinin gösterilmesi nedeniyle periodontal hastalıklar için bir araştırma konusu haline gelmiştir. Periodontal hastalıklarda vitamin D ve kalsiyum desteğinin yararı ile ilgili araştırmalarda birbirleri ile olan ilişki gösterilerek bu ilişkinin artmış mineral yoğunluğu ve azalmış alveolar kemik rezorbsiyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; generalize kronik periodontitisli bireylerde D vitamini düzeyini periodontal sağlıklı bireylerle kıyaslamak ve D vitamini düzeyi ile diğer sitokin ve mediatörler ve periodontal sağlık düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

Periodonsiyum, dişleri saran ve destekleyen diş eti, sement, periodontal membran ve alveol kemiğinden oluşan bir doku ünitesi olarak tanımlanmaktadır. Bir dişin tam anlamıyla fonksiyon görebilmesi için periodonsiyumunun sağlıklı olması gerekmektedir (Lindhe ve ark., 2003).

Periodontal hastalık; periodonsiyumda ortaya çıkan, doku yıkımı ve diş kaybına neden olabilen iltihabi hastalıklardır (Offenbacher, 1996). Dünya popülasyonunun %10-15'ini etkileyen bu hastalıklar, diş kaybının en önemli sebeplerinden biri olarak kabul edilmektedir (Petersen ve Ogawa, 2005). Periodontal hastalıklarda asıl etken mikrobiyal dental plakta bulunan patojen mikroorganizmalardır. Hastalığın oluşumunda diş yüzeyine ve diş eti oluşuna kolonize olan mikroorganizmalar ile bu mikroorganizmaların etkilerini artıran lokal ve genel faktörler önem arz etmektedir (Armitage, 1995). Stabil dönemlerde mikrobiyal dental plağın oluşturduğu etki ile konağın savunması denge halindedir. Ancak, mikrobiyal dental plaktaki patojen mikroorganizmaların kalitatif ve kantitatif artış gösterdiği durumlarda bu denge mikroorganizmalar lehine bozulmakta ve periodontal hastalık ortaya çıkmaktadır (Bascones ve Figuero, 2004). Periodontal hastalıkların etiolojisinde ana faktör mikrobiyal dental plak olmakla birlikte hastalığın başlaması ve ilerlemesinde sistemik hastalıklar, genetik faktörler ve stres gibi faktörler de etkili olmaktadır (Brown ve Loe, 1993). Bu faktörlerin etkisi altında periodontal hastalığın şiddeti ve yıkımı artmaktadır (Salvi ve ark., 1997).

Plağa bağlı gingivitis ve periodontitis periodontal hastalıklar içerisinde en sık karşılaşılan rahatsızlıklardır (Armitage, 2004). Sağlıklı periodonsiyumda plak birikiminin başlamasından sonra gingivitis gözlenir. Gingivitiste birleşim epiteli normal konumunda olup sadece diş etinde ödem ve hiperemi vardır. Periodontal hastalık diş eti ile sınırlandığında gingivitis, bağ dokusu, sement, periodontal ligament ve alveol kemiğine yayıldığında ise periodontitis adını almaktadır (Fleming, 1999). Periodontitisde diş eti iltihabına birleşim epitelinin yapısının bozulup apikale göçü, alveoler kemik ve bağ dokusu kaybı eşlik etmektedir (Armitage, 1995). Bunun

yanında vertikal ve/veya horizontal kemik yıkımları ile birlikte artmış sondalama cep derinliği gözlenebilmektedir (Armitage, 1996; Fleming, 1999).

2.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar değişen ve gelişen sağlık konseptleri ve teknoloji doğrultusunda farklı sınıflandırmalara tabi tutulmuşlardır. Bu hastalıklar; klinik-immünolojik-histopatolojik değişikliği veya doku kaybının derecesi, hastalığın seyri, etkilenen bölgeler gibi kriterler göz önüne alındığında Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından değerlendirilerek, 1999 yılında periodontal hastalık sınıflamasını aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Armitage, 1999).

I. Gingival Hastalıklar

A. Plakın Neden Olduğu Gingivitisler

1. Sadece Dental Plakla İlişkili Gingivitisler

- a) Lokal faktörlerle ilişkili olmayan yani sadece plakla ilişkili gingivitisler
- b) Lokal faktörler (sığ vestibül, anormal frenilum gibi) ve plakla ilişkili gingivitisler

2. Sistemik Faktörlerle İlişkili Gingivitisler

- a) Endokrin sistemle ilişkili olanlar
- b) Kan hastalıkları ile ilişkili olanlar

3. İlaçlara Bağlı Gingivitisler

- a) İlaça bağlı diş eti büyümeleri
- b) İlaça bağlı diş eti hastalıkları

4. Malnütrisyonu Bağlı Gingivitis

- a) Askorbik asit eksikliği
- b) Diğerleri

B. Plağın Neden Olmadığı Gingival Lezyonlar

1. Spesifik Bakteriyel Orjinli Diş Eti Hastalıkları

- a) Neisseria gonorrhoea ilişkili hastalıklar
- b) Treponema pallidumla ilişkili hastalıklar
- c) Streptokok türleri ile ilişkili hastalıklar
- d) Diğerleri

2. Viral Orjinli Diş Eti Hastalıkları

- a) Herpes virüs enfeksiyonları
- b) Diğerleri

3. Fungal Orjinli Diş Eti Hastalıkları

- a) Candida türleri ile ilişkili olanlar
- b) Linear gingival eritem
- c) Histoplasmosis
- d) Diğerleri

4. Genetik Orjinli Diş Eti Lezyonları

- a) Herediter gingival fibromatozis
- b) Diğerleri

5. Sistemik Hastalıkların Diş Etindeki Bulguları

- a) Mukokutanöz
- b) Allerjik reaksiyonlar

6. Travmatik Lezyonlar

7. Yabancı Doku Reaksiyonları

8. Adlandırılmamış Diğer Nedenler

II. Kronik Periodontitis

- a) Lokalize

- b) Generalize

III. Agresif Periodontitis

- a) Lokalize
- b) Generalize

IV. Sistemik Hastalıkların Tezahürü Olarak Ortaya Çıkan Periodontitisler

- a) Hematolojik hastalıklarla ilişkili olanlar
- b) Genetik hastalıklar ile ilişkili olanlar
- c) Adlandırılmamış diğer nedenler

V. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

- a) Nekrotizan ülseratif gingivitis
- b) Nekrotizan ülseratif periodontitis

VI. Periodontal Apseler

- a) Gingival apseler
- b) Periodontal apseler
- c) Perikoranel apseler

VII. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis

VIII. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformiteler

- a) Diş eti hastalıklarına / periodontitise neden olan plağın etkisini artıran (predispozan faktörler) lokalize diş ile ilişkili faktörler
- b) Diş çevresindeki mukogingival deformiteler ve durumlar
- c) Dişsiz kret sahalarındaki mukogingival deformiteler ve durumlar
- d) Okluzal travma

2.2. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis, diş destekleyen dokuların kronik inflamasyonu ve yıkımı ile sonuçlanan ilerleyici bir bakteriyel enfeksiyondur (Armitage, 1996; Fleming, 1999; Offenbacher, 1996). Periodontitis, etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörler

gibi birçok etkenin yer aldığı multifaktöriyel veya yeni bir tanımlama ile “ekogenetik” bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Bartold, 2006). Spesifik patojen mikroorganizmalar periodonsiyumun yıkımına yol açar. Hastalığın klinik bulguları; sıklıkla supragingival ve subgingival diştaşı oluşumu, plak birikimi, diş etinde oluşan renk, şekil, kıvam değişikliği, sondlamada kanama, periodontal cep oluşumu ve/veya diş eti çekilmesiyle birlikte gözlenen ataçman kaybı, dişlerde mobilite ve diş kaybı olarak tanımlanır. Hem horizontal hem vertikal kemik kaybı görülebilmektedir (Brown ve Loe, 2004; Fleming, 1999). Hastalığın histopatolojik bulguları ise birleşim epitelinin mine-sement sınırının apikaline doğru yer değiştirmesi, cep epitelinde yoğun polimorfonükleer lökosit birikimi, makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin iltihabi hücre topluluğunun artması olarak özetlenebilir (Fleming, 1999; Nagy ve Novak, 2012).

Periodontitis, gingivitis ile başlar, tedavi edilmediği veya kontrol altına alınmadığında hastalığın ilerlemesi sonucu ataşman kaybı ve alveol kemik yıkımları ile kendini gösterir (Fleming, 1999; Offenbacher, 1996; Williams, 1990). Genellikle yavaş ilerleyen bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen sistemik ve çevresel faktörler bu durumu değiştirebilir. Bazı bölgelerde uzun süre pasif kalırken bazı bölgelerde hızlı bir yıkım gösterebilir (Nagy ve Novak, 2012; Petersen ve Ogawa, 2005). Hastalık genellikle ağrısız seyrederek ancak klinik seyir doğrultusunda açığa çıkmış kök yüzeylerinin hassas olması nedeni ile ağrı olabilmektedir. Akut ağrılar apse varlığında özellikle periodontal apse gelişiminde ortaya çıkar (Nagy ve Novak, 2012).

Genel olarak klinik görünüm ve seyrine göre sınıflandırılır. Kronik periodontitis etkilenen diş sayısına bağlı olarak lokalize ve generalize olarak ikiye ayrılır. Etkilenmiş diş sayı oranı $< \%30$ ise lokalize, $> \%30$ ise generalizedir (Armitage, 2004). Ayrıca klinik ataçman miktarına bağlı olarak; klinik ataçman kaybı 1-3 mm arasında ise hafif, 3-5 mm arasında ise orta, 5 mm veya daha fazla ise şiddetli olarak sınıflandırılır (Nagy ve Novak, 2012).

2.2.1. Kronik Periodontitisin Etyolojisi

Kronik periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde çeşitli faktörlerin rolü vardır. Bu faktörler;

A. Mikrobiyal dental plak

B. Lokal faktörler

C. Sistemik faktörler

- Diabet
- Down Sendromu
- Fagositik hücrelerde defekt
- Hamilelik ve puperte
- Yaşlanma
- Beslenme
- Hormonlar
- Konağı zayıf düşüren hastalıklar
- Psikosomatik bozukluklar
- Kalıtsal faktörler

D. Konak doku cevabı

E. Anatomik şartlar

- Diş anatomisi
- Diş pozisyonu
- Gıda sıkışması
- Ağız solunumu
- Yumuşak doku ilişkileri

F. Restoratif ve prostodontik etkiler

G. Okluzal travma

H. Diğer faktörler

- Diyet
- Kalsifiye eklentiler

- Mevcut patolojik durum
- Plak kontrolünde hastanın başarısızlığı
- Sigara kullanımı

Periodontitisin oluşumunda etkili olan bu faktörlerin etkileri kişiden kişiye ve zamana göre çeşitlilik göstermektedir (Bjelland ve ark., 2002). Kronik periodontitiste primer etken mikrobiyal dental plaktır (Fleming, 1999; Bascones ve Figuro, 2004). Patojen mikroorganizmaların virulansı ve miktarı ile birlikte konağın cevabı periodontal yıkımın ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde etkilidir (Wolf ve ark., 2007).

Kronik periodontitis en sık görülen periodontal hastalıktır (Fleming, 1999). Ataşman ve alveolar kemik kayıpları yavaş yavaş gelişir ve genellikle dişler üzerindeki ekleni miktarıyla orantılıdır. Kronik periodontitiste ataşman ve alveolar kemik yıkım hızı sistemik ve çevresel faktörler tarafından etkilenir (Nagy ve Novak, 2012). Özellikle yaş, sigara kullanımı, sistemik hastalıklar, stres, genetik bunların başında gelmektedir (Kinane, 2001). Mikrobiyal dental plak direkt olarak, diğer etkenler konak savunmasını etkileyerek ataşman ve alveolar kemik kaybı miktarı ve hızında rol oynamaktadır. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinoycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros* ve *Treponemana denticola* periodontitiste en sık izole edilen patojen mikroorganizmalardır. *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*, 'kırmızı kompleksi' oluştururlar ve kronik periodontitiste önemli yer tutarlar (Socransky ve ark., 1998). Bu patojenlerin fimbria, kapsül lipopolisakkaritleri, peptidazları ve proteazları gibi kuvvetli virulans faktörleri bulunur ve doku yıkımına neden olur (Nelson ve ark., 2003). PMNL'lerin transepitelyal migrasyonunu engeller ve sitokin yıkımına yol açar (Madianos ve ark., 1997; Sandros ve ark., 2000). Lökotoksin, proteaz, kollojenaz salgırlar ve apoptozu indüklerler (Kato ve ark., 2000). Dental plaktaki mikroorganizmalar konak savunma mekanizmalarını indükleyerek periodontal dokularda iltihabi yanıtı başlatır.

2.2.2. Kronik Periodontitis İçin Risk Faktörleri

Periodontal hastalıklarda risk ve risk faktörlerini tanımlarken bazı kavramlar (risk indikatörleri, risk markırları, risk determinantları) ön plana çıkmaktadır.

Risk, belirli bir zaman aralığında belli bir hastalığa yakalanma ihtimalidir. Risk faktörü ise, belli bir süre içinde hastalık gelişme ihtimalini artıran çevresel, davranışsal veya biyolojik karakteristikler olarak tanımlanır. Risk faktörü olarak kabul edilen durumlar her zaman hastalık yapacak anlamına gelmez. Ancak hastalığın görülme olasılığını artırır. Periodontal hastalık için risk faktörleri; patojenik bakteriler, mikrobiyal eklentiler, sigara, diabet olarak sıralanabilir (Genco, 1996). Risk indikatörlerinin risk faktörlerinden farkı yapılan bilimsel çalışmalarla hastalıkla ilişkilerinin tanımlanmamış olmasıdır. Periodontal hastalık için diş hekimine gitmeme, osteoporöz, kardiyovasküler hastalıklar, AIDS risk indikatörlerindedir. Bir risk faktörü hastalığın gelişimindeki durumunu tahmin etmek için kullanılabilirse bu risk markırı olarak bilinir. Periodontal hastalıklarda sondalamada kanama, periodontal hastalık hikayesi örnek verilebilecek risk markırlarıdır. Risk determinantları ise bireyin hastalık geliştirme riskini değiştirmeyen faktörler olarak tanımlanır. Bunlardan en önemlisi genetik faktörlerdir. Ayrıca yaş, cinsiyet, psikososyal faktörler de periodontal hastalık için risk determinantlarındandır (Genco, 1996; Champagne ve ark., 2003).

Periodontal hastalığın patojen bakterilerle birlikte immün sistem ve lokal, sistemik ve çevresel faktörler de etkilidir. Lokal ve çevresel faktörler hastalığı modifiye edici rol oynamakta ve mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve çoğalmasını kolaylaştırarak, plak kontrolünü engellemekte ve periodontal dokuları mikrobiyal dental plağın yıkıcı etkisine yatkın hale getirmektedir. Periodontal hastalığın etkileyen faktörlerinin tanınmasıyla, risk faktörlerini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Beck, 1994). Genel olarak risk faktörü; epidemiyolojik bir kanıtı temel alan, kişisel davranış veya yaşam biçimi, çevresel bir etki veya kalıtsal bir özelliğin sağlık ile ilgili bir durumla ilişkisi olarak tanımlanabilir (Salvi ve ark., 1997). Bir risk faktörünün varlığı hastalığın ortaya çıkma ihtimalini arttırırken ortadan kaldırılırsa hastalığın ortaya çıkma ihtimali de azalır. Ancak özellikle periodontitis gibi multifaktöriyel etiyolojiye sahip durumlarda risk faktörünün

ortadan kaldırılması her zaman iyileşmeyi sağlamayabilir. Epidemiyolojik çalışmalar neticesinde periodontal hastalıkların risk faktörleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (Beck, 1994;Salvi ve ark., 1997):

- 1- Cinsiyet, sigara ve alkol gibi bireyin yaşam tarzı
- 2- Diabetes Mellitus
- 3- Obezite ve metabolik sendrom
- 4- Osteoporozis, kalsiyum diyeti ve vitamin D
- 5- Stres
- 6- Genetik faktörler

2.2.3. Periodontal Hastalık Patogenezi

Patogenez terimi genel olarak hastalığın ilerleyişini belirtir. Periodontal hastalığın patogenezi, doğal ve kazanılmış immün cevabı içeren oldukça karmaşık enflamatuvar bir süreçtir (Kinane, 2001). Periodontitisin oluşması ve ilerlemesi için hastalığa yol açan patojen mikroorganizmaların ortamda olması gerekir. Periodontal mikroorganizmaların patojenite gösterebilmeleri için en az üç özelliğinin olması gerekmektedir. Bu özellikler; mikroorganizmaların periodontal dokularda koloni oluşturabilmesi, konağın antibakteriyel savunma mekanizmalarını aşabilmesi ve direkt olarak doku yıkımına neden olabilecek maddeler salgılama yeteneği olarak tanımlanır (Fleming, 1999; Kinane, 2001).

Periodontal cep içinde 500'den fazla türde mikroorganizma tespit edilmiş olmasına rağmen bunların belli bir kısmı hastalıktan sorumlu patojen olarak tanımlanmıştır (Moore ve Moore, 1994). Periodontal hastalıkta tespit edilen patojen mikroorganizmalar gram negatif anaerobik basiller, bazı koklar ve büyük oranda anaerobik spiroketlerden oluşmaktadır (Kinane, 2001; Moore ve Moore, 1994). Bakteriyel dental plağın içeriği supra ve subgingival alanlarda farklılık göstermektedir. Hastalıklı subgingival bölgeden alınan plağın mikroskobik incelemesinde, yüksek düzeyde anaerobik (%90) gram negatif (%75) bakteri türlerine rastlanılmıştır (Moore ve Moore, 1994; Page ve Kornman, 1997). Günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda *Aggregatibacter*

actinomycetemcomitans, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenellacorrodens* ve spiroketler periodontitis ile doğrudan ilişkili bulunmuş ve bu yüzden temel periodontopatojenler olarak tanımlanmışlardır (Moore ve Moore, 1994). Başlangıç tedavisinin ardından oral hijyene ara verildiğinde protein ve glikoproteinlerden oluşan ince pelikül tabakası diş yüzeylerini kaplar. İlk olarak gram pozitif bakteriler bu tabaka üzerine tutunur ve kolonize olur. Birkaç gün içerisinde gram negatif türler gram pozitif bakterilere tutunup dental plağı oluşturur, dental plağın olgunlaşmasını takiben diş eti kenarında akut inflamasyon ve diş eti iltihabıyla karakterize olan gingivitis gelişir. Periodontitiste patojen mikroorganizmalar diş eti oluğuna ilerler ve subgingival plağı meydana getirmektedir. Diş yüzeyine sıkıca tutunan subgingival plak, bir biyofilm özelliği taşımaktadır ve konak savunma mekanizmalarına karşı direnç kazanmıştır (Page, 1998).

Mikrobiyal infeksiyonu ortadan kaldırmak ve periodontitis gelişimini önlemek için birçok mekanizma birlikte rol oynar. İlk mekanizma dişin hemen çevresindeki gingival epitel, sulkuler epitel ve birleşim epitel bariyerlerinin bütünlüğüdür. Bu yapılar, periodontal dokulara bakteri girişini engelleyerek bakteriyel ürünlere karşı bir koruyucu bariyer görevi üstlenir (Kinane, 2001; Offenbacher, 1996). Diğer bir mekanizma tükürük ve diş eti oluğu sıvısıdır. Bu sıvılar ağız boşluğunun, sulkus veya cebin düzenli olarak yıkanmasını sağlar. Bir diğer mekanizma da lokal immün yanıttır. Patojen mikroorganizmalar baskın hale gelmeye başladığında kompleman sistem devreye girer. Kompleman sistem, periodontopatojenleri kontrol etmede başarılı olamazsa periodontal infeksiyon bölgesine polimorfonükleer lökosit (PMNL) migrasyonu başlar. PMNL'ler, etken bakteri ve bakteri ürünlerini fagositoz, enzim salınımı yoluyla ortadan kaldırılabilselerse hastalık gingivitisle sınırlı kalır. Fakat bu mekanizmalar yeterli olmazsa, bakteri ve bakteri ürünleri konak dokulara penetre olur, doku yıkımı görülür ve bu yıkımın ilerlemesi ile hastalık periodontitise dönüşür. Bu durumda konak monosit-lenfosit cevabı, araşidonik asit metabolitleri ve sitokinler gibi iltihabi mediyatörlerin lokal salgılanmasını başlatır. Bu mediyatörlerin başlattığı iltihabi cevap, bir yandan konak dokunun bakterilere ve bakteri ürünlerine karşı savunmasını gerçekleştirirken, diğer yandan da periodonsiyumu oluşturan bağ dokusunun

ekstrasellüler matriksini etkileyerek periodontal cep oluşumu ve alveol kemik kaybı şeklinde ortaya çıkan sekonder doku yıkımına yol açar (Offenbacher, 1996).

Sağlıklı diş etinde, nötrofiller bağ dokusundaki kan damarlarından birleşim epiteline, takiben diş eti oluşuna doğru bir akış gösterir. Biyofilm üzerinde biriken nötrofiller plağın apikale ve laterale doğru genişlemesini önler. Sulkus veya cep duvarında biriken çok sayıda B hücresi ve plazma hücreleri bakterilere özgü spesifik antikorlar üreterek bakteri fagositozuna neden olur (Kinane, 2001; Kornman ve ark., 1997). Doku içinde bulunan nötrofil, antikor ve kompleman sistemi arasındaki denge periodontal patojenlerin neden olduğu yıkıcı etkilere karşı primer bir savunma yapar.

Subgingival plakta bulunan periodontal patojenlerin hastalık başlatmak veya ilerletmek için gerekli olan kritik seviyeye ulaşmalarıyla birlikte periodontal patojenlere karşı koyan koruyucu cevaplar zayıflamış olur. Konak ve mikroorganizmalar arasındaki mücadele, konak aleyhine sonuçlandığında mikroorganizmalar ve ürünleri önce epiteli daha sonra bağ dokusunu etkilemeye ve yumuşak doku içerisinde ilerlemeye başlarlar. Bu sırada epitel, savunma faktörlerinin damar dışına çıkması ve diş eti oluşu veya periodontal cebe göç etmesi için gerekli sinyalleri gönderir. Bu ilerleyişin devam etmesiyle, periodontal ligament, sement ve alveol kemiği gibi periodonsiyumun diğer elemanları da etkilenmeye başlar (Kinane, 2001; Listgarten, 1986; Offenbacher, 1996). Dental plak, birleşim epiteli boyunca difüzyon gösteren çok sayıda metabolit salgılar. Birleşim epitelinde salınan IL-1, PGE2, ve MMP gibi proinflamatuvar görev yapan aracı moleküller, birleşim epitelinin geçerek bağ dokusuna ulaşır. Bu yolla, diş etindeki damar yapısında bozulmalar meydana gelir, mikrobiyal plağın kemoatraktan sinyalleri ile damardan dokuya doğru lökosit göçü gerçekleşir (Abe ve ark., 1991). Böylece birleşim epiteline, lokal iltihabi yanıt gerçekleşir. İlk yanıt epitel altındaki venüllerin aktive olması, damar geçirgenliğinin artması, lökosit bağlayan moleküllerin sentezi ve salınımı olarak sıralanabilir (Waldrop ve ark., 1987). Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları, mikroorganizmaların çoğunlukla indirekt olarak doku yıkımına neden olduğu yönündedir. Mikroorganizmalar ve ürünleri konak savunma sistemlerini aktive ederek doku yıkımına neden olurlar. Konağın savunma mekanizması aynı zamanda doku yıkımında da etkilidir (Page ve Kornman, 1997). Mikroorganizmaların antijenleri, lipopolisakkaridler (LPS) ve diğer virulans faktörleri, konak yanıtını

uyararak, iltihabi sürecin başlamasına neden olurlar. Konak bu duruma karşı antikorlar ve polimorf nüveli lökositler (PML) ile yanıt verir. Hastalığın ilerlemesiyle ortama konak hücrelerinden sitokin, büyüme faktörleri, prostonoid ve matriks metalloproteinaz gibi faktörler salınır. İltihaba bağlı değişiklikler sonucunda kan damarları genişler ve geçirgenlikleri artar, lökositler için farklı tipte adezyon moleküllerini eksprese ederler. Bu kan damarlarından göç eden nötrofiller savunmada yer alan öncelikli hücrelerdir (Kornman, 1997; Mathur ve Michalowicz, 1997).

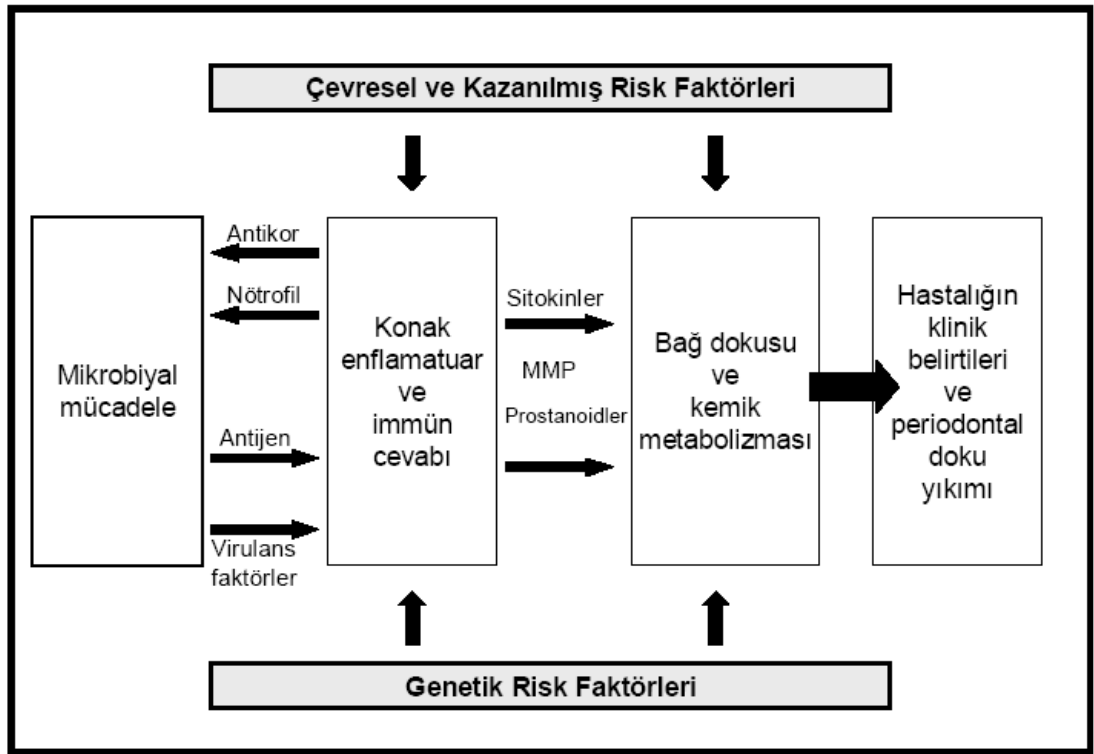
Akut iltihabi cevabın başlamasından hemen sonra T ve B lenfositler doku infiltratı içinde yoğunlaşmaya başlar. Antijen ve yoğun sitokin varlığında bu hücreler genişleyip çoğalarak CD4+ ve CD8+ T hücrelerini oluştururlar ve B hücreleri de antikor sentezleyen plazma hücrelerine dönüşür (Kornman, 1997). Makrofajlar, konak cevabını akut iltihabi durumdan kronik bir patolojiye dönüştürerek periodontal hastalığın ilerlemesinde anahtar rol oynar (Kornman, 1997; Mathur ve Michalowicz, 1997). Makrofajlar doku içinde lipopolisakkaritlerle (LPS) karşılaşarak aktif hücreler haline geldiklerinde bir grup sitokin ve yüzey reseptörü salgırlar. Bu ürünler patojeni direkt olarak hedef alan, antijene özgü immün cevabı başlatır ve iltihabi yanıtı şiddetlendirir (Kornman, 1997).

Mast hücreleri, yüzeylerinde mevcut olan kompleman reseptörlerinin uyarılmasıyla, histamin, heparin, eozinofil ve nötrofiller için kemotaktik faktör salgırlar. Lökositlerin transendotelyal göçünü başlatabilmek için, endotel hücrelerine sinyal verirler. Bakteriyel uyararla endotel aralıklarından dokuya geçen lökositler, bakterinin bulunduğu alana hareket ederek (kemotaksis) fagositoz olayına başlarlar. Hızlı ve akut oluşan iltihabi yanıtla problem çözülemezse, lenfosit ve makrofajların lokal dokulara göçüyle karakterize kronik iltihap safhası başlar (Lydyard ve Gross, 2006). Kronik periodontitis de, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kazanılmış bağışıklıkta T ve B hücreleri, dendritik hücreler, monosit / makrofajlar önemli rol oynar. B hücreleri hücre dışı antijenlerin kontrolünden sorumludurlar. B hücreleri kendisine antijen sunulmasına gerek kalmadan, B hücre reseptörleri ile doğrudan antijene bağlanır. Antijeni parçalayarak T hücrelerine sunarlar. Antijene maruz kalmadan önce immünglobulin M (IgM) salgırlar. Antijene maruziyetten sonra bazı B hücreler IgM salgılamak üzere plazma hücrelerine dönüşürler. Bazıları

ise T hücre varlığında ‘hafıza B hücrelere’ dönüşürler. Antijenle ikinci karşılaşmada hafıza B hücreleri de uygun antikor salgırlar. İmmüoglobulinlerin bilinen bir antijene bağlanmasıyla antikorlar oluşur (Lapinet ve ark., 2000; Liew, 2002; Lydyard ve Gross, 2006; Mathur ve Michalowicz, 1997). T hücreleri taşıdıkları ‘T hücre antijen reseptörleri’ ile antijen sunucu hücrelerin yüzeylerinde bulunan MHC sınıf I ve MHC sınıf II molekülleri sayesinde antijeni tanırlar. T hücreleri CD4 ve CD8 koreseptörlerini taşıyıp taşımadıklarına göre sınıflandırılırlar. CD4 koreseptörleri, antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri üzerinde bulunan MHC sınıf II moleküllerine bağlanırlar. Bunlar yardımcı T hücrelerdir (Th) (Liew, 2002). CD8 (+) T hücreler ise tüm hücrelerde mevcut olan MHC sınıf I moleküllerini tanırlar. Bunlar sitotoksik T hücrelerdir; bakteri, mantar, virüs gibi hücre içi antijenlerin kontrolünden sorumludurlar. T hücrelerinin aktivasyonu, bunların çoğalma ve farklılaşmalarına neden olur. IL-2 bu süreci destekler. CD4+ T hücreler çeşitli fenotipik altgruplar oluşturmak için farklılaşırlar. Th fenotipine dönüşen T hücreler, hem B hücreleri, hem de sitotoksik T hücreleri uyatabilen sitokinler salgırlar. Th, makrofajlar, dentrik hücreler, doğal öldürücü hücreler gibi ortamdaki diğer hücrelerden gelen uyarımlarla Th1 ve Th2 fenotiplerine farklılaşır. Yüksek IL-12, seviyesi Th1’e, düşük seviyeleri ise Th2’ye farklılaşmayı uyarır (Gemmell ve Seymour, 2004). IFN- γ da Th1 oluşumunu indükleyerek hücrenel bağışık yanıtı yol açarken, Th2 oluşumunu bloke eder. IL-4 ve IL-10 da Th2 oluşumunu uyararak daha çok humoral bağışık yanıtı destekler, Th1’i bloke eder (Liew, 2002; Gemmell ve Seymour, 2004). T yardımcı hücre alt grupları arasındaki dengenin periodontal hastalığın immün kontrolünde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu hücrelerden salgılanan sitokinlerin dengesi, cevabın yıkıma yönelik mi yoksa koruyucu bir cevap mı olacağını belirleyerek, periodontal dokularda oluşan yıkımı kontrol eder (Lapinet ve ark., 2000).

Periodontitiste görülen lokal iltihabi ve immün cevap oluşumunu özetleyecek olursak; periodontitise yatkın bireylerde, diş eti oluşunda bulunan biyofilm, diş ve birleşim epiteli arasındaki bağlantıyı bozar. Biyofilm içinde bulunan gram negatif mikroorganizmalardan salınan LPS diş etindeki mikrosirkülasyonu artırır. LPS’lerle aktive olan endotel hücrelerinden IL-1, IL-3 ve TNF- α gibi sitokinler salınır. Bu sitokinlerin salınımıyla beraber önce nötrofiller, takiben monositler ve lenfositler kan

damarlarından çıkarak iltihabi hücre infiltratını oluştururlar. Aktive olan hücrelerden salınan MMP enzimler grubu, kollajen ve bağ dokusu ekstrasellüler matriksinin yıkımına ve periodontal cep oluşumuna neden olurlar. Periodontal lezyon genişledikçe konak hücreleri olan fibroblast, epitel, endotel hücreleri de doku yıkımına neden olan sitokinleri ve enzimleri salgılamaya başlarlar. Aktive olan makrofajlar ve fibroblastlardan salınan PGE2, IL-1, IL-3, IL-6 ve TNF- α sitokinleri alveolar kemik yıkımına yol açar (Kinane, 2001).



Şekil 2.1. Periodontal Hastalığın patogenezinde rol alan faktörler

2.2.4. Periodontal Yıkım

Periodontal hastalıklarda yıkım, kısa süreli aktif ve uzun süreli stabil dönemlerden oluşan episodik bir döngüdür. Periodontal dokuların yıkımında bağlantı epiteli apikale göç eder, periodontal ligamentler fonksiyonunu kaybeder ve yıkılır ve tabii ki alveolar kemikte horizontal ve/veya vertikal yıkımlar olur. Bağlantı epitelinin apikale göçü olayında epitel altındaki bağ dokusunun yıkıma uğraması ile epitel, kök yüzeyindeki periodontal liflerin yıkımı sonucu oluşan boşluğa doğru hareket eder. Periodontal hastalık sırasında, kollajen fibrillerin ve fibroblastların hasar görmesi

sonucu periodontal ligamentte yıkım oluşmaktadır. Bu yıkımın miktarı, bakteriyel aktivite ve konak yanıtı arasındaki mücadele sonucu ortaya çıkan iltihabın yaygınlığına bağlıdır. Sement yüzeyine giren fibrillerin yıkımı sonucu sement dokuda rezorpsiyon olmaktadır (Armitage, 1995; Offenbacher, 1996). Kemik yıkımı, lokal faktörlerin etkisiyle tamamen osteoklastik aktivite tarafından düzenlenmektedir. Bakteriler, ürünleri ile rezorpsiyona neden olurken, konak kökenli mediatörlerin salınımını uyarak indirekt etki ile de yıkıma sebep olabilmektedirler (Sterett, 1986). Periodontal hastalık sırasında alveol kemiği yıkımına prostoglandinler, lökotrienler ve IL-1, IL-6, TNF, CSF ve IFN- γ gibi konak kaynaklı sitokinler sebep olmaktadır (Birkedal-Hansen, 1993). Özetle; mikrobiyal biyofilmin diş eti oluşunda bulunması diş ve birleşim epitelindeki bağlantıyı bozar. Gr-mikroorganizmalardan salınan LPS diş etindeki mikrosirkülasyonu artırır. LPS'lerle aktive olan endotel hücrelerinden IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinler salınır. Bu sitokinlerin salınımıyla beraber önce nötrofiller, takiben monositler ve lenfositler kan damarlarından çıkarak iltihabi hücre infiltratını oluştururlar. Aktive olan hücrelerden salınan MMP enzimler grubu, kollajen ve bağ dokusu ekstrasellüler matriksinin yıkımına ve periodontal cep oluşumuna neden olurlar. Periodontal lezyon genişledikçe fibroblast, epitel, endotel hücreleri de doku yıkımına neden olan sitokinleri ve enzimleri salgılamaya baslarlar. Aktive olan makrofajlar ve fibroblastlardan salınan PGE2, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α sitokinleri alveolar kemik yıkımına yol açar (Page, 1998).

2.2.5. Sitokinler

Sitokinler, hem doğal hem de kazanılmış bağışık yanıtta rol oynayan hücreler tarafından salgılanan, hücreler arasında sinyal alışverişini sağlayan, hücrelerin aktivitelerini modifiye edebilen çözülebilir, düşük moleküler ağırlıklı çözülmüş yapıdaki protein ya da glikoprotein yapıları maddelerdir. Hücrelerin çoğalma ve farklılaşması, iltihabi cevabın başlaması ve düzenlenmesi gibi birçok önemli görevleri vardır. Sitokinler, hedef hücrelerdeki özel yüzey reseptörlerine bağlanarak kısa bir süre için, geçici olarak üretilseler de, çok düşük konsantrasyonlarda bile etkilidirler. Sitokinlerin çoğu, farklı hücre tipleri üzerine etki eden anlamına gelen "pleiotropik"tir (Lydyard ve Gross, 2006). Farklı hücreler arasında sinyalizasyonu

sağladıkları gibi kendi salgılandıkları hücelere de etki ederler. Bağışıklık sistem hücrelerinden salgılanmalarının yanında, dokuda yer alan epitel, endotel hücreleri ve fibroblastlardan da salgılanırlar. Değişik türde hücelerden salınan sitokinler antijene spesifik değillerdir. Periodontal hastalık gibi kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde önemli rol oynarlar (Okada ve Murakami, 1998).

Sitokinler hücrel kaynaklarına göre adlandırılırlar; lenfositler tarafından üretilen sitokinlere lenfokin, monositler tarafından üretilenlere monokin, kemotaksiste etkili olanlara kemokin ve tek bir lökosit tarafından üretilip diğer lökositler üzerinde rol oynayan sitokinlere ise interlökin denilmektedir (Marshall ve Haskard, 2002; Okada ve Murakami, 1998). İnterlökinler, primer olarak lökositlerle, inflamatuvar süreçte yer alan epitel, endotel hücreleri ve fibroblastlar arasında iletişimi sağlayan düşük molekül ağırlıklı bir sitokin grubudur. Yirmiden fazla interlökin tanımlanmıştır (Kinane, 2001; Okada ve Murakami, 1998). Bunların bir kısmı proinflamatuvar yani inflamasyonu tetikleyici, bir kısmı da, antiinflamatuvar yani inflamasyonu baskılayıcı sitokinlerdir. Günümüzde sitokinlerin bazılarının çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanabildiğinin anlaşılması üzerine hücrel kaynağa göre sınıflandırma yönteminden vazgeçilmiştir (Okada ve Murakami, 1998). Sitokinlerin tanımlanması ve karakterize edilmesi çeşitli isimlendirme ve sınıflandırma sistemine göre yapılmıştır.

Tablo2.1 Sitokinlerin Sınıflandırılması (Takashiba ve ark., 2003)

Sitokinlerin Fonksiyonel Olarak Sınıflandırılması	
Kemotaktik	IL-8, MIP-1, MCP-1, RANTES
Proinflamatuvar	IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6
Antienflamatuvar	IL-1ra, IL-4, IL-10
Büyüme faktörleri	PDGF, EGF, FGF, IGF, VEGF
İmmünoregülatör	IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-7

Sitokinlerin hücrel etkileri; endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin

kemotaksisi, lökosit aktivasyonu, sitokin sentezini yeniden aktive etme ve endojen mediyatör salınımı gibi enflamasyonun temel olaylarını yönetmektir (Günes, 1999). Sistemik etkileri ise; ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konak reaksiyonudur. Hücreler arası etkileşimlerde mesaj iletici olarak görev yapan sitokinler, immün cevapta yer alan tüm hücre fonksiyonlarını etkileyip, hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadırlar. Diğer iltihabi hastalıklar gibi periodontal hastalıklarda da doku yıkımı ve enflamasyonun düzenlenmesinde önemli etkilere sahiptirler (Dinarello, 2000). Lokal olarak üretilen sitokinlerin, periodontitiste gözlenen bağ dokusu yıkımı ve kemik kaybindan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Ebersole ve Cappelli, 2000). Sonuç olarak sitokinler; lokal, sistemik ve iltihabi cevapları düzenler ve yara iyileşmesi, hematopoezis gibi birçok biyolojik olayda görev alırlar. Ayrıca iltihabi cevabın süresini ve şiddetini düzenleyerek enflamasyonda da önemli rol üstlenirler.

2.2.5.1. Tümör Nekrozis Faktör Alpha (TNF- α)

Tümör inhibisyonu yapan ve endotoksinlerin uygulanması sonrası nekroza yol açan bir sitokindir. TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki formu mevcuttur (Graves ve Cochran, 2003). TNF- α , enfeksiyonu durdurmaya yardım eden lokal enflamatuvar cevabın uyarandır ve bunun yanında zararlı sistemik etkilere de neden olabilir. TNF- α 'nın, hücrel apoptozis ve kemik yıkım metabolizması için önemli bir sinyal moleküldür (Rossomando ve ark., 1990). Makrofajlar ve monositler TNF kaynağı hücrelerdir. TNF'nin lokal hücrel etkileri; nötrofillerin endotel hücrelerine tutunmaları ve degranülasyonu, fagositoz aktivasyonu, ve interselüler adhezyon molekülü (ICAM-1) ekspresyonunda artış olarak sıralanabilir (Ebersole ve Cappelli, 2000). TNF- α , makrofajlardan IL-1 ve PGE2 sentezini indüklemesi sonucunda osteoklastları aktive edip, yeni kemik formasyonunu inhibe ederek, IL-1'e benzer şekilde kemik yıkımına yol açar. Kartilajda kollajen sentezini artırarak proteoglikan sentezini inhibe eder, yara iyileşmesi ya da kronik enflamasyonda indüklenen fibroziste görülen fibroblast proliferasyonunu artırır (Rossomando ve ark., 1990). Fibroblastlardan kollajenaz salınımını indükleyerek doku yıkımında rol oynar (Chaudhary ve ark., 1992). TNF'yi uyarabilen endojen ve ekzojen faktörler vardır. Birçok bakteri tipi ve bakteri LPS'i TNF- α üretimini indüklerken, IL-1 ve interferon- γ varlığında da TNF aktivitesinde artış görülür. TNF- α , kemik rezorpsiyonunda IL-1

ile sinerjik etki gösterir (Chaudhary ve ark., 1992; Rossomando ve ark., 1990). TNF- α periodontal hastalıklar için önemli bir markır olup erken enflamatuar aktivitenin indikatörü olarak yorumlanmıştır (Ebersole ve Cappelli, 2000; Rossomando ve ark., 1990).

2.2.5.2. Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand (RANKL)

Kemik kütlesi osteoblast ve osteoklastların birlikte çalışması ile belirlenir (Khosla, 2001; Stejskal ve ark., 2001; Tsuda ve ark., 1997). Normal ve patolojik durumlarda kemik yıkımının anahtar mediyatörü olan RANKL, TNF ligand ailesinin bir üyesidir. Lenf nodları, timus ve akciğerde daha fazla olmak üzere dalak ve kemik iliği gibi dokularda ve osteoblastlarda sentezlenir. RANKL, osteoblastik, stromal, aktive olmuş B ve T hücreleri tarafından üretilir (Stejskal ve ark., 2001). RANKL sentezi transkripsiyonel, translasyonel ve posttraslasyonel seviyelerde hormonlar (1,25-dihidroksi vitamin D3 gibi), büyüme faktörleri ve peptidler (TGF- β 1, fibroblast büyüme faktörü-2 ve PTH ilişkili protein gibi), sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-11 ve TNF α gibi) ve glukokortikoidler gibi pek çok faktör tarafından düzenlenir. RANKL; osteoklast formasyonu, füzyonu, aktivasyonu ve sürekliliği için temel faktördür, bu da kemik rezorpsiyonu ve kaybına sebep olur (Suda ve ark., 1999). RANKL'ın kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır. Osteoblastlar yanında T hücrelerinden de artmış miktarda RANKL salgılanması artrit ve diğer inflamatuvar hastalıklara bağlı kemik kaybında RANKL'ın rol oynayabileceğini düşündürmektedir. RANKL, osteoklastlar ve dentritik hücelere lokalize olmuş reseptörü olan RANK'ı ve sinyal zincirini aktive eder (Takayanagi, 2005). Etkileri bir tuzak reseptörü olan OPG ile engellenmektedir (Boyce ve ark., 2005).

2.2.5.3. Osteoprotegerin (OPG)

1997 yılında iki farklı araştırma grubu tarafından keşfedilen ve kemik yıkımını engelleyen OPG, başlangıçta 401 amino asit olarak sentezlenen bir polipeptiddir. 21 amino asitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 amino asitlik olgun protein oluşur. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanır. TNF reseptör ailesinin bir üyesi olan OPG, osteoblastlar ve kemik iliği hücreleri tarafından salgılanan bir

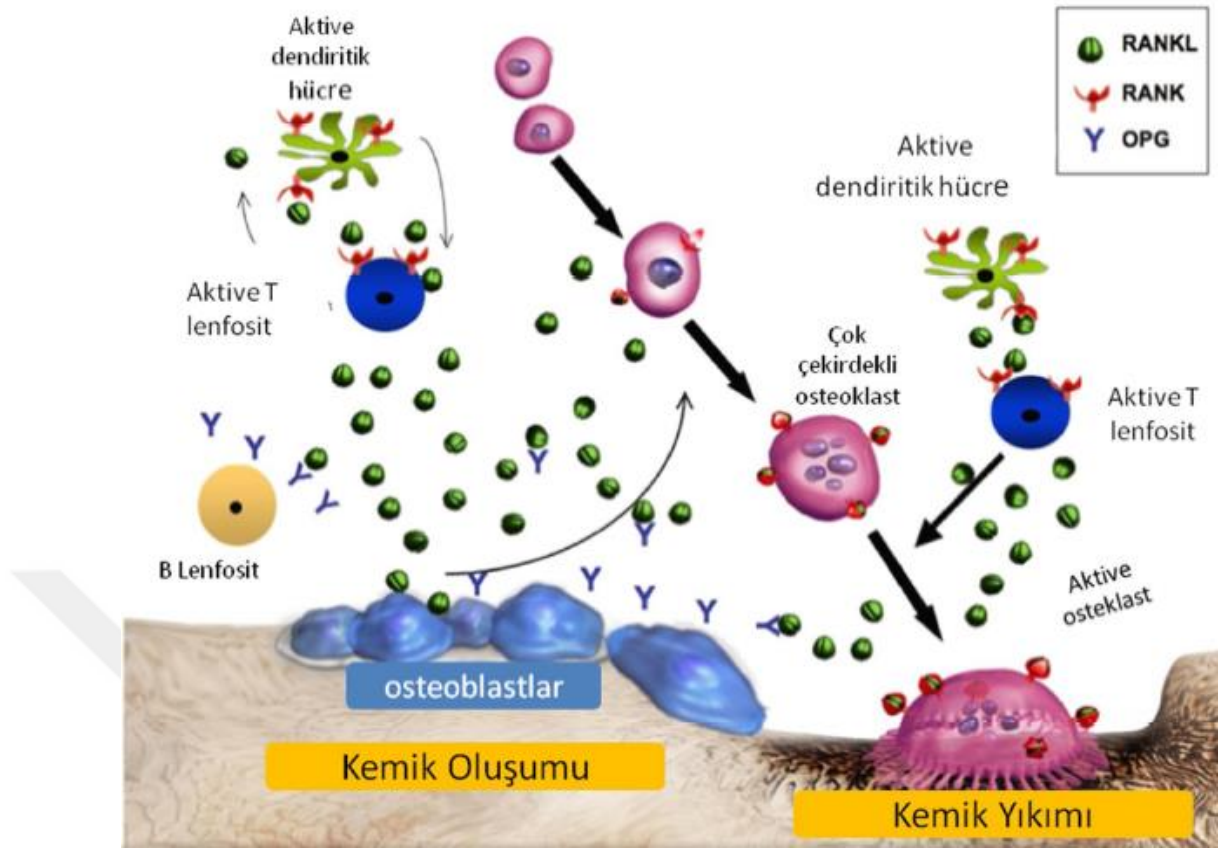
glikoprotein olup diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez (Stejskal ve ark., 2001; Tsuda ve ark., 1997).OPG yedi yapısal bölgeden oluşur. N-terminalinde TNF reseptör-2 ve CD40 ile yakından ilişkili olan ve diğer TNF reseptör ailesinin üyelerinin hücre dışındaki kısımlarının özelliklerine benzer özellik gösteren dört adet sisteinden zengin bölge vardır. OPG'nin 1. ve 4. bölgeleri osteoklastojenezi inhibe edici aktiviteye sahiptir. OPG, RANKL'a yüksek afinite ile bağlanabilen bir tuzak reseptörü olarak görev yapar. Çözünabilir bir moleküldür ve RANKL'ın RANK'a bağlanmasına engel olur. Böylece osteoklast diferansiyasyonu ve kemik rezorpsiyonunu engeller (Boyce ve Xing, 2007). Osteoprotegerinin kemik dokudaki etkilerinin haricinde, immünolojik yanıtın düzenlenmesinde de rolü vardır. OPG, dentritik hücreler ve T hücreleri arasındaki RANK-RANKL bağlantısında rol oynayarak, dentritik hücrelerin immünostimülatör kapasitelerinin ve T hücre proliferasyonunun artmasını sağlar (Stejskal ve ark., 2001). OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller. Sonuç olarak osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz (Kostenuik ve Shalhoub, 2001). OPG, etkili antikor yanıtın oluşmasında ve B hücrelerin olgunlaşmasında da önemli role sahiptir (Boyce ve Xing, 2007; Kostenuik ve Shalhoub, 2001). OPG sentezi lokal ya da sistemik olarak hormonlar, bakteriyel ve enflamatuar ürünler tarafından düzenlenir (Yun ve ark., 2001). Kemik iliği hücrelerinin sentezlediği OPG'nin yaşla azaldığı görülmüştür (Boyce ve Xing, 2007; Kostenuik ve Shalhoub, 2001; Yun ve ark., 2001). Tüm bu bilgiler ışığında kemik remodelasyonunun RANK-RANKL bağlantısı ve osteoprotegerin arasındaki denge tarafından kontrol edildiğini söylemek mümkündür.

2.2.5.4. İmmün Sistem ve Kemik İlişkisi

Kemik dokusu, ekstrasellüler matriks ve hücrelerden oluşan dinamik bir yapıdır. Kemik metabolizmasının düzeni, ömür boyu sürmekte olan, olgunlaşmış kemiğin yıkımı ve yeni kemik oluşumuyla karakterize bir dengeyle sağlanır (Theill ve ark., 2002). Bu dengenin değerlendirilmesinde immün sistem ve kemik metabolizması birlikte incelenmektedir.

Osteoklast oluşumunu ve aktivasyonunu düzenleyen mekanizmalar RANKL (receptor activator of nuclear factor κ - β ligand) / RANK (receptor activator of nuclear factor κ - β) sinyal sistemi ile daha anlaşılır bir hale gelmiştir (Boyce ve Xing, 2008). RANKL'ın hem osteoklast farklılaşmasına olan direkt etkisi hem de T hücreler gibi immün sistem hücrelerinden salınarak immünolojik fonksiyonlarının olması sebebiyle, RANKL/RANK ve antagonist reseptörü olan osteoprotegrin (OPG), immün sistem ile kemik metabolizması arasındaki yakın ilişkinin anahtar düzenleyicileri olarak düşünülmektedir. Genellikle RANKL ekspresyonu artınca, OPG salınımı azalır veya RANKL kadar artmaz, RANKL / OPG oranı osteoklastogenez yönüne doğru kayar (Boyce ve Xing, 2007; Boyce ve Xing, 2008; Khosla, 2001).

RANKL, RANK ile bağlandığında, osteoklast farklılaşmasına yol açan sinyal iletimini başlatır. Olgun osteoklastlarda da RANK yoluyla yine kemik yıkıcı aktiviteyi uyarır. Osteoblastlar tarafından salgılanan OPG ise, RANKL'a bağlandığında osteoklastogenez ve osteoklast aktivasyonları inhibe olmaktadır (Khosla, 2001). İltihabi kronik kemik hastalıklarında, bu üçlü sistemin dengesi önemli rol oynamaktadır. Vitamin D3, PGE2, paratiroid hormon ve IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, TNF- α gibi T lenfosit kaynaklı sitokinler RANKL ekspresyonunu arttırmaları (Theill ve ark., 2002). İltihabi kemik yıkımı olduğu durumlarda, aktive T lenfositlerin de fazlaca RANKL salgılamasıyla, kemik yıkımının şiddetlendiği düşünülmektedir (Nagasawa ve ark., 2007). Teng ve ark.(2000) A. actinomycetemcomitans ile enfekte agresif periodontitis hastalarından T lenfositleri izole etmişlerdir ve T lenfositlerin A. actinomycetemcomitans'a karşı RANKL eksprese ettiğini görmüşlerdir. A. actinomycetemcomitans ile oral olarak enfekte edilen sıçanlara, hastalardan alınan T lenfositlerin transferi ile şiddetli kemik yıkımı gözlenmiştir. Kemik yıkımının OPG ile baskılanabilmesi, transfer edilen T hücrelerden salınan RANKL'ın yıkımı uyarılabileceği görüşünü desteklemiştir (Teng ve ark., 2000).



Şekil 2.2.RANKL/RANK/OPG sistemi

2.2.5.5. Periodontal Hastalıklar ve RANKL/RANK/OPG

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitislerde, patojene karşı konağın verdiği karmaşık bir immün yanıt sonucu kollajen ve alveol kemiği yıkımı görülmektedir. Periodontitiste inflamatuvar yanıt ve kemik yıkımı görülmesi, patogenezele ilgili araştırmalarda osteoimmünolojinin yer almasına neden olmuştur. Periodontitiste, gingival dokularda lenfosit, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu görülür ve bu inflamatuvar hücreler osteoblastlar, periodontal ligament ve gingival fibroblastlarla ilişkilidirler. Makrofajlar ve T lenfositler, IL-1, IL-6, TNF- α , PGE2 gibi osteoblastlardan RANKL üretimini uyaran sitokinler salgıladığı gibi, T lenfositler direkt RANKL salgılayarak da osteoklast farklılaşmasını uyarabilir (Taubman ve Kawai, 2001). Periodontitisli dokularda RANKL mRNA ekspresyonu incelendiğinde, RANKL+ alanlar, RANKL- alanlara göre daha derin periodontal cebi olan bölgelerdir, yani kemik yıkımının daha fazla olduğu bölgelerdir (Nagasawa ve ark., 2007). Kawai ve ark. (2006) kronik periodontitisli ve sağlıklı dokulardan aldıkları örneklerde, RANKL ve OPG seviyelerini değerlendirdikleri araştırmada,

RANKL konsantrasyonu hastalıklı dokuda daha fazla bulunmuştur ve cep derinliği ile pozitif korelasyon saptanmıştır. RANKL ve OPG'nin periodontal ceplerde ve dokularda varlığının gösterilebilmesi kadar önemli olan bir konu da, varlıklarının periodontal klinik durumla ilişkili olup olmadığıdır. Periodontal patojenler de doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla osteoklastogenezi ve kemik yıkımını uyarabilir. Yapılan çalışmalar ışığında, RANKL-OPG'nin, patojenlerin neden olduğu ve bu patojenlere karşı oluşan konak kaynaklı immün yanıt sonucu kemik yıkımı ile sonuçlanan periodontal hastalıklarda da, önemli rolü olduğu görülmektedir. Bağışıklık sistemi ile kemik ilişkili sitokinlerin bağlantılarının aydınlatılması, periodontal hastalıkların altında yatan bu karmaşık mekanizmaların çözümlenmesine önemli katkı sağlayacaktır.

2.2.5.6. Kemik Turnover Markırları

Biyokimyasal markırlar; kemiğin yeniden şekillenmesindeki karmaşık sürece ışık tutarak, metabolik kemik hastalıklarının teşhis ve tedavisinde yönlendirici rollere sahiptir. Kemik markırları yapım ve yıkım markırları olmak üzere iki gruba ayrılır. Bazı markırlar ise her iki aktiviteyi göstermede kullanılır. Kemik yapım markırları osteoblastik hücreler tarafından üretilir ve prokollajen metabolizmasından köken alır. Yıkım markırları ise osteoklastların ya da kollajenin yıkım ürünleridir (Christenson, 1997). İdeal bir kemik markırının ise; kemik dokusuna özgün olması, analiz edilebilmesi için kesin ve açık bir laboratuvar metoda sahip olması gereklidir (Seino, 1994).

Kemik Yapım Markırları

1. Prokollajen Tip I

a) Prokollajen I-C Terminal (PICP)

b) Prokollajen I-N Terminal (PINP)

2. Total alkalen fosfataz

3. Kemik spesifik alkalen fosfataz (BALP)

4. Osteokalsin

5. Kemik sialoprotein

6. Osteonektin

Kemik Rezorpsiyonunu Gösteren Markırlar

1. Kollajen kaynaklı

- Hidroksiprolin
- Hidroksilizin-glikozidleri
- Pridinolin
- Deoksiipridinolin
- Tip I kollajen karboksiterminal crosslinked telopeptit (CTx)
- Tip I kollajen aminoterminal crosslinked telopeptit (NTx)
- Kollajen I alfa I helikoidal peptit

2. Non-kollajen proteinler

- Kemik sialoprotein
- Osteokalsin fragmanları

3. Osteoklast enzimleri

- Tartarat rezistan asit fosfataz
- Katepsin K
- RANK

2.2.5.7. Tip I Kollajenin Çapraz Bağlanmış Telopeptitleri

Organik kemik matriksinin %90'ından fazlası kemik içinde sentezlenen tip I kollajenden oluşur. Kemikte temel yapının düzenlenmiş anabolizması ve katabolizması vardır. Normal kemik metabolizması sırasında, olgun tip I kollajen parçalanır ve küçük fragmanları seruma geçip idrar ile atılır. Fizyolojik veya patolojik olarak artmış kemik rezorpsiyonunda tip I kollajende meydana gelen parçalanma kanda kollajen fragmanlarının seviyesinde orantılı bir artışa sebep olur (Garnero ve ark., 2002). Tip 1 kollajenin telopeptitleri kemik rezorpsiyon markırları içerisinde en çok çalışılan ve kullanılan markırlardan biridir. Kollajen molekülünün amino terminal ve karboksil terminal uçlarında, helikal olmayan, sırasıyla N-telopeptit (NTx) ve C-telopeptit(CTx) olarak adlandırılan bölgeler bulunur ve bu bölgelerin her biri, komşu molekülün helikal bölgesine piridinium çapraz bağları ile bağlanmaktadır. Rezorpsiyon aşamasında osteoklastların kemiği parçalamasıyla, tip I kollajenin N-telopeptitler ve C-telopeptitlerini de içeren farklı uzunluktaki fragmanlar, metabolize edilmek veya idrarla atılmak üzere ortama verilirler. CTx fragmanları kemik yıkımı sürecinde tip 1 kollajenin osteoklastlar tarafından yıkılması

sonucu dolaşıma salınır. Bu fragmanlar kemik için oldukça spesifiktir çünkü osteoklastlar deri gibi tip-1 kollajen içeren diğer dokularda aktif değildir (Christenson, 1997; Garnero ve ark., 2002).

2.3. Vitamin D

Vitaminler, organizmada üretilemeyip dışarıdan alınması gereken ve enzim reaksiyonlarında kofaktör olarak görev yapan moleküllerdir. Kolekalsiferol ise, güneş ışığı sayesinde deride 7-dehidrokolesterolden sentezlenmekte ve etkisini hücrelerdeki reseptörlerine bağlandıktan sonra m-RNA'yı arttırarak göstermektedir. Bu molekül D vitamini olarak bilinmesine karşın, aktif olarak organizmada sentez edilmesi, dokulara reseptör aracılığıyla etki göstermesi ve feedback etkisinin olması nedeniyle steroid yapıda hormona (Fraser, 1995) ve özellikle kolesterole benzemektedir (Fraser, 1995; Vieth, 1999). D vitamini terimi ergokalsiferolü (D2) ve kolekalsiferolü (D3) kapsar (Fraser, 1995; Lips, 2006; Vieth, 1999). Ergokalsiferol vitamini ve kolekalsiferol vitamini birbirlerinden yan zincir yapılarındaki farklılık nedeniyle ayrılırlar (Aurbach ve ark., 1992).

2.3.1. Vitamin D Kaynakları

Normalde bir hormon olan vitamin D'yi bireyler yiyeceklerden ve deride güneş ışığına maruz kalmakla 7-dehidrokolesterolden endojen sentezle sağlarlar (Need ve ark., 1993). Vücutta bulunan vitamin D'nin % 90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Özellikle takviye edilmedikçe yiyeceklerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Bu nedenle güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave vitamin D almaya gerek yoktur (Haddad, 1992). Diyet desteklerinde vitamin D, somon, uskumru, sardalya, ton balığı gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresinde zengindir (Thomas ve Demay, 2000).

2.3.2. Vitamin D'nin Emilimi, Taşınması ve Depolanması

D vitamininin %60-90'ı ince bağırsaktan emilir (Fraser, 1995; Vieth, 1999). Emilen D vitamini, lenfatik sisteme geçer (Fraser, 1995). Emildikten sonra sistemik dolaşıma geçen D vitamini, kanda bir α 2 glikoprotein olan ve transkalsiferin adı verilen taşıyıcı tarafından taşınır (Aurbach ve ark., 1992; (Heath ve Shaw, 2001). D

vitamini yağ dokusunda depolanmakta ve bu depo aylar ve hatta yıllar boyu dayanabilmektedir (Aurbach ve ark, 1992; Jones ve ark., 1998).

2.3.3. Kemik Üzerindeki Etkisi

Kalsitriolün kemikteki öncül hedef hücreleri osteoblastlar olup osteoblastların proliferasyonu, alkalen fosfataz (ALP) yapımı ve osteokalsin sentezinin stimülasyonu sağlar (Hollick, 2004). Osteoblastlarda kalsitriolün etkisiyle yapılan ALP'nin serum düzeyi, kemik yapımında artar. (Heath ve Shaw, 2001). D vitamini kalsitriol reseptör kompleksine bağlanarak osteoblastlardaki kalsitriol aktivasyonuna sebep olur ve bir kemik proteini olan ve mineralizasyonu başlatmada önemli rol oynayan osteokalsin sentezini indükler (Jones ve ark., 1998; Heath ve Shaw, 2001; Hollick, 2004; Morrison ve ark., 1994). Kalsitriol güçlü bir kemik rezorbe edici faktör olarak da bilinmektedir (Morrison ve ark., 1994). Osteoblastlar kalsitriol için reseptörlere sahipken osteoklastlar sahip değildir. Osteoblastlar PTH'a ve kalsitriole yanıt olarak prostaglandinler, transforming growth faktör B (TGF-B) ve interlökin1 (IL1) gibi osteoklast aktivitesini uyarıcı faktör açığa çıkarırlar (Heath ve Shaw, 2001; Morrison ve ark., 1994; Reichel ve ark., 1989). Kalsitriol ayrıca, intestinal Ca emilimini arttırarak iyonize Ca ve P'un kemik matrikste yeterli konsantrasyona ulaşmasını ve osteoidin düzgün kalsifikasyonunu sağlar (Aurbach ve ark., 1992; Heath ve Shaw, 2001).

2.3.4. İmmün Sistem Üzerindeki Etkisi

Vitamin D'nin hücre differansiyasyonu, proliferasyonu ve immün modülasyonunda önemli etkileri vardır. Kalsitriol, lenfositler üzerine direkt etki gösterir. Lenfositlerde kalsitriol reseptörleri aslında yoktur, fakat lenfositler aktive olduklarında reseptörlerin açığa çıkmasına sebep olunur. Kalsitriol ile karşılaşan makrofaj ve lenfositlerin MHC antijen ekspresyonları, IL-1 yapımları ve fagositik aktiviteleri artar. Kalsitriol ayrıca, IL-2 yapımının ve T hücrelerin proliferasyonun B lenfositlerinin immünglobulin sentezininin güçlü bir inhibitörüdür. D vitamin eksikliği olan bireylerde enfeksiyonun sıklıkla görülmesi bu etkilerinden dolayıdır (Aarskog ve Harrison, 1994). D vitamininin immün sistem üzerindeki rolünün gösterilmesi, otoimmün hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir (Aarskog ve Harrison, 1994; Jones ve ark., 1998).

Vitamin D monositleri aktive etmekte, hücre aracılı bağışıklığı regüle etmekte, lenfosit proliferasyonu ile Ig üretimi ve sitokin sentezini baskılamaktadır (Van Etten, 2005). Vitamin D reseptörlerinin immün hücrelerin çoğunda bulunmaktadır. Vitamin D immatür monositlerin, olgun makrofajlara dönüşmesini sağlamaktadır (Manolagas ve ark., 1990). Vitamin D eksikliğinde immün sistem etkilenmektedir. Vitamin D yetersizliğinin hücresele seviyede etkisi makrofaj hücreleri üzerinde görülmekte, makrofajlar fonksiyonlarını yerine getirememektedirler. Dolayısı ile kemotaksis, fagositoz, proinflatuvar sitokin üretimi yapılamamaktadır (Aarskog ve Harrison, 1994; Manolagas ve ark., 1990; Van Etten, 2005).

2.3.5. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi

Serum 25(OH)D3 düzeyi, vitamin D durumunu belirlemek için kullanılan standart yöntemdir (Hollick, 2005). Dolaşımda bulunan en önemli vitamin D metaboliti 25(OH)D3'dür, hem ciltte sentez edilen hem de diyetle alınan vitamin D düzeyini yansıtır (Hollick, 2006). Normal kemik sağlığı için dolaşımda bulunması gereken optimal 25(OH)D3 düzeyi, yeterli kalsiyum emilimini sağlayarak PTH düzeyini normal seviyelerde tutarak hiperparatiroidiye meydan vermeyen vitamin D düzeyi olarak tanımlanır (Heaney, 2004). Bu düzey çocuklarda ≥ 30 $\mu\text{g/l}$ 'nin (≥ 30 ng/ml) olarak belirlenmiştir. İdeal 25(OH)D3 düzeyi 50 $\mu\text{g/l}$ civarındadır ve 30 $\mu\text{g/l}$ 'nin üzerindeki düzeyler vitamin D için "yeterli düzey" olarak kabul edilir (Misra ve ark., 2008). Vitamin D yetersizliği, klinik bulguya neden olmayan ancak PTH düzeylerinde yüksekliğe yol açan, uzun süre devam ettiğinde kemik dokusunda kayıplara neden olan vitamin D düzeyleri olarak tanımlanır (Heaney, 2004; Hollick, 2005; Hollick, 2006). Genellikle serum 25(OH)D3 düzeyleri 15 ile 30 $\mu\text{g/l}$ arasındadır (Heaney, 2004). Bununla birlikte vitamin D yetersizliği için farklı kaynaklarda 25(OH)D3'nin 10 $\mu\text{g/l}$ ile 30 $\mu\text{g/l}$ veya 20 $\mu\text{g/l}$ ile 30 $\mu\text{g/l}$ arasında olması da vitamin D yetersizliği olarak kabul edilmektedir (Lips, 2007).

2.3.6. D vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği için risk faktörleri; coğrafî bölge, prematür ve dismatür doğum, pigmentli cilt, güneş koruyucu kullanılmaması, yetersiz güneş ışığına maruziyet, obezite, kötü beslenme, medikal ilaç kullanımı, malabsorbsiyon durumları ve cilt

yaşıdır (yaşlanmış cilt genç cilde göre daha düşük D vitamini üretir) (Hollick, 2004). Günlük D vitamini alımının ne olması gerektiği konusunda görüş farklılıkları vardır. Bunun sebebi güneş ışınlarına maruz kalmakla vücutta vitamin D sentezinin mümkün olmasıdır. Güneş ışığından yeterince yararlanamayan bireylerde D vitamini ile güçlendirilmemiş diyet, D vitamin yetersizliğinin gelişimini önleyememektedir (Hollick, 2005).

Tablo 2.2. Vitamin D eksikliği

Deride sentezin azalması	Koyu tenli kişiler Deri grefti uygulananlar 70 yaşın üstündeki kişiler Güneşe maruz kalma
Biyoyararlanımın azalması	Obezite Malabsorbsiyon Yağ malabsorbsiyonu Kistik fibrozis Çölyak hastalığı Whipple hastalığı Crohn hastalığı
Katabolizmayı arttıran ilaçlar	Antikonvulzan ilaçlar Glukokortkoidler
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D atılımının artması	Nefrotik sendrom
1,25(OH)2D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği Hiperfosfatemi
Genetik hastalıklar	Vitamin D bağımlı Rikets Tip 1-2-3 Otozomal Dominant Hipofosfatemik Rikets X linked hipofosfatemik rikets
Tümör nedenli osteomalazi	Tümörün fibroblast growth faktör 23 salgılaması
Granulomatoz hastalıklar	Sarkoidoz Tuberkuloz

	Bazı lenfomalar Makrofajlarda 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin artması
--	--

2.3.7. Periodontal Hastalıklar ve Vitamin D

Periodontal hastalıklarda vitamin D ve kalsiyum desteğinin yararı ile ilgili araştırmalarda birbirleri ile olan ilişki gösterilerek bu ilişkinin artmış mineral yoğunluğu ve azalmış alveolar kemik rezorbsiyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir (Nishida ve ark., 2000; Dietrich ve ark., 2004). Günlük 800-1000 IU'den yüksek vitamin D desteği ile periodontal hastalıkların şiddetinin azaltılabileceği gösterilmiştir (Garcia ve ark., 2011). Vitamin D'nin kemik ve kalsiyum metabolizmasındaki rolü dışında antiinflamatuvar etkisi ve bunu da monosit ve makrofajlardan salınan sitokinlerin ekspresyonunu inhibe etme ile sağlamasından dolayı, periopatojenler üzerine antibiyotik etki ve inflamatuvar medyatörleri inhibe etmesi ile periodontal yıkımı nleyebilmede rolü büyüktür (Cochran, 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Araştırmamıza Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına başvuran, kronik periodontitisli ve farklı sebeplerle fakültemize müracaat eden periodontal ve sistemik yönden sağlıklı bireyler dahil edildi. Araştırmamız çalışma protokolü gereği 2 ayrı grupta ele alındı.

Grup I: Fakültemize farklı sebepler (diş ağrısı, gömük diş, kontrol gibi) ile başvurmuş, sistemik ve periodontal yönden sağlıklı, yaşları 25-30 arasında olan 30 bireyden oluşturuldu.

Grup II: Klinik ve radyolojik muayeneler sonucu kliniğimizde kronik periodontitis teşhisi konmuş, yaşları 25-50 arasında olan 30 bireyden oluşturuldu.

Araştırmamıza dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilerek onayları alındı. (Ek 1 ve 2 onay formları) Çalışmamız Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Protokol No: 2015/3).

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin seçiminde belli kriterlere dikkat edildi:

1. Kooperasyonunun iyi olması
2. Herhangi bir sistemik rahatsızlığının bulunmaması
3. Son altı ay içinde periodontal tedavi görmemiş olması
4. Periodontal cerrahi geçirmemiş olmaları
5. İmmün sistemi veya iltihabi yanıtı etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmamış olması
6. 3. molar dişler hariç minimum 20 adet dişinin bulunması
7. Sigara kullanılmaması
8. Hamilelik-emzirme ve menapoz döneminde bulunmamaları
9. Son 15 gün içerisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanmamış olmaları
10. Radyoterapi, kemoterapi almamış olmaları
11. Ortodontik tedavi görmüyor olmaları
12. Periodontal yıkıma yol açabilecek herhangi bir parafoksiyonel alışkanlığa sahip olmamaları kriterlerine dikkat edilmiştir.

3.2. Klinik Çalışma

Tüm gruplarda periodontal durumu belirlemek için Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) aracılığı ile Silness ve Løe'nin plak indeksi (Pİ) ve Løe ve Silness'in gingival indeksi (Gİ) değerlendirildi. Ayrıca klinik ataşman seviyesi (KAS) ve sondalama derinlikleri (SD) ölçülerek kaydedildi. Klinik ölçümler, bütün dişlerin mezial, distal, meziolingual (palatinal), distolingual, meziobukkal (labial) ve distobukkal yüzlerinde olmak üzere 6 bölgede gerçekleştirildi. Bu altı değerın ortalaması alınarak her bir dişin ortalaması; daha sonra bu değerlerin ortalaması alınarak da bireyin Pİ, Gİ, SD, KAS ortalamaları elde edildi (Ek 3, anamnez ve indeks formu)

Plak İndeksi(Silness ve Løe 1964):

0: Diş eti bölgesinde bakteri plağı yok.

1: Çıplak gözle fark edilemeyen, ancak sond ucunun gingival sulkusta gezdirilmesiyle açığa çıkarılan plak varlığı.

2: Gözle görülür tarzda diş eti kenarında ve diş yüzeyinde orta dereceli plak varlığı.

3: Diş etinde ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintilerin mevcudiyeti.

Gingival İndeks Skorları(Løe ve Silness 1963):

0: Sağlıklı diş eti

1:Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödemle karakterize diş eti, sondalamada kanama yok.

2:Orta dereceli iltihap, diş eti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondalamada kanama vardır.

3: Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem vardır. Ülserasyonlar ve spontan kanamaya meyil mevcuttur.

Sondalanabilir Cep Derinliği

Sondalanabilir cep derinliği, dişlerin belirtilen altı bölgesinden dişin köşe çizgisi rehber alınarak, periodontal sonda dişin uzun eksenine

paralel olacak şekilde yerleştirilerek serbest diş eti kenarından cep tabanına kadar olan mesafenin milimetre cinsinden ölçülmesi ile elde edilmiştir. Tam sayı olmayan değerler en yakın tamsayıya yuvarlanarak kaydedilmiştir.

Klinik Ataşman Düzeyi

Diş eti çekilmesi olan bölgelerde klinik ataşman düzeyi, sondalanabilir cep derinliği ile serbest diş eti kenarı konum değişikliğinin toplamı olarak hesaplanmıştır. Çekilme olmayan bölgelerde ise sondalanabilir cep derinliğinden mine-sement sınırı ile serbest diş eti kenarı arasındaki mesafe çıkarılarak hesaplama yapılmıştır.

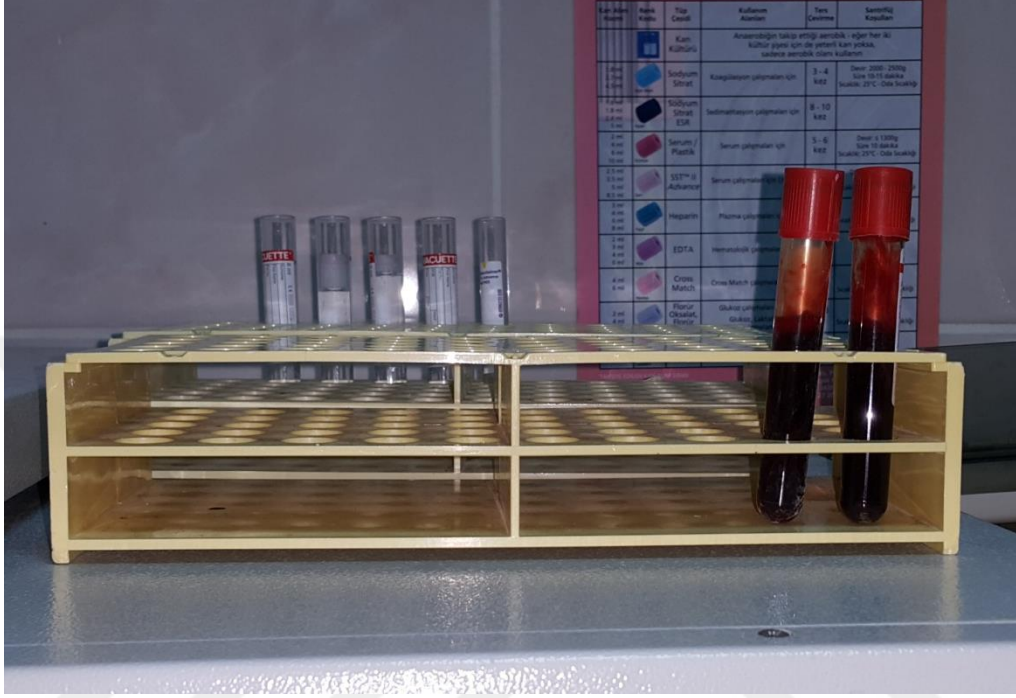
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Tüm gruplardan, klinik ölçümlerin yapıldığı seansta açlık kan örnekleri kliniğimizin deneyimli hemşiresi tarafından alınmıştır. Her hasta, alınan kan örneklerinin kullanılma nedeni hakkında bilgilendirilmiştir. Kan örnekleri, pıhtılaşmayı önleyici herhangi bir ajan içermeyen cam tüpler içerisinde muhafaza edilerek yarım saat boyunca bekletilmiş, böylece santrifüj işleminden sonra tüp içerisindeki kan örneğinde pıhtı oluşmamasına dikkat edilmiştir.



Şekil 3.1. Kan alımı

Bu işlem; sitokin analizi için gerekli olan serum örneklerinin meydana getirilmesi sırasında ortamdaki mikro-pıhtı varlığının, sağlıklı veriler elde edilmesini engellemesinden kaçınmak için yapılmıştır.

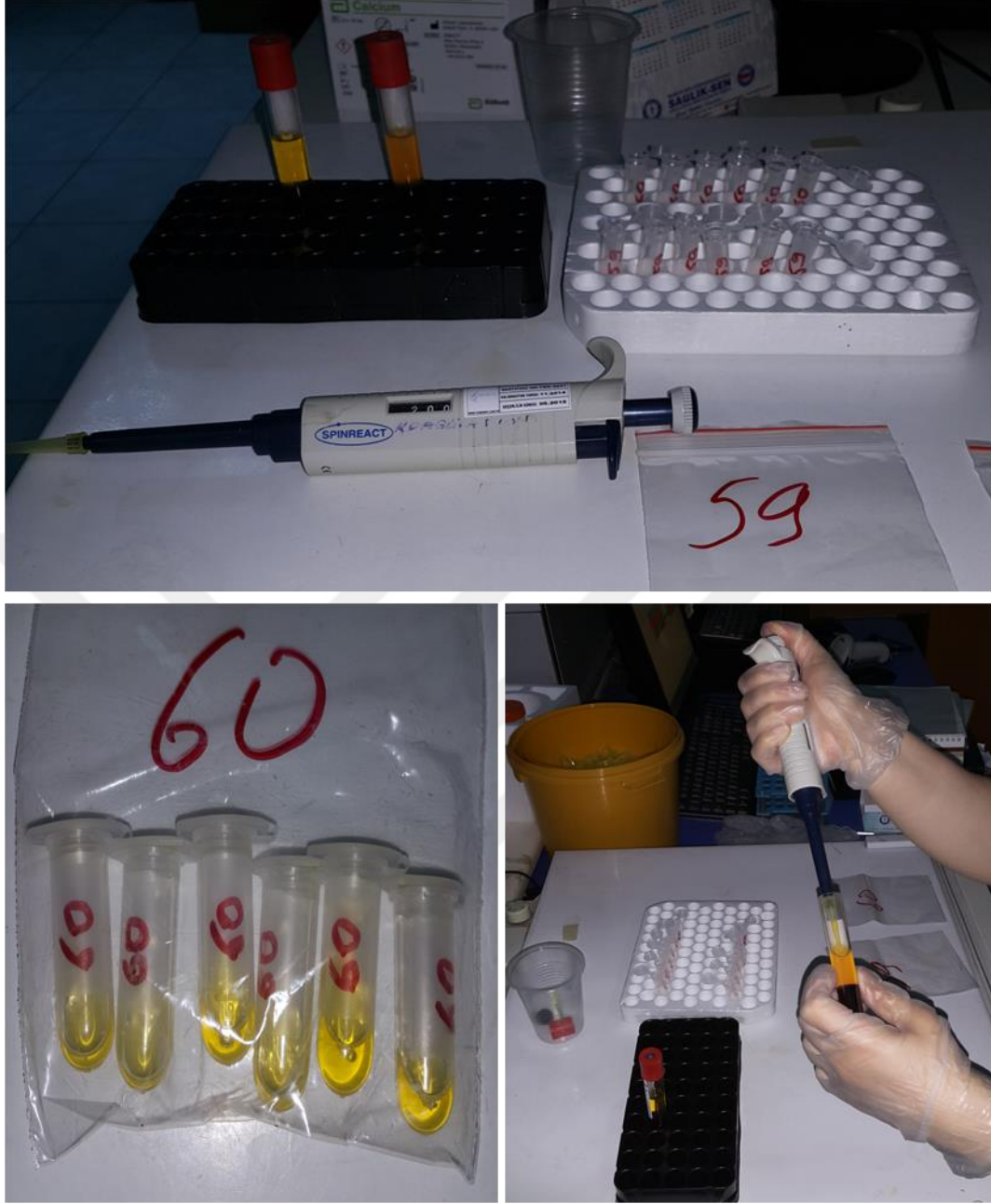


Şekil 3.2. Kan örneklerin toplanması

Yarım saat dinlendirilen örnekler 4000 devir/dk/ hızda 10 dk süre ile santrifüj edildi ve eppendorf tüplerine bölünerek çalışma gününe kadar -80 °C dondurucuda bekletildi. Laboratuar çalışmalarının tümü Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.



Şekil 3.3. Santrifüj işlemi



Şekil 3.4. Biyokimyasal analizler için örneklerin hazırlanması

Serum TNF- α (LOT: 117309000) , CTx (LOT: AK0015NOV30022), RANKL (LOT: E15-062), OPG (LOT: 100988000) ve 25-OH vitamin D (LOT: K 2108-150615) konsantrasyonlarının belirlenmesi için katı faz sandviç ELISA yöntemi (Biotek ELx800 ELISA okuyucu, Biotek ELx50 ELISA yıkayıcı) ile Human TNF-alpha (eBioscience), Human CTx-1 (Elabscience), Human sRANKL total (Biovendor), Human Osteoprotegerin (eBioscience) ve 25(OH)-vitamin D direct

(Immundiagnostik) kitleri kullanılarak üretici firmaların talimatları doğrultusunda ölçüldü.



Biotech ELx50 ELISA Yıkayıcı

Biotech ELx800 ELISA Okuyucu

Şekil 3.5. Biyokimyasal analizler için ELISA test cihazları



Şekil 3.6. Biyokimyasal analizler için kullanılan kit örnekleri

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Grup ortalamalarına doğrudan yansımaları sağlamak ve örnek aldığımız bölgede biyokimyasal parametrelerle klinik verileri değerlendirebilmek amacıyla, çalışmamızda her ölçüm bölgesi istatistiksel değerlendirme için ayrı bir birim kabul

edilmiştir. Elde edilen veriler, Windows'un Statistical Package for Social Sciences (SPSS11.5 versiyonu) programına yüklenmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, periodontal parametreler ve serum değerlerinin incelenmesinde ANOVA testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza yaşları 25 ile 50 arasında değişen (ortalama $31,7 \pm 4,1$) 25'si erkek 35'i kadın olmak üzere toplam 60 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre yaş, diş fırçalama ortalamaları, cinsiyet ve eğitim durumuna göre dağılımları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Demografik değişkenler değerlendirildiğinde gruplar arasında diş sayısı bakımından istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Diş fırçalama ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özelliklerine göre dağılımı

	Grup I	Grup II	
	(n: 30)	(n:30)	p
Cinsiyet (n)			
<i>Kadın</i>	19	16	
<i>Erkek</i>	11	14	
Yaş			
	27,7 \pm 2,6	36,0 \pm 5,7	<0,001
Eğitim Durumu (n)			
<i>İlkokul</i>	0	3	
<i>Lise</i>	1	20	
<i>Üniversite</i>	20	6	
<i>Mastır</i>	9	1	
Fırçalama (sayı/gün)			
	1,63 \pm 0,55	0,25 \pm 0,25	<0,001
Diş Sayısı			
	26,16 \pm 2,01	24,05 \pm 2,11	0,09

Grup 1: Kontrol grubu hastalar

Grup 2: Kronik periodontitisli hastalar

Elde edilen bulgular klinik ve laboratuvar bulguları olmak üzere sınıflandırıldı ve değerlendirildi.

4.2. Klinik ve Labaratuvar Bulguları

Çalışmamıza dahil edilen 2 gruba ait bireylerden elde edilen plak indeksi, gingival indeks, klinik ataçman seviyesi ve cep derinliği ölçümleri Tablo 4.2’de gösterildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu kronik periodontitisli grubun, sağlıklı gruba göre plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği ve ataçman kaybı değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Klinik ataçman seviyeleri açısından da cep derinliği bulgularına paralel bulgular bulunmuştur.

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal bulgularının değerlendirmesi

	Grup I (n: 30)	Grup II (n:30)	p
Pİ	0,65±0,30	1,93±0,37	<0,001
Gİ	0,50±0,25	1,83±0,35	<0,001
CD	1,98±0,23	3,85±0,73	<0,001
KAS	1,99±0,22	4,23±0,78	<0,001

Grup 1: Kontrol grubu hastalar

Grup 2: Kronik periodontitisli hastalar

Pİ: Plak indeksi; Gİ: Gingival indeks; CD: Cep derinliği; KAS: Klinik ataçman seviyesi

Klinik ölçümlerin ağız ortalamalarının birbirlerine göre değerlendirilmesi Tablo 4.3’de verilmiştir. Tüm bireylerin klinik periodontal değerlendirme bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0.01$).

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal bulgularının birbirleri ile olan ilişkileri

	Gİ	CD	KAS
Pİ	0,925**	0,853**	0,859**
Gİ		0,858**	0,868**
CD			0,981**

Pİ: Plak indeksi; Gİ: Gingival indeksi; CD: Cep derinliği; KAS: Klinik ataçman seviyesi
**: %1 seviyesinde korelasyon anlamlı

Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylerden elde edilen plak indeksi, gingival indeks, klinik ataçman seviyesi ve cep derinliği ölçümleri ve fırçalama alışkanlıklarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.4’de gösterildi. Cinsiyet bakımından kadın ve erkek bireyler arasında istatistiksel anlamda farklılıklar bulunmadı ($p > 0.05$). İstatistiksel açıdan herhangi bir fark tespit edilmemesine rağmen ($p > 0.05$) fırçalama alışkanlığının kadınlarda, cep derinliği ve klinik ataçman değerlerinin erkeklerde daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen bireylerin fırçalama alışkanlıklarının ve periodontal bulgularının cinsiyete göre değerlendirilmesi

	CİNSİYET		p
	Kadın (n:35)	Erkek (n:25)	
Fırçalama	1,04±0,92	0,84±0,62	0,089
Pİ	1,27±0,81	1,33±0,58	0,621
Gİ	1,18±0,79	1,14±0,64	0,776
CD	2,76±1,09	3,13±1,05	0,074
KAS	2,96±1,28	3,40±1,29	0,082

Pİ: Plak indeksi; Gİ: Gingival indeksi; CD: Cep derinliği; KAS: Klinik ataçman seviyesi

Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylerden elde edilen plak indeksi, gingival indeks, klinik ataçman seviyesi ve cep derinliği ölçümleri ve fırçalama alışkanlıklarının eğitim durumuna göre dağılımı Tablo 4.5’de gösterildi. Eğitim durumuna göre bireyler arasında istatistiksel anlamda anlamlı düzeyde farklılıklar elde edilmiştir ($p < 0.001$). Klinik değerlendirmelerin ortalama değerleri arasındaki bu farklılığın eğitim durumu bakımından üniversite ve mastır eğitimi grubundan kaynaklandığı, ilkokul ve lise eğitimi gruplarının ise birbirleri ile benzer olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen bireylerin fırçalama alışkanlıklarının ve periodontal bulgularının eğitim durumuna göre değerlendirilmesi

	EĞİTİM DURUMU				KW	p
	İlkokul	Lise	Üniversite	Mastır		
Fırçalama	0,2±0,3a	0,3±0,3a	1,3±0,7b	1,7±0,8c	65,8	<0,001
Pİ	2,1±0,2a	1,9±0,4a	1,0±0,5b	0,6±0,6c	61,5	<0,001
Gİ	2,1±1,8a	1,8±0,5a	0,8±0,6b	0,5±0,4c	64,9	<0,001
CD	4,2±0,9a	3,7±0,8a	2,5±0,9b	1,9±0,5c	56,7	<0,001
KAS	4,8±1,2a	4,2±0,8a	2,7±1,2b	2,0±0,7c	52,5	<0,001

Pİ: Plak indeksi; Gİ: Gingival indeksi; CD: Cep derinliği; KAS: Klinik ataçman seviyesi

KW: Kruskal Wallis değeri

a,b,c harfleri aynı satır içerisindeki farklılıkları göstermektedir ($p < 0,05$)

Kronik periodontitisli ve sağlıklı grubun kan serum TNF- α , OPG, CTx, RANKL, Vit-D düzeyleri ve karşılaştırmaları Tablo 4.6’da verilmiştir. Kronik periodontitisli grubun TNF- α , OPG, CTx düzeyleri, sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Kronik periodontitisli grubun Vit-D düzeyleri ise sağlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Kronik periodontitisli grubun ve sağlıklı grubun RANKL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilen bireylerin kan serum bulgularının değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	p
	(n: 30)	(n:30)	
TNF-α (pg/ml)	3,48 \pm 1,80	4,52 \pm 2,68	0,013
OPG (pg/ml)	95,46 \pm 39,35	130,68 \pm 74,41	0,025
CTx (ng/ml)	0,16 \pm 0,04	0,18 \pm 0,07	0,014
RANKL (pmol/L)	446,88 \pm 502,18	432,64 \pm 426,90	0,872
Vit-D (nmol/L)	57,34 \pm 12,61	71,13 \pm 13,73	<0,001

Grup 1: Kontrol grubu hastalar

Grup 2: Kronik periodontitisli hastalar

Tüm bireylerin kan serum TNF- α , OPG, CTx, RANKL, Vit-D düzeyleri ortalamalarının birbirlerine göre değerlendirilmesi Tablo 4.7’de verilmiştir. Bireylerin TNF- α ile CTx ($r=0,178$; $p=0,017$), OPG ile Vit-D ($r=0,215$; $p=0,003$) ve CTx ile Vit-D ($r=0,229$; $p=0,003$) bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Bireylerin OPG ile CTx ve RANKL bulguları arasında negatif yönde bir ilişki bulunmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.7. Çalışmaya dahil edilen bireylerin kan serum bulgularının birbirleri ile olan ilişkileri

	OPG	CTx	RANKL	Vit-D
TNF-α	0,140	0,178*	0,147	0,107
OPG		-0,050	-0,72	0,215*
CTx			-0,053	0,229*
RANKL				0,087

*: % 5’lik önem seviyesinde anlamlı

Tüm bireylerin kan serum TNF- α , OPG, CTx, RANKL, Vit-D düzeyleri ortalamalarının plak indeksi, gingival indeks, klinik ataçman seviyesi ve cep derinliği ölçümlerine göre ilişkisinin değerlendirilmesi Tablo 4.8’de verilmiştir. Bireylerin TNF- α ile Pİ ve Gİ, CTx ile Pİ ve Gİ, Vit-D ile Pİ, Gİ, CD ve KAS bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$).

Tablo 4.8. Çalışmaya dahil edilen bireylerin kan serum bulgularının periodontal durum ile olan ilişkileri

	PERİODONTAL BULGULAR			
	Pİ	Gİ	CD	KAS
TNF-α	0,185*	0,191*	0,104	0,090
OPG	0,162	0,058	0,094	0,070
CTx	0,198*	0,226*	0,066	0,095
RANKL	-0,086	-0,015	-0,072	-0,074
Vit-D	0,354**	0,361**	0,412**	0,405**

Pİ: Plak indeksi; Gİ: Gingival indeks; CD: Cep derinliği; KAS: Klinik ataçman seviyesi

*:%5 seviyesinde korelasyon anlamlı

**:%1 seviyesinde korelasyon anlamlı

Kronik periodontitisli bireylerin kan serum TNF- α , OPG, CTx, RANKL, Vit-D düzeyleri ortalamalarının birbirlerine göre değerlendirilmesi Tablo 4.9’da verilmiştir. Kronik periodontitisli bireylerin OPG ile Vit-D bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Kronik periodontitisli bireylerin OPG ile CTx ve RANKL bulguları arasında negatif yönde bir ilişki bulunmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. Kronik periodontitisli bireylerin kan serum bulgularının birbirleri ile olan ilişkileri

	OPG	CTx	RANKL	Vit-D
TNF-α	0,103	0,031	0,035	0,025
OPG		-0,120	-0,128	0,262*
CTx			0,082	0,132
RANKL				0,018

*:%5 seviyesinde korelasyon anlamlı

Kronik periodontitisli bireylerin kan serum bulgularının vitamin D düzeyine göre dağılımının karşılaştırmaları Tablo 4.10'da verilmiştir. Kronik periodontitisli grubun yeterli vitamin D seviyesine sahip bireylerinin (>75nmol/l) Vit-D, OPG ortalama değerleri, yetersiz bireylerden (<75nmol/l) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, TNF- α , CTx ve RANKL değerleri ise daha düşük bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 4.10. Kronik periodontitisli bireylerin kan serum bulgularının vitamin D düzeyine göre dağılımının değerlendirilmesi

	VİTAMİN D DÜZEYİ		p
	Yetersiz (<75nmol/l) (n:19)	Yeterli (>75nmol/l) (n:11)	
Vit-D	57,36 \pm 4,91	85,53 \pm 7,80	<0,001
TNF-α	4,93 \pm 2,84	2,58 \pm 0,92	<0,001
OPG	100,79 \pm 21,68	186,12 \pm 81,41	<0,001
CTx	0,20 \pm 0,09	0,14 \pm 0,01	<0,001
RANKL	445,54 \pm 498,94	260,06 \pm 54,61	<0,001

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalık, bakteri plağı, konak, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileriyle oluşan multifaktoriyel bir hastalıktır. Bakteri plağı tarafından uyarılan konağın immün yanıtı ile periodontal dokular bir yandan korunurken, bir yandan da yıkıma uğramaktadır (Fleming, 1999).

Periodontal hastalıklar için primer etiyolojik faktör mikrobiyal dental plak olmakla birlikte, periodontal dokularda hasara yol açan sebep mikrobiyal dental plaktaki patojen bakteriler ve konak doku savunma mekanizması arasındaki karmaşık etkileşimdir. Bakterilerin doğrudan patolojik etkilerine ilaveten periodontal dokulardaki yıkım büyük ölçüde bakteri konak etkileşiminin neden olduğu dolaylı mekanizmalar yoluyla gerçekleşir (Armitage, 1995).

Multifaktoriyel bir etiyolojiye sahip periodontal hastalıkta, oral hijyen hastalığın görülme sıklığını çok güçlü bir şekilde etkilediği için, diğer sistemik ve çevresel faktörlerin periodontal hastalık üzerine etkisinin gölgelendiği muhtemeldir. Kronik periodontitisin ilerleme hızının bireyden bireye, aynı bireyde dönemden döneme ve hatta aynı bireyde bölgeden bölgeye değişkenlik göstermesi, bazı bölgelerde uzun süre pasif kalırken bazı bölgelerde hızlı bir aktivite göstermesi kronik periodontitise yatkınlıkta sistemik faktörlerin etkileri olabileceğini düşündürmektedir (Armitage, 1995-1996;Fleming, 1999).

Periodontal hastalıklardaki inflamatuvar yanıt, nötrofil, makrofaj, lenfosit ve yoğun miktarda sitokinler ile MMP'ler gibi diğer yıkıcı medyatörlerle karakterizedir. Periodontitisi karakterize eden inflamatuvar yanıtla birlikte, bu hastalıkta kemik yıkımı da görülmesi, patogenezele ilgili araştırmaların 'osteoinmünoloji' disiplini çatısında yerini almasına neden olmuştur. Bu interdisipliner yaklaşımla, immünoloji ve kemik biyolojisi ilişkileri araştırılmaktadır. İki sistemin ortak olarak sitokinler, reseptörler ve transkripsiyon faktörleri gibi regülatör molekülleri paylaştığı ortaya çıkmıştır. İnflamatuvar süreçte IL-1- β , TNF- α , IL-6, IL-11, IL-17'nin osteoblastlarda RANKL ekspresyonunu artırıp, OPG ekspresyonunu azaltarak osteoklastogenezi uyarabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte RANKL olgunlaşmamış hücrelerin osteoklasta dönüşümünü uyarmaktadır (Vis ve ark., 2006).

Diğer kronik iltihabi hastalıklarda olduğu gibi periodontal hastalıklarda da konak cevabını etkileyen mekanizmalarla ilgili çok az bilgi olmasından dolayı hastalığın etiyojisi tam olarak anlaşılammıştır. Bu yüzden son dönemlerde periodontal hastalıkların etyopatolojisine yönelik çalışmalar yerini hastalığın patogeneğinde konak cevabının rolünün araştırıldığı çalışmalara bırakmıştır (Kinane, 2001).

Periodontal hastalığın etkileyen faktörlerinin tanınmasıyla, risk faktörlerini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Beck, 1994). Genel olarak risk faktörü; epidemiyolojik bir kanıtı temel alan, kişisel davranış veya yaşam biçimi, çevresel bir etki veya kalıtsal bir özelliğin sağlık ile ilgili bir durumla ilişkisi olarak tanımlanabilir (Salvi ve ark., 1997). Bir risk faktörünün varlığı hastalığın ortaya çıkma ihtimalini arttırırken ortadan kaldırılırsa hastalığın ortaya çıkma ihtimali de azalır. Ancak özellikle periodontitis gibi multifaktöriyel etiyojije sahip durumlarda risk faktörünün ortadan kaldırılması her zaman iyileşmeyi sağlamayabilir.

Çalışmamız, generalize kronik periodontitisli bireylerde D vitamini düzeyini periodontal sağlıklı bireylerle kıyaslayan ve D vitamini düzeyi ile diğer sitokin ve mediatörler ve periodontal sağlık düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran, kemik yıkımında anahtar düzenleyici rolü olan RANKL ve OPG düzeylerine etkisinin incelendiği ve klinik parametrelerle birlikte değerlendirildiği önemli bir araştırmadır.

Çalışmamızda; tedavi programımıza katılım gösterebilecek, 25-50 yaş arası ve sistemik olarak sağlıklı bireyler değerlendirme kapsamına alınmıştır. Periodontal sağlıklı ve kronik periodontitisli bireyler 2 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Kronik periodontitis; klinik olarak ataçman kaybının görüldüğü patolojik bir hastalıktır. Periodontal açıdan hastalıklı ve sağlıklı bireylerin net bir şekilde ayırt edilebilmesi için kronik periodontitisli grubun bireylerinde; klinik ataçman kaybı ağız ortalamasının 4 mm ve üzerinde olmasına, sondalanabilir cep derinliğinin 4 mm ve üzerinde olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmamızdaki bireyler, çalışma kapsamına uygunlukları belirlendikten sonra aynı seans, o andaki periodontal durumlarının tespit edilmesi amacıyla bir dizi klinik değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır. Diş eti iltihabının başlaması ve gelişmesinde en önemli etiyojistik faktör kabul edilen plak tespiti için; objektif veri

elde edilebileceği düşünölen, aynı zamanda uygulaması pratik olan Pİ kullanılmıştır. Çalışmamızda sağlıklı gruba dahil edilen bireylerin plak indeksi ortalamalarının % 20'nin altında olmasına dikkat edilmiştir. Diş eti iltihabının değerlendirilmesi için Gİ kullanılmıştır. Bu indeks, cebin yumuşak doku duvarındaki iltihabi durumu yansıtan bir değerlendirmedir. CD serbest diş eti kenarı ile diş eti bağ dokusu fibrillerinin semente yapıştığı yerin en kural sınırı arasındaki mesafedir. Bu mesafenin ölçümü için kullanılan sondalar farklı fiziksel özellik taşıdıkları gibi sondalama sırasında uygulanan kuvvetin de araştırmacıdan araştırmacıya değişim gösterebilir olması bu indekse subjektif bir özellik kazandırmaktadır. Çalışmamızda uygulanan basıncı sabitleyecek hassas bir sonda kullanılmamıştır ancak tüm bireyler tek bir araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. KAS ölçümü, mine sement sınırı gibi objektif bir referans noktasına göre değerlendirilen bir indeks olduğu için, periodontal durum tespitinde CD'ne ilave olarak kullanılmıştır. Hassas bir değerlendirme yapmak amacıyla yapılan tüm klinik ölçümler, her dişin 6 noktasından ve tek bir çalışmacı tarafından yapılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan tüm klinik indeks ölçüm teknikleri, periodontal durumun değerlendirilmesinde ve periodontal hastalığın şiddetini belirlemede sıklıkla kullanılan önemli parametrelerdir. Tüm kullanılan bu indeksler, dental çalışmalarda özellikle periodontal çalışmalarda sıklıkla kullanılan indeksler olup, güvenilirlikleri ispatlanan klinik parametrelerdir. Çalışmamıza dahil edilen 2 gruba ait bireylerden elde edilen klinik ölçümlere göre yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu kronik periodontitisli grubun, sağlıklı gruba göre Pİ, Gİ, CD ve KAS değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görölmüştür ($p<0.001$). Klinik ataçman seviyeleri açısından da cep derinliği bulgularına paralel bulgular ve tüm klinik periodontal değerlendirme bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.01$). Cinsiyet bakımından kadın ve erkek bireyler arasında klinik indeks değerleri arasında istatistiksel anlamda farklılıklar bulunmadı ($p>0.05$). Yine de fırçalama alışkanlığının kadınlarda, cep derinliği ve klinik ataçman değerlerinin erkeklerde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Eğitim durumuna göre ise bireyler arasında istatistiksel anlamda anlamlı düzeyde farklılıklar elde edilmiştir ($p<0.001$). Klinik değerlendirmelerde tüm indeks değerlerinin ilkökul ve lise eğitimi gruplarında yüksek olduğu bulunmuştur.

Pİ, Gİ, CD, KAS gibi klinik parametreler periodontal hastalığın şiddeti hakkında yeterli bilgiyi sağlarken hastalık aktivitesinin ölçülmesinde kullanılamazlar (Sahingur ve Cohen, 2004). Hastalığın başlamasında dental plağın varlığı, bakterilerin patojenitesi ve plak birikimini kolaylaştıran etkenler gibi lokal faktörler ne kadar önemli ise, hastalığın ilerlemesi ve doku kaybının oluşmasında konak cevabı da o kadar önemlidir. Doku kaybının gerçekleşmesi ve şiddetlenmesinde rol oynayan konak cevabı sistemik durumun etkisi altındadır (Feleming, 1999; Kornman, 2008). Kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitis için önemli sistemik risk faktörleri bulunmaktadır (Rees, 2000). Vitamin D'nin kemik mineral metabolizmasında rol alması (Holick,2006), enflamasyonda (Tetlow ve Woolley 1999), otoimmünitede (Mathieu ve Adorini, 2002) rol alması nedeni ile periodontal hastalıklar için de önemli hale gelmiştir. Çalışmamızda da risk faktörü olabileceği düşünülen özellikle kemik yapım ve yıkımı ile ilişkili olan vitamin D'nin periodontal hastalıklardaki etkisini araştırdık.

Vitamin D, deride UV-B ışınlarının etkisiyle sentezi birçok faktöre bağlıdır. Yaş, derideki pigmentasyon, güneş koruyucu kremler, giyinme tarzı hatta cam arkasından güneşe maruz kalmak bile etkilemektedir (Holick,2006). Siyah giysiler UV etkisini %100 önler (Matsuoka ve ark., 1992). Holick ve arkadaşları coğrafi konum, mevsim ve gün içinde güneşlenme saatinin de D vitamini sentezinde önemli olduğunu göstermişlerdir (Holick,2006). Ekvatorial bölgede güneşle temas mevsimsel değişim göstermezken, 40 derece kuzey ve güney enlemlerinden sonraki yerlerde D vitamini sentezi oldukça düşer (Webb ve ark., 1988). D vitamin eksikliği için risk faktörü bulunmayan, Mart ve Eylül aylarında hastaneye yatan olgularda 25-OHD vitamin düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada mevsim ayrımı yapmadan D vitamin eksikliği sıklığı %57 bulunmuştur. Bunlardan %22'lik kısım ağır D vitamin eksikliği (serum 25-OHD düzeyi 8ng/ml (20 nmol/L)) grubu, %34'lük kısım ise orta derecede vitamin D eksikliği (serum 25-OHD düzeyi 8-15 ng/ml (20-37nmol/L)) grubu olarak ayrılmıştır. 25-OHD düzeyinin 15 ng/ml (37nmol/L) altına düşmesi halinde PTH değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir (Thomas ve ark., 1998). Literatürde insanlardaki serum D vitamini düzeyinin kış aylarında daha düşük olduğu bildirilmektedir (Kurdoğlu, 1993). Bu yüzden çalışmamızda hava durumunun ve güneş aracılığı ile elde edilen vitamin D'nin standardizasyonu sağlamak ve kişiler

arasında çıkabilecek vitamin D düzeyleri farklılıklarını minimize etmek için Ordu bölgesinde Aralık, Ocak, Şubat aylarında sağlıklı erişkin erkek ve kadın olgularda çalışmamız yürütüldü. Çalışmamıza dahil edilen tüm bireylerin ortalama serum vitamin D düzeyi ($63,16 \pm 12,89$ nmol/l) olarak ölçüldü. Tüm vitamin D seviyesi ölçümleri sonucunda bireylerin çoğunun yetersiz vitamin D düzeyine sahip olduğu bulunmuştur.

Günümüzde periodontitis patogenezinin anlaşılması için kemik yıkımında yer alan mediatörler ve sitokinlerin araştırılması önem kazanmıştır. IL-1, IL-6, PGE2, TNF- α periodontitisli hastalarda diş etinde yüksek miktarda tespit edilmiştir (Bickel ve ark., 2001). Buna bağlı olarak yapılan son araştırmalara göre kemik yapım-yıkımının kontrolünde TNF ailesine bağlı bir dizi sitokin tanımlanmıştır. Bu moleküller RANKL, reseptörü RANK ve OPG olarak öne çıkmaktadır (Blair ve ark., 2007). 1997'de, kemik yıkımını engelleyen ve osteoprotegerin (OPG) olarak isimlendirilen yeni bir protein bulunmasından sonra (Tsuda, 1997), çalışmalar hızlanarak fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunu kontrol eden iki farklı protein daha keşfedilmiştir. Bunlar, osteoklastlarda bulunan RANK ve RANKL ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptörlerdir (Boyce ve Xing, 2007). OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe etmekte olup hipokalsemik ve antiresorptif etkili olmaktadır. OPG'nin kemik dokudaki biyolojik etkileri, RANK/RANKL'ın etkisi ile terstir. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engellemektedir. Böylece osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olmakta ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamamaktadır (Khosla, 2001). Farelerde yapılan deneylerde OPG yokluğunda kemik yoğunluğu ve hacminde azalma ve kırık ve deformitelerle seyreden osteoporozisin olduğu görülmüştür (Bucay ve ark., 1998). Bu osteoporozis intravenöz OPG enjeksiyonu ile geriye döndüğü tespit edilmiştir. OPG genetiği değiştirilmiş farelerde ise osteoklastogenezis inhibisyonu ile karakterize osteopetrozis görülmüştür. Bu veriler OPG'nin varlığının fizyolojik kemik kütlelerinin korunması için gerekli olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda kronik periodontitisli ve sağlıklı grubun kan serum TNF- α , OPG, CTx, RANKL düzeyleri karşılaştırdığımızda, kronik periodontitisli bireylerin TNF- α , OPG, CTx düzeyleri, sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Kronik periodontitisli grubun ve sağlıklı grubun RANKL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına ($p > 0,05$) rağmen kronik periodontitisli gruptaki RANKL ortalama değeri daha düşük olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, kronik periodontitisli hastalardaki artmış TNF- α , CTx seviyelerinin bu hastalığıdaki immün sistemin aktivasyonuna kemik yıkımına bağlı olabileceği sonucuna vardık. OPG seviyelerindeki yükselmenin ise RANKL seviyelerindeki yükselmeyi telafi edici RANKL seviyesinin düşük olmasının sebebi olarak gelişebileceğini düşündük.

Vitamin D'nin kemik ve mineral metabolizması, enflamasyon, immün sistem üzerine etkileri olmasından dolayı bizimde temel amacımız kronik periodontitisli ve sağlıklı periodontal dokulara sahip bireylerin vitamin D düzeylerini incelemek ve vitamin D düzeyi ile klinik verileri ve kan serum biyomarkırları arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Güneş ışığının periodontal hastalık riskini düşürmede direk rolü olduğunu gösterilmiş olup diş kaybı ve enlem derecesi arasında direk bir ilişki bulunmuştur. Ultraviyole B ışınları ve vitamin D ürünlerinin daha yüksek enlem derecelerinde hızlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir araştırmaya göre; vitamin D seviyesi düşük bireylerde vitamin D daha yüksek olanlara göre ataçman kaybının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Dietrich ve ark., 2004). Ayrıca, koyu tenli bireylerin beyaz tenlilerden daha çok periodontal hastalık riski gösterdiği vesiyah tenli bireylerin ortalama vitamin D kan seviyesinin yaklaşık 16ng/mL (40nmol/L), beyaz tenliler için ise 26 ng/mL (64 nmol/L) olduğu tespit edilmiştir.

Serum 25 (OH) D seviyesi ile derin periodontal cepli (≥ 4 mm) dişler ve diş eti kanama bölgeleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Kısacası, serum 25 (OH) D periodontal durum ile ilişkili görülmemiştir (Antonoglou ve ark., 2015). Vitamin D ve periodontal sağlık hakkında, tip 1 diabet mellituslu bireylerde (Antonoglou, ve ark., 2013), hamile bayanlarda (Bogges, ve ark., 2011), osteoporozlu ve menapoz sonrası kadınlarda (Millen ve ark., 2012) ve KOAH'lı hastalarda (Zhou ve ark., 2012) düşük serum vit D seviyesi ile periodontal yıkımının artışı arasında ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca deneysel bir çalışmada, vitamin D

eksikliğine sahip bireylerle karşılaştırıldığında yeterli vitamin D seviyeli bireylerde periodontal cerrahiden sonra daha iyi iyileşmenin olduğu görülmüştür (Bashutski ve ark., 2011). 1 yıllık kalsiyum ($\geq 1,000$ mg/d) ve vitamin D (≥ 10 μ g/d) takviyesinin periodontal sağlık üzerine pozitif etkisi olduğu ve vitamin D alımının şiddetli periodontal hastalık ve alveolar kemik kaybı ile ters ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Alshouibi ve ark., 2013). Dietrich ve ark. (2004) diş eti inflamasyonu ve serum 25(OH)D arasında ters ilişki rapor edilmiştir. Aynı çalışmada serum 25(OH)D seviyeleri ile periodontal ataşman kaybı ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir. Böylece asıl soru periodontitis ve serum 25(OH) D arasındaki ilişkinin sebep mi sonuç mu ilişkisine bağlı veya serum 25(OH) D eksikliği periodontal yıkım için ana sebeplerden biri mi yoksa yıkımın ilerlemesinde bir etken mi olduğu olarak görünüyor. Dietrich ve ark. (2004) periodontal ataşman kaybı ve serum 25 (OH)D seviyesi arasındaki ters ilişkiyi serum 25(OH)D konsantrasyonunun 90-100 nmol/L varlığında vitamin D nin antieflamatuar etkileriyle açıklanmasının olası olduğunu göstermişlerdir. Alshouibi ve ark (2013) yüksek oranda vit D alan erişkin erkek popülasyonunda vitamin D alımı ve periodontal durum arasında fark bulamamışlardır. 50 yaş ve üzeri kadın ve erkeklerde 25(OH)D3 konsantrasyonları ataşman kaybı ve periodontal yıkım arasında anlamlı derecede önemli ters bir ilişki bulunmuştur.

Vitamin D seviyesi hamile kadınlardaki periodontal hastalıklar için kemik metabolizması ve bağışıklıktaki aktiviteleri nedeniyle önemli bir yer tutmaktadır (Bikle, 2008). Ayrıca sadece hamile bayanlar için değil diğer bayanlar içinde vitamin D yetmezliği periodontal hastalıklar ve diş kaybı bakımından önemli rol oynamaktadır (Dietrich ve ark., 2005).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızı değerlendirecek olursak, bireylerin OPG ile Vit-D ($r=0,215$; $p=0,003$) bulguları arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmuş ($p<0,05$), OPG ile CTx ve RANKL bulguları arasında ise negatif yönde bir ilişki bulunmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bu durum literatürle paralellik göstererek vitamin D seviyesinin artmasına bağlı olarak osteoprotegerininde artmasına sebep olmuştur. Böylece kemik yıkım mekanizması engellenmeye çalışılarak kemik yapım-yıkım arasındaki dengenin tekrar sağlanması yönünde pozitif bir ilerleme olmuştur.

Osteoprotegerinin seviyesi arttığından RANKL sentezi inhibasyonu sağlanarak CTx seviyelerin düşmesine sebep olunmuştur.

Çalışmamızın başlangıcında amacımıza yönelik hipotezimizi belirlerken vitamin D seviyesinin kronik periodontitisli grupta daha düşük olmasını bekliyorken, kronik periodontitisli grubun Vit-D düzeylerinin sağlıklı gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek olduğunu tespit ettik ($p < 0,01$). Bu durum, elde ettiğimiz veriler ışığında serum vitamin D düzeyi ve periodontal hastalık arasında temel bir ilişki, yani vitamin D eksikliği veya yetersizliğinin periodontal hastalık yapıcı ana bir faktör olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte kronik periodontitisli bireylerde klinik indeks değerlerinin yüksek olmasına bağlı olarak, serum vitamin D düzeyi ve periodontal durum arasındaki ilişkide bireyin oral hijyen düzeyinin hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olduğunu tespit ettik.

Kronik periodontitisli bireylerde klinik periodontal indeks değerleri yüksek olup hastalığın enflamatuvar cevabına bağlı olarak kan serum TNF- α , CTx değerlerinde de klinik periodontal yıkımla pozitif yönde ilişkili olarak bir artış saptadık. Fakat bir kemik yıkım markırı olan RANKL seviyesinin periodontal açıdan sağlıklı gruptan bile daha düşük olduğunu bulduk. Bu durum kronik periodontitisli bireylerde artmış olan vitamin D düzeyi ve buna bağlı olarak RANKL inhibitörü olan OPG'nin artışına bağladık. Bu veriler ışığında kronik periodontitisli bireylerde oral hijyen düzeyinin kötü olmasının hastalığın başlaması ve periodontal yıkım oluşmasında ana etken olduğunu, serum vitamin D düzeyinin yüksek olmasına bağlı olarak oluşan bu yıkımın şiddetinin artan OPG seviyesinin RANKL seviyesini azaltmasına bağlı olarak baskılamaya ve kemik yapım-yıkım arasındaki dengeyi sağlamaya çalışması ile yorumladık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

Doku kaybının gerçekleşmesi ve şiddetlenmesinde rol oynayan konak cevabı sistemik durumun etkisi altındadır (Feleming, 1999; Kornman, 2008).

Kronik periodontitiste plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği ve ataçman kaybı değerleri sağlıklı insanlara göre anlamlı derecede yüksektir.

Cinsiyet ile klinik periodontal parametreler arasında bir ilişki yoktur.

Sosyokültürel durum, klinik periodontal parametrelere doğrudan etki etmezken sosyokültürel seviye arttıkça toplumun bilinç düzeyi buna bağlı olarak fırçalama sıklığında artışla beraber klinik periodontal parametreleri dolaylı olarak etkilemektedir.

Kronik periodontitisli hastalarda ve sağlıklı kişilerde vitamin D seviyesi arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Vitamin D seviyesi kronik periodontitisli hastalar için bir risk faktörü değildir. Fakat OPG seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırıp buna bağlı olarak RANKL seviyelerinde azalmaya neden olduğu için kronik periodontitisin seyrinde etkilidir.

Bulduğumuz bu sonuçları desteklemek adına ve diğer antiinflamatuvar ve proinflamatuvar moleküller ile klinik periodontal parametreler arasındaki ilişkinin daha net anlaşılması için örnek büyüklüğünün daha geniş tutulduğu ileriki çalışmalara gerek vardır.

Bu çalışmada kronik periodontitisli hastaların tedavi öncesi klinik ve serum biyokimyasal değerlendirilmeleri yapılmış olup ulaşılan sonuçlar sağlıklı hastalardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Yetersiz vitamin D düzeyine sahip kronik periodontitisli hastaların cerrahi olmayan periodontal tedavileri sürecinde vitamin D takviyesinin klinik periodontal parametrelere ve biyokimyasal labaratuvar bulgularına, ne şekilde etki edebileceğini görmek için farklı çalışmalar yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

- Aarskog, D., Harrison, H. (1994). Disorders of Calcium, phosphate, PTH and D vitamin. In: Kappy, M.S., Blizzard, R.M., Migeon, C.J. Wilkins the diagnosis and treatment of Endocrine Disorders in Childhood and adolescence. USA: Caharles C Thomas Company Press, 1027-1083.
- Abe, T., Hara, Y., Aono, M. (1991). Penetration, clearance and retention of antigen route from the gingival sulcus to the draining lymph node of rats. *Journal of Periodontal Research*, 26, 429-439.
- Alshouibi, E.N., Kaye, E.K., Cabral, H.J, Leone, C.W., Garcia, R.I. (2013). Vitamin D and periodontal health in older men. *J Dent Res*, 92, 689-693.
- Anderson, M.A., Maraskovsky, E., Billingsley, W.L., Dougall, W.C., Tometsko, M.E., Roux, E.R., Teepe, M.C., DuBose, R.F., Cosman, D., Galibert, L. (1997) A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*, 390, 175–179.
- Antonoglou, G.,Suominen, A.L.,Knuuttila, M., Ylöstalo, P., Ojala, M., Mannistö, S., Marniemi, J., Lundqvist, A., Tervonen, T. (2015).Association between serum 25(OH)D and periodontal pocketing and gingival bleeding-results of a study in a non-smoking population in Finland. *J Periodontol*, 86, 755-765.
- Antonoglu, G., Knuuttila, M., Niemela, O., ve ark. (2013). Serum 1,25(OH)D level increases after elimination of periodontal inflammation in T1DM subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 3999-4005.
- Armitage, G.C. (1995). Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 7, 39-53.
- Armitage, G.C. (1996). Periodontal diseases: diagnosis. *Ann Periodontol*, 1, 37-215.
- Armitage, G.C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4, 1-6.
- Armitage, G.C. (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 34, 9-21.

- Aurbach, G.D., Marx, S.J., Spigiel, A.M. (1992). Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. In: Wilson, J.D., Foster, D.W., Williams textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB saunders Company Press, 1397-1476.
- Bartold, P.M. (2006). Periodontal tissues in health and disease: introduction Periodontol 2000, 40, 7-10.
- Bascones-Martinez, A., Figuero-Ruiz, E. (2004). Periodontal diseases as bacterial infection. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 9, 101-107.
- Bashutski, J.D., Eber, R.M., Kinney, J.S., ve ark. (2011). The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. J Dent Res, 90, 1007-1012.
- Beck, J.D. (1994). Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. J Periodontol, 65, 468-478.
- Bickel, M., Axtelius, B., Solioz, C., Attstrom, R. (2001). Cytokine gene expression in chronic periodontitis. J Clin Periodontol, 28, 840-847.
- Bikle, D.D. (2008). Vitamin D and the immune system: Role in protection against bacterial infection. Curr Opin Nephrol Hypertens, 17, 348-352.
- Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. J Periodontal Res, 28, 500-510.
- Bjelland, S., Bray, P., Gupta, N., Hirsch, R. (2002). Dentists, diabetes and periodontitis. Australian Dental Journal, 47(3), 202-207.
- Blair, J.M., Zheng, Y., Dunstan, C.R. (2007). RANK ligand. Int J Biochem Cell Biol, 39, 1077-1081.
- Boggess, K.A., Espinola, J.A., Moss, K., Beck, J., ve ark. (2011). Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. 82, 195-200.
- Boyce, B.F., Xing, L. (2007). Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis Research and Therapy, 9(1), 1.
- Boyce, B.F., Xing, L.(2008). Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Arch Biochem Biophys, 473(2), 139-146.
- Boyce, B.F., Xing, L., Chen, D. (2005). Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta catenin signaling. Cell Metabolism, 2, 344-345.

- Brown L.J., Loe, H. (1993). Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology* 2000, 2, 57-71.
- Bucay, N., Sarosi, I., Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W ve ark. (1998). Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*, 12, 1260-1268.
- Champagne, C.M., Buchanan, W., Reddy, M.S., Preisser, J.S., Beck, J.D., Offenbacher, S. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 31, 167-180.
- Chaudhary, L.R., Spelsberg, T.C., Riggs, B.L. (1992). Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha: lack of regulation by 17 beta-estradiol. *Endocrinology*, 130, 2528-2534.
- Christenson, R.H. (1997). Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clinical Biochemistry*, 30, 573-593.
- Cochran, D.L. (2008). Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* 79(8), 1569-1576.
- Dietrich, T., Joshipura, K.J., Dawson-Hughes, B., Bischoff-Ferrari, H.A. (2004). Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr*, 80, 108-113.
- Dinarello, C.A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118, 503-508.
- Ebersole, J.L., Cappelli, D. (2000). Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology* 2000,23, 19-49.
- Fleming, T.F. (1999). Periodontitis. *Ann Periodontol* 4, 32-37.
- Fraser, D.R. (1995). Vitamin D. *Lancet*, 345, 14-18.
- Garcia, M., Hildeolt, C., Miley, D. (2011). One year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol* 82, 25-32.
- Garnero, P., Cloos, P., Sornay-Rendu, E., Qvist, P., Delmas, P.D. (2002). Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in

- postmenopausal women: The OFELY prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17, 826-833.
- Gemmell, E., Seymour, G.J. (2004). Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol 2000*, 35, 21-41.
- Genco, R.J. (1996). Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 67, 1041-1049.
- Graves, D.T., Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*, 74, 391-401.
- Günes, H. (1999). Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. *J of Biology*, 23, 283-292.
- Haddad, J.G. (1992). D vitamini-solar rays, the milky way or both. *New Engl J Med*, 326(18), 1213-1214.
- Heaney, R.P. (2004). Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 80, 1706-1709.
- Heath, D.A., Shaw, N.J. (2001). Calcium and bone metabolism. In: Brook, C.G.D., Hindmarsh, P.C. *Clinical pediatric Endocrinology* Oxford: Blackwell Science Press, 377-389.
- Hollick, M.F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 80(6), 1678-1688.
- Hollick, M.F. (2005). The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*, 135(11), 2739-2748.
- Hollick, M.F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*, 81(3), 353-373.
- Jones, G., Strugnell, S.A., DeLuca, H.F. (1998). Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*, 78, 1193-1231.
- Kato, S., Nakashima, K., Inoue, M., Tomioka, J., Nonaka, K., Nishihara, T. (2000). Human epithelial cell death caused by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* infection. *J Med Microbiol*, 49(8), 739-745.

- Kawai, T., Matsuyama, T., Hosokawa, Y., Makihira, S., Seki, M., Karimbux, N.Y. (2006). B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol*, 169(3), 987-998.
- Khosla, S. (2001). Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*, 142, 5050-5055.
- Kinane, D.F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 25, 8-20.
- Kornman, K.S. (2008). Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol*, 79, 1560-1568.
- Kornman, K.S., Page, R.C., Tonetti, M.S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, 14, 33-53.
- Kostenuik, P.J., Shalhoub, V. (2001). Osteoprotegerin: A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. *Curr Pharm Des*, 7, 613-635.
- Kurdoğlu, G. (1993). D Vitamini eksikliği (Rahitis). *Pediatrici, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi*, 427-432.
- Lapinet, J.A., Scapini, P., Calzetti, F., Perez, O., Casatella, M.A. (2000). Gene expression and production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta (IL-1 beta), IL-8, macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIP-1 alpha), MIP-1 beta, and gamma interferon-inducible protein 10 by human neutrophils. *Infect Immun*, 68, 6917-6923.
- Liew, F.Y. (2002). Th1 ve Th2 cells: a historical perspective. *Nature reviews. Immunology*, 2, 55-60.
- Lindhe, J., Karring, T., Lang, N.P. (2003). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Oxford 209-214.
- Lips, P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92, 4-8.
- Lips, P. (2007). Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. *J Bone Miner Res*, 22(11), 1668-1671.

- Listgarten, M.A. (1986). Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*, 13, 418-425.
- Lydyard, P., Gross, C.E. (2006). Cells, tissues and organs of the immune system. In: Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B., Roitt, I. *Immunology*. 7. ed. Mosby Elsevier Suite, Philadelphia, 19-58.
- Madianos, P.N., Papapanou, P.N., Sandros, J. (1997). Porphyromonas gingivalis infection of oral epithelium inhibits neutrophil transepithelial migration. *Infect Immun*, 65(10), 3983-3990.
- Manolagas, S.C., Hustmyer, F.G., Yu, X.P. (1990). Immunomodulating properties of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Kidney Int Suppl*, 29, 9-16.
- Marshall, D., Haskard, D.O. (2002). Clinical overview of leukocyte adhesion and migration: where are we now? *Semin Immunol*, 14(2), 133-140.
- Mathieu, C., Adorini, L. (2002). The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*, 8(4), 174-179.
- Mathur, A., Michalowicz, B.S. (1997). Cell-mediated immune system regulation in periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med*, 8, 76-89.
- Matsuoka, L.Y., Wortsman, J., Dannenberg. M.J., Hollis, B.W., Lu, Z., Hollick, M.F. (1992). Clothing prevents ultraviolet B radiation dependent photosynthesis of vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab*, 4, 1099-1103.
- Millen, A.E., Hovey, K.M., LaMonte, M.J., et al. (2012). Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *J Periodontol*, 84, 1-17.
- Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P.F., Kappy, M. (2008). Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 122 (2), 398-417.
- Moore, W.E., Moore, L.V. (1994). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 5, 66-77.

- Morrison, N.A., Qi, J.C., Tokita, A. (1994). Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 367, 284-287.
- Nagasawa, T., Kiji, M., Yashiro, R., Hormdee, D., Lu, H., Kunze, M. (2007). Roles of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*, 43, 65-84.
- Nagy, R.J., Novak, M.J. (2012). Chronic Periodontitis. In: Newman, M.G., Takei, H.H., Carranza, F.A. *Carranza's Clinical Periodontology*. 11th ed, Philadelphia, W.B. Saunders's Co, 160-164.
- Need, A.G., Morris, H.A., Horowitz, M., Nordin, B.E.C. (1993). Effects of skin thickness, age, body fat and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*, 58, 882-885.
- Nelson, K.E., Fleischmann, R.D., DeBoy, R.T., Paulsen, I.T., Fouts, D.E., Eisen, J.A. (2003). Complete genome sequence of the oral pathogenic Bacterium *Porphyromonas gingivalis* strain W83. *J Bacteriol*, 185(18), 5591-5601.
- Nishida, M., Grossi, S.G., Dunford, R.G., Ho, A.W., Trevisan, M., Genco, R.J. (2000). Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol*, 71, 1057-1066.
- Offenbacher, S. (1996). Periodontal diseases: Pathogenesis. *Annals of Periodontology*, 1, 821-878.
- Okada, H., Murakami, S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med*, 9(3), 248-266.
- Page, R.C. (1998). The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of Periodontology*, 3, 108-120.
- Page, R.C., Kornman, K.S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 14, 9-11.
- Petersen, P.E., Ogawa, H. (2005). Strengthening the prevention of periodontal disease: The WHO approach. *Journal of Periodontology*, 76, 2187-2193.
- Rees, T.D. (2000). Periodontal management of the patient with diabetes mellitus. *Periodontol 2000*, 23, 63-72.

- Reichel, H., Koeffler, H.P., Norman, A.W. (1989). The role of the Vitamin D endocrine system in health and disease. *New Engl J Med*, 320, 980-991.
- Rossomando, E.F., Kennedy, J.E., Hadjimichael, J. (1990). Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Archives of Oral Biology*, 35, 431- 434.
- Sahingur, S.E., Cohen, R.E. (2004). Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontol 2000*, 34, 57-83.
- Salvi, G.E., Lawrence, H.P., Offenbacher, S., Beck, J.D. (1997). Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*, 14, 173-201.
- Sandros, J., Karlsson, C., Lappin, D.F., Madianos, P.N., Kinane, D.F., Papapanou, P.N. (2000). Cytokine responses of oral epithelial cells to *Porphyromonas gingivalis* infection. *J Dent Res*, 79(10), 1808-1814.
- Seino, Y. (1994). Cytokines and growth factors which regulate bone cell function. *Acta Astronautica*, 33, 131-136.
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Smith, C., Kent, R.L., Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25(2), 134-144.
- Stejskal, D., Bartek, J., Pastorkova, R., Ruzicka, V., Oral, I., Horalik, D. (2001). Osteoprotegerin, RANK, RANKL. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 145, 61-64.
- Sterett, J.D. (1986). The osteoclast in periodontitis. *J Clin Periodontol*, 13, 258-269.
- Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Jimi, E., Gillespie, M.T., Martin, T.J. (1999). Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine Reviews*, 20, 345-357.
- Takashiba, S., Naruishi, K., Murayama, Y. (2003). Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol*, 74, 103-110.
- Takayanagi, H. (2005). Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodont Res*, 40, 287-293.

- Taubman, M.A., Kawai, T. (2001). Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med*, 12(2), 125-135.
- Teng, Y.T., Nguyen, H., Gao, X., Kong, Y.Y., Gorczynski, R.M., Singh, B. (2000). Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J Clin Invest*, 106(6), 59-67.
- Tetlow, L.C. and Woolley, D.E. (1999). Effects of $1\alpha,25$ DihydroxyvitaminD₃ on Matrix Metalloproteinase Expression by Rheumatoid Synovial Cells and Articular Chondrocytes in Vitro. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 615–618.
- Theill, L.E., Boyle, W.J., Penninger, J.M. (2002). RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol*, 20, 795-823.
- Thomas, M.K., Demay, M.B. (2000). Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin*, 29(3), 611-627.
- Thomas, M.K., Lylod, Jones, D.M., Thadhani, R.I., et al. (1998). Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*, 338, 773.
- Tsuda, E., Goto, M., Mochizuki, S.I., Yano, K., Kobayashi, F., Morinaga, T., Higashio, K. (1997). Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 234, 137-142.
- Van, Etten, E. (2005). Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97, 93-101.
- Vieth, R. (1999). Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*, 69(5), 842–856.
- Vis, M., Havaardsholm, E.A., Haugeberg, G., Uhlig, T., Voskuyl, A.E., van de Stadt, R.J. (2006). Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NF κ B ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 65(11), 1495-1499.

- Waldrop, T.C., Anderson, D.C., Hallmon, W.W., Schmalstieg, F.C., Jacobs, R.L. (1987). Periodontal manifestations of the heritable Mac-1, LFA-1, deficiency syndrome. Clinical, histopathologic and molecular characteristics. *Journal of Periodontology*, 58, 400-416.
- Webb, A.R., Kline, L., Holick, M.F. (1988). Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinology Metabolism*, 67, 373-378.
- Williams, R.C. (1990). Periodontal disease. *The New England Journal of Medicine*, 322, 373-382.
- Wolf, H.F., Rateitschak, E.M., Rateitschak, K.H. (2007). *Parodontologie* (3th ed). Çeviri: Çağlayan, G., Hatipoğlu, H. Dishekimliği'nin Renkli Atlasları *Periodontoloji*. Palme Yayınları, Ankara, 95-118.
- Yun, T.J., Tallquist, M.D., Aicher, A., Rafferty, K.L., Marshall, A.J., Moon, J.J., Ewings, M.E. (2001). Osteoprotegerin, a crucial regulator of bone metabolism, also regulates B cell development and function. *Journal of Immunology*, 166, 1482-1491.
- Zhou, X., Han, J., Song, Y., Zhang, J., Wang, Z. (2012). Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, oral health and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol*, 39, 350-356.

EK 1



BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (Tek sayfa olarak hazırlanacaktır) (Örnektir)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı kronik periodontitisli hastalarda serum 25-hidroksivitamin D ve periodontal parametreler arasındaki ilişki'dir. Bu araştırmanın amacı dişeti hastalığının (kronik periodontitis hastalığı) şiddeti ile serum vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi biyokimyasal ve klinik olarak incelemektir. Bu çalışmada size oral hijyen tedavileri, diş taşı temizliği, dişeti altı kök yüzeyi temizliği yöntemleri kullanılarak uygulanacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 hafta olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 40'dır.

Bu araştırma ile ilgili olarak yapılacak olan gerekli diş sağlığı tedavilerinize randevu saatlerinde gelmeniz sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk söz konusu değildir; ancak sizin için beklenen yararlar vücudumuz için gerekli olan vitamin D nin kan seviyesi size bildirilerek, vitamin D ye ihtiyacınız olup olmadığınız size anlatılacaktır. Vitamin D eksikliği durumunda isteğiniz halinde ilgili tıbbi birimlere yönlendirileceksiniz

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Araş. Gör. Dt. Merve TOPALOĞLU tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0452 212 1283 no.lu telefondan Dr. Merve TOPALOĞLU'na başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

EK 2



BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU Sağlıklı Hastalar İçin (Tek sayfa olarak hazırlanacaktır) (Örnektir)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı kronik periodontitisli hastalarda serum 25-hidroksivitamin D ve periodontal parametreler arasındaki ilişki'dir. Bu araştırmanın amacı ağız bakımınız ile serum vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi biyokimyasal ve klinik olarak incelemektir. Bu çalışmada size oral hijyen tedavileri, diş taşı temizliği yöntemleri kullanılarak uygulanacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 hafta olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 40'dır.

Bu çalışmaya ile ilgili olarak yapılacak olan gerekli diş sağlığı tedavilerinize randevu saatlerinde gelmeniz sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk söz konusu değildir; ancak sizin için beklenen yararlar vücudumuz için gerekli olan vitamin D nin kan seviyesi size bildirilerek, vitamin D ye ihtiyacınız olup olmadığını size anlatılacaktır. Vitamin D eksikliği durumunda isteğiniz halinde ilgili tıbbi birimlere yönlendirileceksiniz.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Araş. Gör. Dt. Merve TOPALOĞLU tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0452 212 1283 no.lu telefondan Dr. Merve TOPALOĞLU'na başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu çalışma Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gerekliliklerine yerine getirmeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

EK 3

ANAMNEZ

AD :

SOYAD :

DOĞUM TARİHİ :

CEP TELEFONU :

EĞİTİM DURUMU :

FIRÇALAMA SIKLIĞI :

DİŞ SAYISI :

Herhangi sağlık sorunuz var mı :

Düzenli kullandığınız ilaç var mı :

Sigara kullanıyor musunuz :

(Bayanlar için) gebe misiniz :

Menapoz döneminde misiniz :

Son 6 ay içinde antibiyotik ve/veya antienflamatuar kullandınız mı :

Son 6 ay içinde diş temizliği için doktora başvurduğunuz mu :

Plak indeksi

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

Gingival indeks

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

Cep derinliği

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

Klinik Ataşman Seviyesi

8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Merve TOPALOĞLU

Doğum Yeri : TRABZON

Doğum Tarihi : 31.10.1988

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : mervis88@hotmail.com

İletişim Bilgileri : 05534562406

Öğrenim Durumu :Lisans

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Diş Hekimliği Fakültesi	Ankara Üniversitesi	2011

Derece	Görev Yeri	Yıl
Arş. Gör.	Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2013-

Yayınlar :