



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**D3 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARDA
PARATİROİD HORMON DÜZEYİNİN PERİODONTAL
SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA

Dt. Filiz KOLBAKIR AYPAK

Samsun

Kasım-2014



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**D3 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARDA
PARATİROİD HORMON DÜZEYİNİN PERİODONTAL
SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA

Dt. Filiz KOLBAKIR AYPAK

Danışman

Prof. Dr. H. Gökhan AÇIKGÖZ

Samsun

Kasım-2014

TEŞEKKÜR

Meslekte on bir yılı geride bırakmışken başladığım doktora eğitiminde, attığım ilk adımdan sonuna kadar geçen süreçte bilgi ve tecrübesiyle beni geliştiren, ufkumu genişleten, desteğini esirgemeyen, yolumu açan, güvenini ve sevgisini her zaman hissettiğim tez danışmanım kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. H. Gökhan AÇIKGÖZ' e,

Doktora eğitimimde ve tezimin her aşamasında çalışma fırsatı bulduğum, değerli hocam Sayın Doç. Dr. Tuğrul KIRTILOĞLU' na,

Bilgi ve tecrübenin yanı sıra, hayata dair pek çok şey öğrendiğim kürsümüzdeki tüm öğretim üyelerine,

Endokrinoloji bölümünde çalışabilme imkânını bana sağlayan, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK' a,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Sevgi CANBAZ' a,

Çalışmamın gerçekleştirilebilmesi için destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü' ne ve Proje Yönetim Ofisine,

Aramızdaki yaş farkını hissettirmeden beni içlerine alan, bilgi alışverişinden çekinmeyen, çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu serüvene adım atmamda beni cesaretlendiren, bana benden çok inanan, yüreklendirerek aydınlatan, güzel dostum Sayın Doç. Dr. Elif Eser SAKALLIOĞLU' na, manevi desteğini her zaman hissettiğim arkadaşlarım Sayın Prof. Dr. Umur SAKALLIOĞLU ve Sayın Doç. Dr. Müge LÜTFİOĞLU' na, Samsun Dış Hekimleri Odası çalışma arkadaşlarıma, bilgi ve sevgisiyle destek olan Sayın Prof. Dr. Aydan AÇIKGÖZ' e, taşıdığı pek çok ünvanın önünde varlığının yarattığı manevi destekle ruhuma iyi gelen abim Sayın Prof. Dr. Ferişt KOLBAKIR'a,

Kanatlarımı açmam için her zaman beni yüreklendiren, beni ben yapan canım aileme, bu yolculukta elimi bırakmayan, sabırla beni destekleyen kızımın babası Arda'ma, geceleri 'anne, bi sarıl yat, ben uyuyunca kalk, ama benim odamda çalış' diyerek yanağımı okşayan, sınıksık sarılışıyla her şeyi unutturan en büyük desteğim, enerji kaynağım kızım Nehir'ime **ve yanımdaki herkese teşekkürler.**

ÖZET

D3 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARDA PARATIROID HORMON DÜZEYİNİN PERİODONTAL SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, 1,25(OH)₂D₃ seviyesinin belirlenerek D vitamini eksikliği tanısı konmuş bireylerde paratiroid hormon seviyelerinin periodontal dokular üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Çalışmamız D Vitamin eksikliği olan; paratiroid hormon seviyesi normal değerlerde 25 birey, paratiroid hormon düzeyi yüksek değerlerde 22 birey ve laboratuvar bulguları normal değerlerde 18 bireyi içermektedir. D Vitamin eksikliği teşhisi konmuş paratiroid hormon seviyesi normal ve yüksek olan bireyler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümünden Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğimize Ocak- Mayıs ayları aralığında gönderilmiş olup, periodontal sağlıklı bireylerin kan örnekleri Kasım- Ocak ayları aralığında toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin periodontal ölçümleri kliniğimizde yapılarak, ortopanagromik röntgenleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Bölümünde alınmıştır.

Bulgular: Üç grubun periodontal teşhislerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,017, x²=15,446). D vitamini düşük PTH'ı yüksek olanların tümünün periodontal açıdan hasta (ataçman kaybı, alveoler kemik rezorpsiyonu, gingival enflamasyon) olduğu gözlemlendi. D vitamini düşük PTH'ı normal olanlarda bu oran %84 iken, D vitamini ve PTH'ı normal olan kontrol grubunda yarı yarıya periodontal hastalık gözlemlendi. D vitamini düşük PTH'ı yüksek olan grupta kronik periodontitise yatkınlık %54 oranında gözlemlendi.

Sonuç: PTH'ı yüksek olanlarda periodontal hastalığa yatkınlık daha fazlaydı diyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: D Vitamini; Paratiroid Hormon; Periodontal Sağlık; Periodontitis

Filiz KOLBAKIR AYPAK, Doktora Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun-Kasım-2014

ABSTRACT

AN ASSESSMENT OF THE EFFECT OF PARATHYROID HORMONE LEVELS ON PERIODONTAL HEALTH IN PATIENTS WITH VITAMIN D3 DEFICIENCY

Aim: The purpose of this study was to find out the levels of 1.25(OH)2D3 and to assess the effect parathyroid hormone levels on periodontal tissues in patients who were diagnosed to have vitamin D deficiency.

Material and Method: The study included 25 individuals with normal parathyroid hormone levels and 22 individuals with high parathyroid hormone levels all of whom had vitamin D deficiency and 18 individuals with normal laboratory findings. The individuals who had normal and high parathyroid levels and who were diagnosed to have vitamin D deficiency were sent to Ondokuz Mayıs University, Faculty of Dentistry, Periodontology Clinic from Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology between January and May and the blood samples of periodontally healthy individuals were collected between November and January. Periodontal measurements of all individuals included in the study were made in our clinic while their orthopantograms were taken in Ondokuz Mayıs University, Faculty of Dentistry, Department of Oral Diagnosis and Radiology.

Results: A statistically significant difference was found between the periodontal diagnosis of the three groups ($p=0.017$, $\chi^2=15.446$). All the individuals who had low levels of vitamin D and high levels of PTH were found to be periodontally sick (loss of attachment, alveolar bone loss, gingival enflamation). While this rate was found to be 84% in individuals who had low levels of vitamin D and normal levels of PTH, periodontal disease was found only in half of the control group that had normal levels of vitamin D and PTH. Predisposition to chronic periodontitis was found to be 54% in the group with low levels of vitamin D and high levels of PTH.

Conclusion: Predisposition to periodontal disease can be said to be higher in individuals with high levels of PTH.

Key Words: Parathyroid Hormone; Vitamin D; Periodontal Health; Periodontitis; Vitamin D

Filiz KOLBAKIR AYPAK, Ph. D. Thesis

OndokuzMayısUniversity-Samsun-November-2014

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP: Alkalenfosfataz

BMD: Sistemik kemik mineral yoğunluğu

Ca: Kalsiyum

cAMP: Siklikadeninmonofosfat

CD: Cep derinliği

FHPT:Fonksiyonel hiperparatiroidi

GI: Gingival indeks

HPT: Hiperparatiroidi

HVDRR:Herediter vitamin D dirençli rikets

IL-1: İnterlökin-1

IL-1 α : İnterlökin-1 α

IL-1 β : İnterlökin-1 β

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

KAS: Klinik ataşman seviyesi

LPS: Lipopolisakkarit

ODF: Osteoklast ayırıcı faktör

OPG: Osteoprotegerin

P: Fosfor

PI: Plak indeksi

PHPT: Primerhiperparatiroidi

PTH: Paratiroid hormon

RANK: Nükleer faktör kapa B ligandaktivatörü

RANKL: Nükleer faktör kapa B ligandaktivatör reseptörü

RXR: Retinoid X reseptörü

SHPT: Sekonderhiperparatiroidi

SK: Sondalamada kanama

TLR: Toll-like reseptör

TNF: Tümör nekroz faktörü

UV: Ultraviole

VDR: Vitamin D reseptörü

VDRE: Vitamin D cevap elementi

VDRXVDR: VDR homodimeri
VDRXXR: VDR heterodimeri
WHI: Kadın sağlığı girişimi

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Hastalık	4
2.2. D Vitamini Fizyolojisi ve Metabolizması	7
2.2.1. D Vitamini Reseptörü (VDR)	8
2.2.2. D Vitamininin Etkileri	10
2.2.3. D Vitamini Eksikliği.....	12
2.3. Paratiroid Hormon, Sentezi ve Düzenlenmesi	13
2.3.1. Paratiroid Hormonun Etkileri	14
2.3.2. Hiperparatiroidi Tanımı ve Sınıflandırılması	15
2.4. D Vitamini, HPT ve Alveoler Kemik Arası İlişki.....	17
2.5. D Vitamini, HPT ve Periodontal Dokular Arası İlişki.....	20
3. MATERYAL VE METOT	23
3.1. Çalışma Grupları	23
3.2. Periodontal Değerlendirme	24
3.3. İstatistiksel Analizler.....	25
4. BULGULAR	26
4.1. Demografik Özellikler	26
4.2. Sistemik Sağlık Durumlarına Göre Grupların Klinik Değerleri	26
4.3. Sistemik Sağlık Durumlarına Göre Grupların Periodontal Sağlığının Değerlendirilmesi	27
4.4. Laboratuvar Bulgularının Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	29
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	38
EKLER	48
Ek 1. Etik Kurul Onayı	48

Ek 2. Hasta Onam Formu	49
ÖZGEÇMİŞ	53

1. GİRİŞ

Dişeti hastalıkları genel olarak gingivitis ve periodontitisi ifade eden; periodontal dokularda (dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemik) mikrobiyal dental plağa karşı meydana gelen enflamatuvar cevap sonucu oluşan enfeksiyöz hastalıklar olarak tarif edilmişlerdir (Kinane, 2001; Tatakis ve Kumar, 2005). Gingivitisin sadece bir hastalık olarak değil farklı süreçlerin çeşitliliği ile meydana gelen bir hastalık spektrumu olduğu düşüncesi kabul görmüştür (Mariotti, 1999). Bu zamana kadar elde edilen bilgilere dayanılarak periodontitis öncesinde mutlaka gingivitisin gözlemlendiği fakat her gingivitisin periodontitise dönüşmediği bilinmektedir (Tatakis ve Kumar, 2005). Periodontitis patojen bakteri varlığını gerekli kılan, fakat hastalık şiddeti ve yaygınlığını etkileyebilecek pek çok risk faktörünün de beraberinde olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır (Kinane, 2001; Tatakis ve Kumar, 2005; Garcia ve ark., 2011). Periodontitisi gingivitisten ayıran ayırt edici ana klinik faktör klinik ataçman kaybının bulunmasıdır (Hinrichs ve Novak, 2012). Son zamanlarda yapılan araştırmalar periodontal sağlık ve sistemik sağlık arasındaki ilişki durumunu saptamaya odaklanmıştır.

D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretildiğinden hormon olarak görev yapmaktadır. Bu üretilen bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönmektedir (Jameson ve Weetman, 2004). Diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol (D2 vitamini; 25(OH)D2) ve hayvansal kökenli deride 7-dehidrokolesterolden türeyen kolekalsiferoldür (D3 vitamini; 1,25(OH)D3). İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir (Holick, 2003a; DeLuca, 2004; Ward, 2005). Vitamin D'nin en önemli görevi, kemik, bağırsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasını; bağırsakta Ca ve P emilimini sağlayarak, paratiroid hormon (PTH) ile birlikte Ca ve P düzeylerini fizyolojik aralıkta tutarak düzenlemektir. Ayrıca, bu etkileriyle birlikte kemik mineralizasyonunu optimal düzeyde tutarak, metabolik ve nöromusküler stabilite sağlanmaktadır (Jameson ve Weetman, 2004; Holick, 2006b).

D vitamini eksikliği artık yaygın olarak kabul görmekte olup çocuklarda raşitizme neden olurken, yetişkinlerde osteopeni ve osteoporozu hızlandırıp, kırık

riskinde artışa neden olabilmektedir. Eksikliğinde kanser riskinde, otoimmün hastalıklarda, hipertansiyon, insülin direncinde ve diyabet riskinde, kalp yetmezliğinde de artış saptanmıştır. B lenfositlerin immunglobulin sentezini ve T helper hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğinden bağışıklık sistemini düzenleyici etkisi, D vitamininin otoimmün hastalıklarda kullanımını da gündeme getirmiştir. Ayrıca D vitamininin nötrofil ve makrofajların fagositoz fonksiyonunu bozduğu yönünde çalışmalar vardır. D vitamininin beyin ve mental fonksiyonların gelişiminde etkili olduğu görülmüştür. D vitamin eksikliğinde depresyon sıklığında da artış saptanmıştır (Jones ve ark., 1998; Holick ve Chen, 2008). Vitamin D metabolitlerinin enflamatuvar yanıtı değiştirebileceğinden ve antimikrobiyal etkileri olabileceğinden (Miley ve ark., 2009), serum 25(OH)D ve periodontal hastalık arasında kuvvetli bir bağ olduğu, aynı zamanda, periodontal hastalık ile ilişkili olan yıkıcı matriks metalloproteinazların üretimini azalttığı ileri sürülmüştür (Grant ve Boucher, 2010).

PTH'nın başlıca görevi ekstrasellüler sıvıda Ca konsantrasyonunu normal seviyede tutmaktır. PTH, ana hedef organlardan kemik ve böbrek üzerine direkt ve 1,25(OH)2D3 vitamini sentezi üzerinden bağırsakta indirekt etki göstererek serum Ca konsantrasyonunu artırır (Fitzpatrick ve Bilazikian, 1996; Jameson ve Weetman, 2004).

Sağlıklı insanlarda popülasyonun %1-2 sıklığında Sekonder Hiper paratiroidizm (SHPT) görüldüğü, genellikle nedeninin düşük Ca alımı ve vitamin D eksikliği olduğu ve geçici bir durum olduğu bilinmektedir (Saleh, 2006). D vitamini metabolitleri ile PTH arasındaki negatif ters döngü olması ve Paratiroid bezi hücrelerinde 1,25(OH)2D3 reseptörlerinin bulunması, bu metabolitin PTH salgılanmasında önemli bir görevi olduğunu düşündürmektedir (Avila ve ark., 2007).

Liu ve ark. (2010), 19 generalize agresif periodontitisli bireyde yaptıkları çalışmada agresif periodontitis vakalarının % 36' sının D vitamini eksikliği ve yüksek PTH değerlerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Anbarcıoğlu ve ark. (2012), kronik ve agresif periodontitisli bireylerin serum 1,25(OH)2D3 düzeylerini tartıştıkları çalışmalarında, periodontal hastalıklı bireylerin vitamin D eksikliği gösterdiklerini izlemişlerdir.

Bu çalışmamızda osteoklastik kemik rezorpsiyonu oranını etkileyen en önemli faktörlerden biri olan PTH' ın periodonsiyumda ve periodonsiyumdan köken alan hücrelerde de direkt veya indirekt etkileri olabileceğinden yola çıkarak, periodontal dokuların, D vitamini eksikliğinde ve yetmezliğindeki artmış PTH düzeyinden etkilenme oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

Dişeti hastalığı genel olarak gingivitis ve periodontitisin ikisini ifade eder. Gingivitis, diş çevreleyen yumuşak dokuların enflamasyonudur ve diş üzerinde biriken mikrobiyal plağa karşı immün cevap sonucunda oluşan bir durumdur. Gingivitis, sigara, bazı ilaçlar, hamilelik ve ergenlikte gözlenen hormonal değişiklikler gibi pek çok faktörden etkilenir. Gingiviti periodontitis takip eder (Kinane, 2001). Ancak her gingivitis periodontitise dönüşmez (Tatakis ve Kumar, 2005). Bireyin immün ve enflamatuvar yanıtına göre değişkenlik gösterir. Periodontitis, mikrobiyal dental plakla başlar ve periodontal ligament, kemik ve yumuşak doku dahil olmak üzere diş destek yapılarının yıkımını içerir. Dolayısıyla dişlerin kaybına neden olabildiğinden en belirgin periodontal hastalıktır (Kinane, 2001).

Periodontal tanı, hastanın periodontal durumunun belirlenmesinde önemli bir basamaktır (Armitage, 2004).

Periodontal hastalıklar günümüze kadar çeşitli şekillerde sınıflandırılmış olmakla günümüzde kabul edilen son sınıflama 1999 Uluslararası Periodontoloji çalıştayında kabul edilen sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre ana kategoriler aşağıdaki gibi listelenmiştir:

1. Gingival hastalıklar
2. Kronik periodontitis
3. Agresif periodontitis
4. Sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis
5. Nekrotizan ülseratif gingivitis/periodontitis
6. Periodonsiyum apseleri
7. Endodontik lezyonlarla kombine periodontal hastalıklar
8. Gelişimsel veya kazanılmış deformite ve durumlar

(Armitage, 1999).

Sağlıklı dişeti pembe rengi ve sıkı formuyla karakterizedir. Dişler arası kontak alanlarını dolduran dişetinde, sondalama ile kanama olmaz, interdental olarak sıkı formdadır. Diş ve yumuşak dokular arasında bıçak sırtı şeklinde sonlanan marjin bulunur. Normal gingiva enflamasyonun histolojik görünümünden yoksundur, fakat bu ideal durum mikroskobik doku bölümlerinde çok nadir gözlenir. Hatta çok sağlıklı durumlarda, gingivada ağırlıklı olarak polimorfnükleer lökositler veya nötrofillerden oluşan lökosit infiltrasyonu vardır (Kinane, 2001).

Periodontal hastalıklarda primer etyolojik faktör bakteriyel biyofilmdir ve yaklaşık 500 bakteri türü insan plak örneklerinde saptanmıştır (Meikle ve ark.,1986; Dixon ve ark., 2004; Madianos ve ark., 2005). Sağlıktan hastalığa geçişte sağlıklı dişetinde baskın olan Gr(+), hareketsiz ve fakültatif anaerobik bakterilerin yerini, Gr(-), hareketli anaerobik bakteriler almaya başlar (Dixon ve ark., 2004; Tatakis ve Kumar, 2005).

Gingivitisin sadece bir hastalık değil farklı süreçlerin çeşitliliği ile meydana gelen bir hastalık spektrumu olduğu düşüncesi kabul görmüştür. Bakteriye bağlı görülen gingivitis dişeti inflamasyonunun en yaygın formu olduğu bir gerçektir, bununla birlikte gingival dokuları etkileyen tüm hastalık bulgularının isimlendirilmesi için gingivitis kullanılmıştır. Dişeti hastalıklarının varoluşu göz önüne alındığında dental plak ile başlar ve dişeti dokusu ile sınırlıdır (Mariotti, 1999).

Kısa dönemli deneysel çalışmalarda mikroorganizmaların oral hijyen alışkanlıklarının bırakılmasının ardından ilk birkaç gün içinde gingivitisin klinik ve mikroskopik semptomları görülmeye başlar (Löe ve ark., 1965).

Gingival hastalıklarda, dişeti enflamasyonunun göstergelerinin klinik belirtileri, dişeti formunda, konturunda, renginde meydana gelen değişikliklerle birlikte, periodonsiyum üzerinde periodontal ataçman veya alveoler kemik kaybı olmadan ya da; geçirilmiş bir hastalık döneminden sonra remisyon döneminde fakat azalmış periodonsiyum ile ilişkili olmalıdır (Mariotti, 1999).

Periodontitis patojen bakterilerin varlığının gerekli olduğu fakat yeterli olmadığı, multifaktöriyel bir hastalıktır. Konağın immün ve inflamatuvar yanıtı, çevresel, genetik ve davranışsal pek çok faktörün etkisi altında, mikrobiyal soruna karşı ,yıkıcı hastalığın gelişmesinde önemli bir belirleyicidir (Champagne ve ark., 2003). Patojen bakteri türlerinin, periodontal dokulara zarar verebilmeleri için kolonize edilebilir olmaları gerekir, subgingival alanlarda kolonize olabilmeleri içinse, periodontal dokulara tutunmaları, çoğalmaları, diğer mikroorganizmalarla onların yaşam alanlarında rekabet edebilmeleri gerekir ve konak savunma mekanizmalarını alt edebilmelidirler (Kinane, 2001).

Periodontitis, geri dönüşümsüz periodontal doku ve diş kaybına neden olan, subgingival bakterilere karşı kronik inflamatuvar bir yanıttır. Periodontitisin ilerlemesi; gerilemesi ve alevlenmesi kronik olabilir ve/veya erken dönemlerinde fark edilmeyen minimal semptomları ile kalabilir. Klinik olarak teşhisi, klinik ataçman kaybının, cep

derinliğinin veya radyografik olarak kemik kaybının tespiti ile teŖhis edilir (Champagne ve ark., 2003). İlk klinik deđiŖikliklerden bir tanesi, gingival cep oluŖumu ile sonuçlanan, birleŖim epitelinin kök yüzeyi boyunca apikale gcdr (Nanci ve Basshard, 2006). Periodontitisi gingivitisten ayıran ayırt edici klinik faktör de klinik ataçman kaybıdır. Bazı vakalarda ataçman kaybına marjinal diŖeti çekilmesi de eklenebilir. Devam eden sondalamada kanama gibi enflamasyonun klinik belirtisi, kanama alanındaki ataçman kaybının potansiyel varlığı konusunda güvenilir bir gösterge olduğunu kanıtlamıŖtır. Periodontitis klinik, radyolojik, tarihsel ve laboratuvar özelliklerine göre üç ana alt sınıfta toplanabilir (Hinrichs ve Novak, 2012).

Kronik periodontitis; yetiŖkinlerde yaygın olmasının yanında çocuklarda da gözlenebilir. Yıkım miktarı subgingival plak birikiminin yarattığı alana özgü etkiden dolaydır. YavaŖ ilerleme oranıyla birlikte hızlı ilerleme periodları da mümkün olabilir. Hastalığa zemini hazırlayan lokal faktörler bulunmasının yanında, sigara, emosyonel stres gibi çevresel faktörlerden de etkilenebilir (Hinrichs ve Novak, 2012).

Agresif periodontitis; kronik periodontitisten daha az mikrobiyal yığılım ile karakterize olması, daha uzun ve sessiz periyodlarda, daha hızlı ataçman kaybı ve ailesel yatkınlık göstermesiyle ayrılır (Armitage, 1999).

Sistemik hastalıkların belirtisi olan periodontitis; klinik bulguları çoğunlukla erken yaŖta göründüğünden, hızlı ataçman kaybı ve erken diŖ kaybı potansiyeli olan periodontitisin agresif formları ile karıŖtırılabilir. Sistemik durumun önemli hazırlayıcı faktör olduğu, diŖtaŖı ve plağın büyük miktarlarda olmadığı durumlarda kullanılacak bir tanıdır (Hinrichs ve Novak, 2012).

Periodontitis vakalarında, klinik ataçman kaybı miktarı baz alınarak Ŗiddeti kategorize edilmektedir. Buna göre; klinik ataçman kaybının 1-2 mm olduğu vakalar hafif, 3-4 mm olduğu durumlar orta, 5 mm den fazla olması durumunda Ŗiddetli olarak belirtilir. Periodontal hastalık eğer diŖlerin %30 kadarını etkilemiŖse lokalize, %30 dan fazlasını etkilemiŖse generalize olarak tanımlanır (Armitage, 1999).

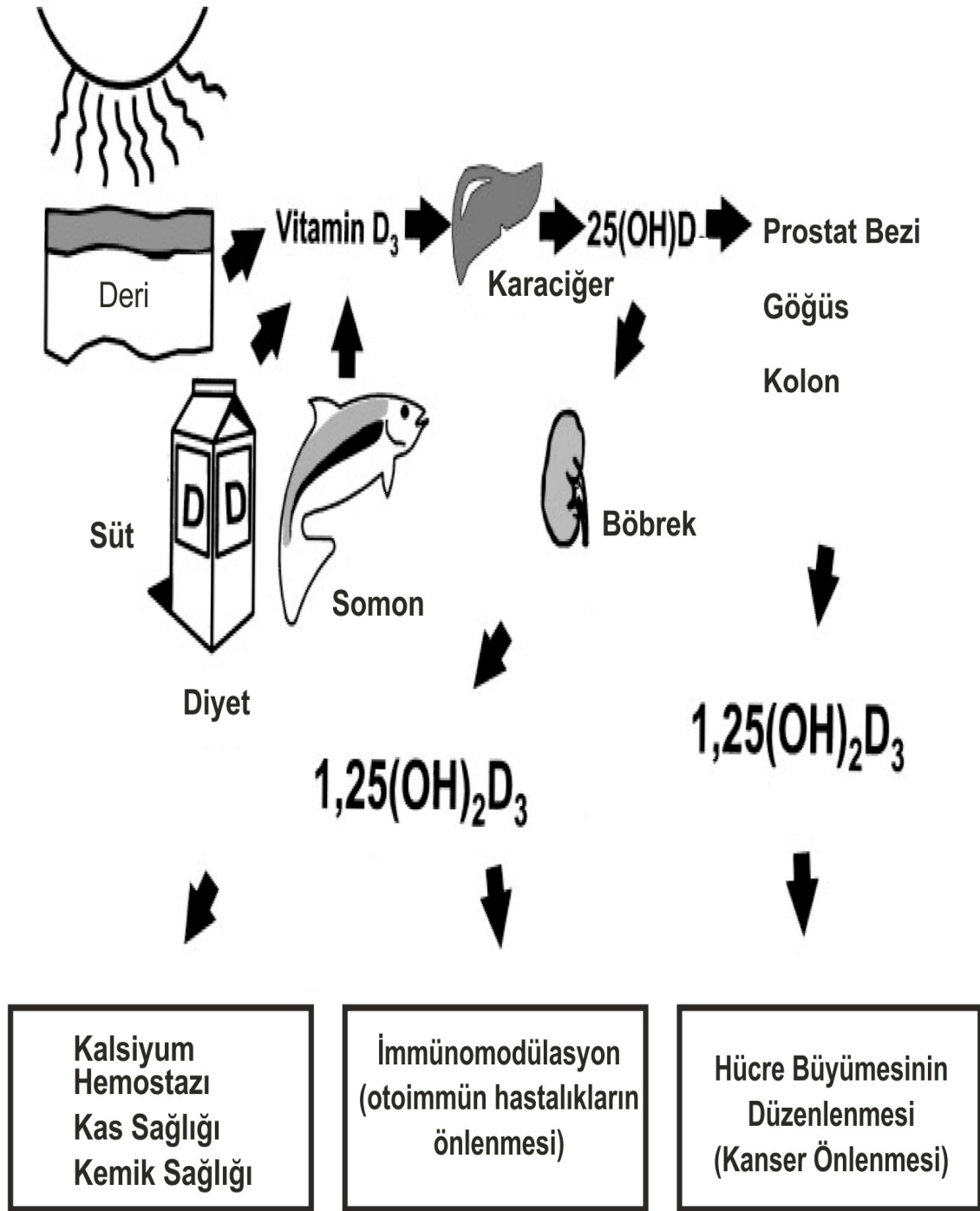
Yapılan alıŖmaların pek çoğunda popülasyonun büyük bir kısmının periodontitis riski altında olduğunu ancak, sadece %5-20 arasındaki bölümünde periodontitisin yıkıcı formlarının gözlendiği bildirilmiŖtir (Fenesy, 1998).

2.2. D Vitamini Fizyolojisi ve Metabolizması

İlk olarak 1918 yılında Mellonby ve arkadaşları tarafından bebeklerde raşitizmin morino balığı karaciğer yağı ile engellenmesinin ardından, Mc Collum ve arkadaşları tarafından bu yeni birleşim faktörü; yağda eriyen vitaminlerden olan vitamin D olarak adlandırılmış (Holick, 2006a), Ca 'un yetersiz alımından kaynaklanan kemik gelişim hastalığı olarak tanımlanan raşitizm'in tedavisi olarak ortaya konmuştur (Holick, 2006a; White, 2008).

Vitamin D, ana kaynağı ultraviole (UV) ışın ile deride sentezlenen D3 formu kolekalsiferol, besinlerle alınan D2 formu ergokalsiferol olmak üzere iki preküsörü ifade eder. D2 vitamini, D3 vitamininden 22. ve 23. karbonlarda çift bağ ve 24-metil grubunun olması ile farklılık gösterir. D3 vitamini ise D2 vitamininden daha aktif, plazma yarı ömrü daha uzun, proteine bağlanma özelliği daha fazla olmasıyla ayrılır. D3 vitamini deri sentezi dışında sentetik olarak da elde edilebilir (Holick, 2003a; 2003b).

D vitamininin metabolik aktivasyonunun ilk adımı karbon 25 hidroksilasyonudur. Deri, bağırsak, böbrekler dahil olmak üzere vitamin D'nin 25 hidroksilasyonunu katalize ettikleri rapor edilse de, bu reaksiyon öncelikli olarak karaciğerde gerçekleşir. 25-hidroksivitamin D'nin dolaşımdaki seviyesine karaciğer dışı kaynakların katkısı belirsizdir. Karaciğer 25-hidroksilasyonu sitokom P-450 monooksijenazları içerir. Biri mitokondriyal diğeri mikrozomal en az iki enzim bildirilmiştir (Brown ve ark., 1999). Vitamin D bir kez diyetle alındığında veya UV ışının varlığında 7-dehidrokolesterolün termal ve fotokimyasal dönüşüm yoluyla deride sentezlendiğinde (White, 2008), karaciğerde 1,25(OH)2D3'e dönüşür ve böbrekte vitamin D bağlayıcı reseptöre (VDR) bağlanarak hücre içine alınır. 25(OH)D 1- α -hidroksilaz (1- α basamağı) ile biyolojik aktif form olan 1,25 dihidroksivitamin D3[1,25(OH)2D3]'e dönüştürülür. Bu aktif form, hedef organlarda (bağırsak, böbrek, kemik ve paratiroid gibi) etkisini vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak göstermektedir (Şekil 1) (Holick, 2003a).



Şekil 1: Vitamin D₃ üretimi, metabolizması ve biyolojik fonksiyonları (Holick, 2003a'dan uyarlanmıştır)

2.2.1. D Vitamini Reseptörü (VDR)

Vitamin D'nin, Ca dengesinin sağlanmasında, hücre çoğalmasında ve hücre farklılaşmasında olduğu gibi pek çok hedef dokuda, biyolojik rolü vardır. Vitamin D'nin bu biyolojik rollerinin pek çoğu hedef gen kontrol mediatörü VDR üzerinden

uygulandığı kabul edilir (Kato, 2000). VDR, vitamin D 'nin aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D3 'ün nükleer reseptör süperfamilyasından biyolojik mediatörüdür (Makishima ve Yamada, 2005) ve bağlayıcı indüklenebilen transkripsiyon faktörü olarak rol oynar (Kato, 2000).

Ligand bağlama özelliklerine göre üç gruba ayrılan 48 adet insan nükleer reseptörü tespit edilmiştir. Homodimerler olarak hareket eden ve endokrin sinyallere aracılık eden birinci grup steroid hormon reseptörleridir ve östrojen, progesteron, androjen, glukokortikoid ve minerokortikoid reseptörleri içerirler. İkinci grupta metabolik sensörler yer alır ve başlangıçta orphan reseptörler olarak tanımlanmışlardır (Shulman ve Mangelsdorf , 2005). Yağ asitleri, safra asitleri, oksisoller bu reseptör grubundadır. Bu metabolitlerin algılama reseptörleri, retinoid X reseptörleri (RXR) ile heterodimerleri oluşturmaktadır. Orphan reseptörlerin üçüncü grubunun bilinen fizyolojik bir ligandı yoktur ve fosforilasyonu içeren ligand bağımlı mekanizmalar tarafından düzenlenebilirler. VDR 'nin hem endokrin sinyal 1,25(OH)2D3 ve hem de litholik asit gibi metabolitlere karşı cevabı, endokrin reseptör ve metabolik sensör olarak işlevselliğe sahip olduğunu gösterir (Makishima ve Yamada, 2005).

1,25(OH)2D3-VDR kompleksi hücre çekirdeğinde retinik asit X reseptörü ile birleşerek DNA üzerindeki vitamin D cevap elementi (VDRE) bölgesine bağlanarak Ca bağlayıcı proteinlerin sentezini tetiklemektedir. Bu reaksiyon zinciri sonucu bağırsaklardan Ca Emilimi gerçekleşmektedir (Holick, 2003b). Genellikle her gen için farklı VDRE rol almaktadır. VDRE, vitamin D'nin hormonal formu olan 1,25(OH)2D3 (Kalsitrol)'ün DNA' ya bağlanacak kısmı ile ilişkiye girer ve onun hetero veya homodimerizasyonunun oluşmasına aracı olur. VDR homodimeri (VDRXVDR) VDR heterodimere (VDRXXR) nazaran osteokalsin gen ekspresyonunu düzenlenmesinde daha etkindir (Ferrari ve ark., 1999).

Diyetle Ca alımı, VDR gen ekspresyonu üzerinde çift etkili olabilir, çünkü diyetle düşük Ca alımı üzerinde, PTH seviyesinin eş zamanlı artışı ile transkripsiyonel bir baskı sonucu, 1,25(OH)2D3 tarafından VDR gen ekspresyonunun homolog stimülasyonu açıkça meydana gelmez (Christakos ve ark., 1996; Ferrari ve ark.,1998).

Vitamin D eksikliği, diyetle alınan Ca ve P 'in yetersiz emilimine sebep olur, osteomalazi ve raşitizme yol açan kemik Ca depolarını harekete geçirmek için PTH sekresyonunun artması ile sonuçlanır (Malloy ve ark., 1999).

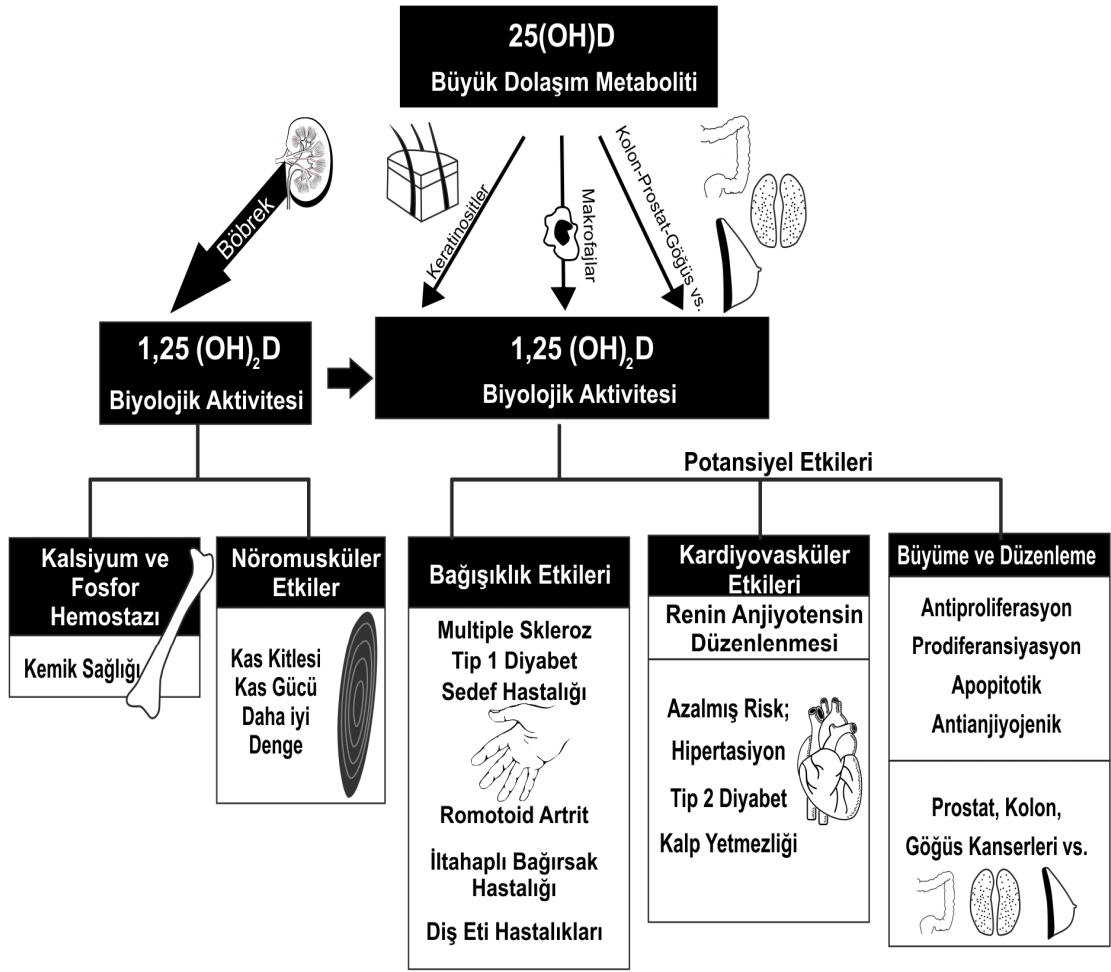
VDR genindeki mutasyonlar kalıtsal vitamin D'de (HVDRR) –dirençli raşitizmde tespit edilmiştir ve VDR-sıfır fareler raşitizm ve hipokalsemi ile karakterize HVDRR fenotipi sergilerler (Makishima ve Yamada, 2005).

Bu bulgular D vitamini eksikliği ve HVDRR ile ilişkili anormal kemik mineralizasyonunun, bozulmuş bağırsak Ca emilimine bağlı olduğunu göstermektedir (Nijenhuis ve ark., 2005).

VDR ilk olarak mineral dengesiyle ilgili vitamin D klasik hedef organları olan kemik, böbrek, paratiroid bezler de bulunmuştur. Daha yakın zamanda; VDR diğer birçok doku ve hücre tiplerinde tespit edilmiştir. Bu klasik olmayan vitamin D hedef organları; hücre farklılaşması indüksiyonu, hücre büyümesi inhibisyonu, diğer hormonal sistemlerin kontrolü olan immün yanıtın düzenlenmesini kapsayan çeşitli biyolojik eylemlerle 1,25(OH)₂D₃ 'e yanıt vermektedir. Bu eylemler 1,25(OH)₂D₃'ün immün fonksiyon bozukluğu (otoimmün hastalıklar), endokrin bozuklukları (hiperparatiroidizm) ve hiperproliferatif bozukluklarda (lösemi, kanser, sedef hastalığı) bir dizi yeni terapötik uygulamalarını ileri sürmüştür (Brown ve ark., 1999).

2.2.2 D Vitamininin Etkileri

Vitamin D'nin en önemli görevi, bağırsakta Ca ve P emilimini sağlayarak, PTH ile birlikte Ca ve P düzeylerini fizyolojik aralıkta tutmaktır. Ayrıca, bu etkileriyle birlikte kemik mineralizasyonunu optimal düzeyde tutarak, metabolik ve nöromusküler stabilite sağlanmaktadır (şekil 2) (Holick, 2006a).



Şekil 2: 1,25-dihidroksivitamin D' nin endokrin ve otokrin veya parakrin fonksiyonları (Holick, 2006a'dan uyarlanmıştır)

Böbrekler 25(OH)D'yi 1,25(OH)2D'ye dönüştürmek için endokrin organ olarak hizmet verir. 1,25(OH)2D bağırsaklarda Ca ve Fosfor emilimini uyararak kemik sağlığı için Ca düzenleyici işlevlerini yürütür. 1,25(OH)2D'nin dolaşımdaki seviyesi, VDR'ye sahip ve Ca homeostasında ve kemik sağlığı düzenlenmesinde bir işlevi olmayan, diğer hücrelerin ve dokuların aktivitelerini etkileyebilir. Bu diğerlerinin yanı sıra, kalp, iskelet kası, aktif T ve B lenfositleri, göğüs, kolon ve prostatı içerir. Buna ek olarak; insan ve hayvan hücreleri ile yapılan laboratuvar çalışmalarında, pek çok doku ve hücre VDR'yi salgılamaz fakat aynı zamanda böbrek ile aynı 1α hidrosilazı salgılar. Bu nedenle akciğer, kolon, prostat, ve göğüs dahil olmak üzere pek çok organın, lokal olarak büyüme ve farklılaşma gibi hücresel çeşitli fonksiyonları düzenlemeye yardımcı olmak için 1,25(OH)2D3 ürettiği ileri sürülmüştür. Düşük rakımda güneşe maruz kalmak ve 25(OH)D 'nin yüksek serum düzeyleri, kronik hastalıkların görülme

sıklığındaki azalma ile ilişkili olması epidemiyolojik kanıtları açıklamaya yardımcı olabilir.

İntestinal Ca Emilimi azaldığında 1,25(OH)₂D vitamini osteoklastların aktivitesini arttırarak kemik Ca mobilizasyonunu hızlandırır (Fraser, 1995). İntestinal P Emilimi ise D vitaminine daha az bağımlıdır. Buna rağmen D vitamini eksikliğinde serum PTH düzeyi artarak P'un renal emiliminin azalmasına neden olur. D vitamini eksikliğinde gelişen hipofosfateminin nedeni artmış PTH düzeyleridir. D vitamini kemiklerde osteoblast ve osteoklast oluşumları üzerinde rol oynamaktadır. Osteoblastlar kemik mineralizasyonunda önemli rol oynayan osteokalsin üretimini arttırırken, mineralizasyonda rol alan alkelen fosfataz (ALP) yapımını da arttırmaktadır. D vitamini, serum Ca ve P seviyelerinde artışa neden olmaktadır. İntestinal Ca emiliminin azaldığı durumlarda 1,25(OH)₂D vitamini osteoklastların aktivitesini arttırarak kemikten Ca mobilizasyonunu arttırır. Hipokalsemi ardından sekonder paratiroid hormon (SPTH) artışı kalsitriol sentezini uyarır. Kalsitriol hücrelerde proliferasyonun inhibisyonuna ve diferansiyasyonuna neden olmaktadır (Aslan, 2012; Fraser, 1995).

2.2.3 D Vitamini Eksikliği

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir. Vitamin D'nin dolaşımdaki en önemli formu olan 25(OH)D; vitamin D'nin güneşe maruz kalma ile üretilen veya diyetle alımının her ikisinin de toplamıdır (Holick, 2006a; 2006b; Holick, 2009).

Çoğu uzman, serum 25(OH)D 21-29 ng/ml düzeyinde yetersiz kabul edilse de, 20 ng/ml olarak kabul edilirliliğine inanılır. Amaç D vitamininin sağladığı tüm yararlarından faydalanmak için 30 ng/ml seviyesinin çocuk ve yetişkinlerde korunması olmalıdır (Holick, 2009). Hastanın vitamin D eksikliğini, yetersizliğini belirlemede tek vitamin D metaboliti 25(OH)D'dir (Bouillon 2001; Dawson ve ark., 2005; Holick, 2006a; Holick, 2006b).

Sıklıkla gözlenen D vitamini eksikliği çocuklarda raşitizme neden olurken, yetişkinlerde, osteopeni ve osteoporozu hızlandırıp, kırık riskinde artışa neden olabilir. D vitamini eksikliğinin kanser riskinde artışla, otoimmün hastalıklarla, hipertansiyon ve bulaşıcı hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Serumda 75 nmol/L den fazla veya 30

ng/ml vitamin D düzeyi, vitamin D' nin yararlı etkilerini en üst düzeye çıkarmak için gereklidir (Holick ve Chen, 2008).

D vitamini eksikliğinde, insülin direnci ve diyabet riskinde, kalp yetmezliğinde artış saptanmıştır. B lenfositlerin immunglobulin sentezini ve T helper hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğinden bağışıklık sistemini düzenleyici etkisi, D vitamininin otoimmün hastalıklarda kullanımını gündeme getirmiştir. D vitamininin beyin ve mental fonksiyonların gelişiminde etkili olduğu görülmüştür (Jones ve ark., 1998). Siyah ırk ve koyu tenlilere ultraviyole ışınların ciltten geçişinin daha az olması nedeniyle ciltte D vitamini üretimi daha azdır. Bu nedenle siyah ırkta D vitamini eksikliğine daha fazla rastlanmaktadır. Koyu tenlilerde yüz, eller, kollar veya bacakların haftada 2-3 kez 10-15 dakika güneşte kalmaları önerilirken, açık tenlilerde bu 5-10 dakikaya kadar inebilmektedir (Vieth, 1999).

2.3. Paratiroid Hormon, Sentezi ve Düzenlenmesi

Paratiroid bezleri 200 mg ağırlığında, birincil fonksiyonları Ca homeostazını sağlamak üzere PTH salgılamak olan farengal keseden türeyen endodermal orijinli bezlerdir (Burns, 1974). PTH 84 aminoasitlik bir protein olup, paratiroid bezler içindeki baş hücrelerinde üretilip depolanır ve serum Ca seviyesinde azalma olması durumunda fizyolojik olarak salgılanır (Habener, 1976).

PTH salgılanmasının kontrolü primer olarak extrasellüler Ca seviyelerine bağlı olarak kontrol edilir. Serum Ca seviyesindeki değişiklikler PTH sekresyonunda artış veya azalmaya neden olur (Brown,1993). Bu nedenle hipokalsemi durumunda PTH sekresyonunda artış, hiperkalsemi varlığında ise PTH sekresyonunda baskılanma gözlenmektedir (Nusynowitz, 1973; Grant, 1990).

PTH sentezi ve düzenlenmesi serum Ca konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Serum Ca ve PTH arasında ters yönlü bir ilişki vardır. Serum Ca eşik değeri olan 5,2 mg/dl' nin altına indiğinde, homeostazı sağlamak için, sentezi ve salgılanması artar, hipokalsemi devam ederse, sentez kapasitesini arttırmak için bezler hipertrofik ve hiperplazik olur. Hipokalsemi ve diğer uyarıcı ajanların PTH salgılanmasını stimüle etmesi esas hücrelerde adenilat siklazın stimülasyonu ve hücre içinde siklik adeninmonofosfat (cAMP)'ın birikmesi ile sekretuar granüllerin ekzositozunun artması sonucu gerçekleşmektedir. Paratiroid adenil siklaz, Ca ile inhibe olur; hiperkalsemik durumlarda cAMP yapımı minimaldir. Ca, PTH salgılanmasını kontrol eden başlıca faktör olmakla beraber cAMP de PTH salgılanmasında önemli bir hücrel regülatördür.

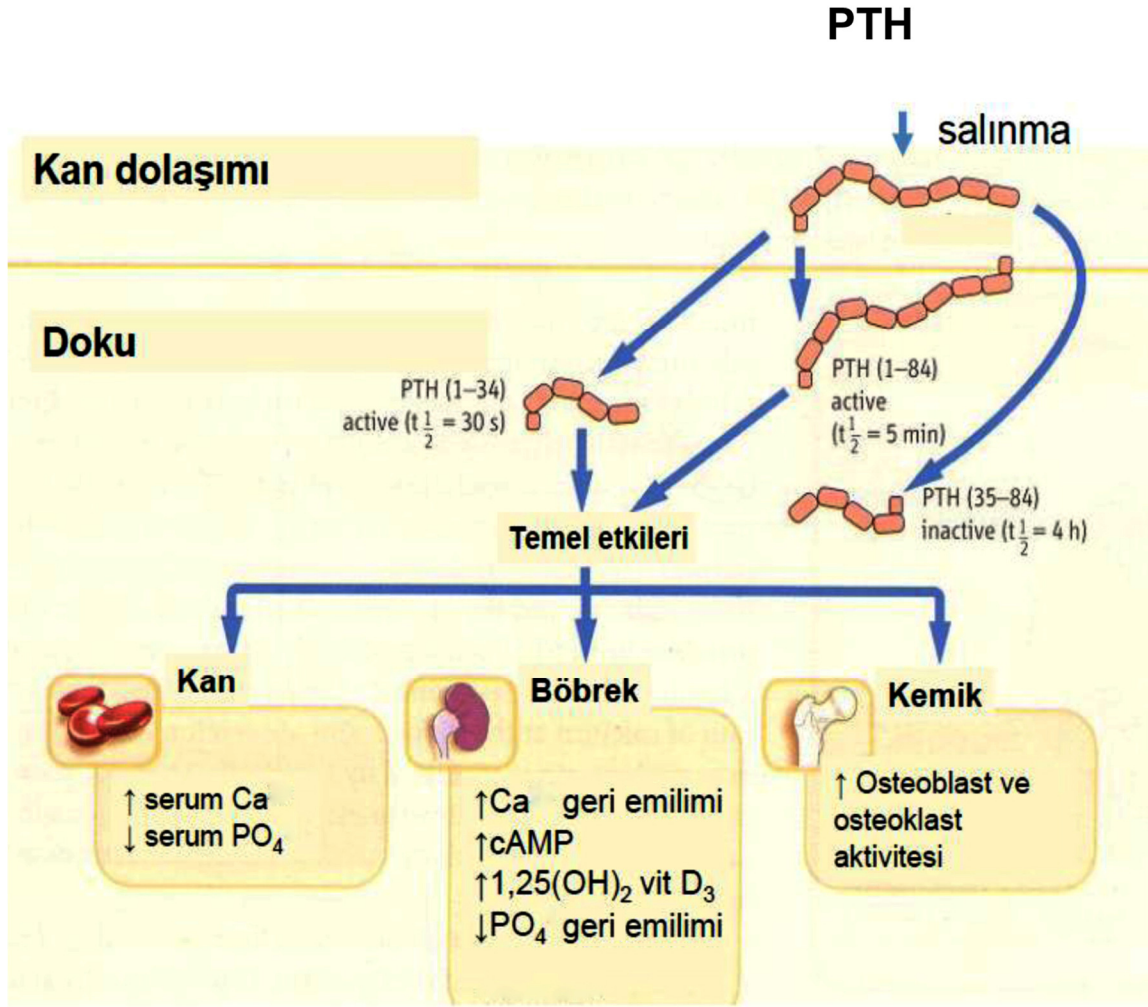
Beta adrenerjik katekolaminler, dopamin, sekretin, histamin ve PGE2 adenil siklazı aktive ederek paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini artırır. 1,25(OH)2D3 paratiroid bezler üzerine direkt etkiyle prePTH mRNA'yı azaltarak PTH salgılanmasını inhibe eder (Karakoç ve Hamaloglu, 2004).

2.3.1 Paratiroid Hormonun Etkileri

PTH ana hedef organlardan kemik ve böbreklere direkt, gastrointestinal yola indirekt olarak etki eden bir hormondur (Fitzpatrick ve Bilazikian, 1996) ve devamlı olarak kan dolaşımında endojen Ca iyon konsantrasyonunun optimum düzeyde kalmasına yardımcı olur. Bu etkiler paratiroid dokuda Ca sensör reseptörlerinin varlığı aracılığıyla gerçekleşir. Serum Ca seviyesindeki yükselmeler reseptörü uyarır ve bu da PTH sekresyonunda bir azalmaya yol açmaktadır. Benzer şekilde, serum Ca seviyesindeki azalmalar, Ca'un kemiklerden kan dolaşımına hareketine sebep olan PTH konsantrasyonunu artırır (Aggarwal ve Zavras, 2012). İskelet sisteminden Ca salınımını, böbreklerden Ca emiliminin ve gastrointestinal sistemde de 1,25(OH)2D3 yardımıyla Ca emilimindeki artışı uyararak göstermektedir (Şekil 3) (Guyton, 1989; Hayes ve Conway, 1991; Silver, 2001; Taniegra, 2004). Aynı zamanda vitamin D'nin aktive edilmiş formunun formasyonuna katkı için böbreklerde 1- α hidroksilazın enzimatik aktivitesini artırır (Jilka, 2007). PTH, P metabolizmasının düzenlenmesinde de etkin rol oynamaktadır. Vücutta P artışı dolaşımdaki Ca konsantrasyonunun azalmasına neden olur ve azalan Ca düzeyi ile artan PTH ile fosfatüri gelişimi gözlenir (Cole ve Eastoe, 1989; Fitzpatrick ve Bilezikian, 1996).

PTH'ın hücre dışı sıvıda Ca arttırıcı etkisi 4 yolla gerçekleşmektedir;

1. İskelet Ca'nun plazma mobilizasyonunu arttırması,
2. Ca'un renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunu arttırması,
3. Renal proksimal tubulusda 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırarak 1,25(OH)2D3 aktivitesini arttırarak vitamin D3 sentezini arttırması,
4. Renal tübüler sıvıdan inorganik P'ın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu P konsantrasyonunun azalması (Karakoç ve Hamaloglu, 2004).



Şekil 3: Paratiroid hormon etkileri (Guyton, 1989'dan uyarlanmıştır)

2.3.2. Hiperparatiroidi Tanımı ve Sınıflandırılması

Hiperparatiroidi (HPT) PTH' nin aşırı salgılanması sonucu ortaya çıkan çeşitli sistemik etkileri ile hedef organlarda patolojik değişimlere neden olan bir hastalıktır (Hayes ve Conway, 1991; Tian ve ark., 1993; Taniegra, 2004).

HPT etyolojik olarak primer ve sekonder HPT olarak iki grupta tanımlanır (Hayes ve Conway, 1991).

Primer HPT (PHPT): Herhangi bir uyarana bağlı olmadan PTH'nin gerekenden daha fazla salgılanması ile ortaya çıkan Ca metabolizması bozukluğudur (Bilezikian, 2002). PHPT vakalarının %80-85'inden tek paratiroid adenomu, %10-15'inden paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, %1'inden paratiroid karsinomu sorumludur (Kearns ve Thompson, 2002; Taniegra, 2004). Laboratuvar testlerinde herhangi bir malignite yoksa sürekli hiperkalsemi (8.6-10.2 mg/dl) ve PTH seviyesinin (10-65 pg/ml) artışı PHPT teşhisinde önemli

bulgularındandır (Taniegra, 2004; Bonen ve ark., 2004; Padbury ve ark., 2006). Fazla miktarda salgılanan PTH, hiperkalsemi nedenidir (Krempl ve Medina, 2003) ve miktarı artan Ca'un bir kısmı böbreklerden atılır. Fazla Ca ile birlikte kemiklerden inorganik P da dolasına katılır ve P fazlası böbreklerden atılır (Vender ve ark., 1971; Taniegra, 2004). Hiperkalsiüri HPT' de beklenen bir bulgudur. Serum P düzeyi hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin ölçüde düşük olarak bulunur. Serum ALP değeri yüksek olabilir. Kemik yapımını gösteren bulgulardan (alkalen fosfataz, osteokalsin) ve kemik yıkımının spesifik göstergelerinden (idrarda pridinolin, deoksipridonilin ve tip I kollajen N-telopeptidi) olmadan yüksek bulunabilir (Wysolmerski ve Insogna, 2011).

Sekonder HPT (SHPT): Paratiroid bezlerde artan PTH ihtiyacına cevap olarak, Ca homeostazını devam ettirmeye yönelik gelişen hiperplazik değişimlerle karakterize bir hastalıktır (Vender ve ark., 1971; Taniegra, 2004). SHPT gelişiminde öne sürülen mekanizmalar; P retansiyonu sonucu ortaya çıkan hiperfosfatemi, D vitamini metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak bağırsaklardan yeterince Ca emilememesi, serum Ca düzeyleri ile PTH arasındaki geri dönüşüm mekanizmasının değişmesi, PTH'nin kalsemik etkisine iskelet sisteminin direnci, böbrek fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak PTH yıkımının azalması şeklinde özetlenebilir (Ünal, 1998; Aslan, 2012). Sağlıklı insanlarda popülasyonun %1-2 sıklığında SHPT görüldüğü, nedeninin düşük Ca alımı ve vitamin D eksikliği olduğu ve bu durumun geçici olduğu bilinmektedir (Saleh, 2006). SHPT tanısı klinik hikâye ve muayene, Ca, P, PTH, 25(OH)D ve ALP düzeyinin ölçümü ile konulabilir. Vitamin D eksikliği ve kronik böbrek yetmezliği SHPT' in en önemli iki nedenidir (Fraser, 2009).

<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Yetersiz besin alımı <ul style="list-style-type: none"> - İntolerans - Kısıtlı diyet • Malabsorpsiyon <ul style="list-style-type: none"> - Çölyak hastalığı - Pankreas hastalığı - İnflamatuar barsak hastalığı - Kistik fibroz - Gastrik by-pass cerrahisi - Kortikosteroid tedavisi - Yaşlılık • Vitamin D ilişkili nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Güneş ışığından yoksunluk <ul style="list-style-type: none"> - Kuzey yarımkürede koyu renkli cilt rengine sahip olmak - Kültürel etkiler ve giyim tarzı • Kısıtlı diyet <ul style="list-style-type: none"> - Sıkı vegan ve vejeteryenlik • Karaciğer ve biliyer hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> - Malabsorpsiyon, 25- hidroksilaz eksikliği • Antikonvülzan tedavi • Vitamin D bağımlılığı, dirençli rikets ve osteomalazi • Böbrek <ul style="list-style-type: none"> • Kronik böbrek hastalığı <ul style="list-style-type: none"> - Hiperfosfatemi - 1 α- hidroksilaz eksikliği - 1.25- dihidroksivitamin D eksikliği - Parathomon yıkım klirensinin azalması 	<ul style="list-style-type: none"> • Hücrel ve dokuyla ilişkili nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Kemik <ul style="list-style-type: none"> - Büyüme • Genetik <ul style="list-style-type: none"> • Psödohiperparatiroidizm <ul style="list-style-type: none"> - parathomon rezistansı • Aç kemik sendromu • Bisfosfonat tedavisi • Laktasyon ve post laktasyon • Metastatik prostat kanseri • Kalsiyum kaybı <ul style="list-style-type: none"> • Böbrek <ul style="list-style-type: none"> - Diüretik - Artmış natriürez - İdiyopatik hiperkalsiüri • Yumuşak doku <ul style="list-style-type: none"> - Rabdomiyoliz - Akut pankreatit - Sepsis - Yanık
--	---

Şekil 4: SHPT nedenleri (Esen, 2012)

2.4. D Vitamini, HPT ve Alveoler Kemik Arası İlişki

Vitamin D'nin dolaşımdaki en büyük metaboliti olan 25(OH)D'ye hidroksilasyonu karaciğerde gerçekleşir (DeLuca, 1988; Norman ve ark., 1982). Ayrıca 1,25(OH)2D'ye hidroksilasyonu öncelikli olarak böbrekte gözlenir. Böbreklerde hidroksilasyon PTH tarafından stimüle edilir ve P tarafından baskılanır. 25(OH)D'nin biyolojik aktivitesi sınırlı iken, 1,25(OH)2D bağırsaktan Ca ve P absorpsiyonunu stimüle eden en aktif metabolittir. 1,25(OH)2D'nin üretimi direkt olarak serum Ca ve P tarafından ve dolaylı olarak serum PTH'nin azalmasıyla Ca üzerinden sıkı bir geri beslenme kontrolündedir (DeLuca, 1988; Reichel ve ark., 1989).

PTH'nin etkileri tekil değildir. Kemik apozisyonunda ve rezorpsiyonunda; serum Ca ve Magnezyum seviyeleri, vitamin D seviyesi, kortisol ve diğer faktörlerdeki değişiklikler rol oynar (Rude ve ark., 2009).

Vitamin D ve Ca kemik mineralizasyonunda ve osteoporozun önlenmesi için esastır. D vitamini Ca homeostazında, normal kemik gelişiminde ve korunmasında osteoblastları uyarıcı etkisi ile önemli bir rol oynamaktadır. Şiddetli D vitamini eksikliği mineralizasyon defektlerine neden olur, fakat kronik olarak düşük vitamin D ve Ca alımı, negatif bir Ca dengesi ve kemik kaybına yol açarak, vücudun diğer kemiklerinde yaptığı etki gibi alveoler kemikte de bunun etkilerinin gözlenmesine neden olmaktadır. Pek çok epidemiyolojik çalışma, düşük kemik kütlesi veya osteoporoz ve alveoler kemik kaybı ve diş kaybı arası pozitif ilişki olduğunu bildirmiştir (Hildebolt, 1997).

Vitamin D eksikliği çok yaygındır ve SHPT neden olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, bazı durumlarda düşük D vitamini düzeylerine karşı PTH cevabı yok denilebilmektedir. Bu durum da fonksiyonel hiperparatiroidizm (FHPT) olarak adlandırılmıştır (Rejnmark ve ark., 2008).

Vitamin D metabolitlerinin serumdaki düzeylerine bakılmadan önce; kemik ağrısı ve kas zayıflığı olan ve düşük Ca ve P seviyesi ile yükselmiş ALP aktivitesi ile de vitamin D eksikliği tanısı koymak mümkündür (Frame ve Parfitt, 1978). Düşük 25(OH)D konsantrasyonu vitamin D eksikliği özelliğidir. Düşük serum 25(OH)D konsantrasyonu 1,25(OH)2D3 serum konsantrasyonunda ve Ca absorpsiyonunda küçük bir azalmaya neden olur. Azalmış Ca konsantrasyonu PTH sekresyonunda artışa neden olur, bu da 1,25(OH)2D3 üretimini uyarır. Bu mekanizma ile serum 1,25(OH)2D3, SHPT olarak adlandırılan serum yüksek PTH konsantrasyonunu önleyecek şekilde, normal seviyelerde tutulur (Krall, 1989; Sherman ve ark., 1990).

Artmış serum PTH genellikle ilk olarak kortikal kemik kaybı ile ilişkili kemik döngüsünde bir artışa sebep olmaktadır (Silverberg ve ark., 1989). SHPT nedeniyle yüksek kemik döngüsü yaklaşık % 5 kısmen geri dönüşümlü (düşük mineralli kemik, artan remodele boşluk) ve kısmen geri dönüşümsüz (kortikal kemikte incelme) bir tutum sergilemektedir. D vitamini takviyesi, D vitamini eksikliğini normal sınırlara taşıırken ve SHPT' i de düzeltir, kemik döngüsü azalır ve sistemik kemik mineral yoğunluğu (BMD) artar. D vitamini ve Ca kombinasyonu PTH fonksiyonlarında ve kemik döngüsünde büyük azalmaya neden olur, yüksek BMD kazancını indükler ve kalça kırığı ve diğer vertebra dışı kırık insidansını azaltır (Lips, 2001).

Hücresele düzeyde kemik apozisyonunu etkilemeye yönelik PTH'nin etkisi üç şekilde gerçekleşir; osteoblast sayısındaki artış, osteoblast apozisyonunun inhibisyonu ve matrix oluşum fonksiyonunu devam ettirebilmek için sessiz astar hücrelerinin reaktivasyonu şeklindedir (Lindsay ve ark., 2007).

Kısa süreli, aralıklarla PTH' a maruz kalma, osteojenik progenitör hücrelerin proliferasyondan diferansiyasyon evresine ve hücre döngüsünden ayrılmasına sebep olur. Çeşitli osteojenik büyüme faktörleri ve sitokinler dolaylı olarak osteoblast ve osteoklastların farklılaşma sürecinde ve kemik anabolizma sürecinde dolaylı olarak yardımcı olurlar. PTH fonksiyonu aynı zamanda insülin benzeri büyüme faktör 1'e bağlıdır. İnsülin benzeri büyüme faktör 1; öncü hücrelerin matür osteoblastlara diferansiyasyonunu ve kemik apozisyonunu stimüle eder, çoğunlukla kortikal kemik ile sınırlı osteoblast apozisyonunu inhibe ederek etki gösterir. Fibroblast büyüme faktörü gibi diğer büyüme faktörleri, aynı zamanda osteoblastların proliferasyonunu uyardığı ve kemik apozisyonuna yardım ettiği gözlenmiştir (Lindsay ve ark., 2007; De Paula ve Rosen, 2010).

PTH nükleer faktör kapa B ligand aktivatör reseptörü denilen (RANKL) osteoklast ayırıcı faktör (ODF)'nin üretimi ve osteoklast farklılaşmasını stimüle eden ve kemik rezorpsiyonuna yol açan kararlı öncü osteoklast hücrelerinin ifade edildiği bir sitokin olan osteoprotegerin (OPG) aracılığıyla osteoklast stimülasyonuna neden olur. Nükleer faktör kapa B ligand aktivatörü (RANK) osteoklastların yüzeyindeki tip 1 membran proteinidir ve RANKL için reseptör olarak tanımlanmaktadır. OPG (osteoklastogenesis inhibitörü) reseptör RANK için RANKL'la yarışır (Kanzaki ve ark., 2002). Aslında bu üç molekülün etkileşimi PTH hormonunun optimal fonksiyonunu gerçekleştirebilmesi için önemlidir (Lips, 2001).

Alveoler kemik özellikle primer veya sekonder hiperparatiroidizm'in her birinden kaynaklanan artmış PTH düzeyine karşı oldukça duyarlıdır (Baylink ve ark.,1974; Frankenthal ve ark., 2002). PHPT PTH' ın sürekli artışının neden olduğu yaygın kemik rezorpsiyonu ve formasyonu ile karakterize Brown tümör olarak da adlandırılan osteitis fibrosis sistica denilen kemik lezyonlarının oluşumuna neden olur. Geçmişte çenelerin Brown tümörleri kemik ve lamina dura kayıpları karakteristik olarak HPT ile ilişkili bulunmuştur. Michigan'da PHPT vakaları ve tiroid hastalarıyla kontrolleri yapılan vaka-kontrol çalışmasında, mevcut diş sayısı, klinik ataçman kaybı ve periodontitisle ilişkili olan sondalamda kanama ve furkasyon tutulumu ile ilgili bir fark bulunamamıştır. Ancak hiperparatiroidizm olan olgular lamina dura kayıp insidansında artış, mandibula kortikal kemikte azalma ve daha fazla oral torus formasyonlarının oluşum insidansı göstermiştir (Padbury ve ark., 2006).

Osteoporöze neden olan sistemik kemik yoğunluğunun kaybı alveoler kemik kaybı için bir sistemik risk faktörü olarak görülebilmektedir (Wactawski-Wende ve ark., 1996).

BMD, kalan diş sayısı veya alveoler kemik yüksekliği arası ilişki May ve arkadaşları tarafından 1995’de çalışılmıştır, herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Ancak, Klemetti ve ark. (1994), yüksek BMD olan bireylerin düşük BMD olan bireylere oranla daha fazla diş sayısına sahip olduklarını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Hirai ve ark. (1993), iskeletsel osteoporoz varlığının, dişsiz hastalardaki alveoler sırtın azalması ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Hildebolt, 1997).

2.5. D Vitamini, HPT ve Periodontal Dokular Arası İlişki

Serum Ca seviyesi vücudun ihtiyacı olan seviyenin altına düştüğünde, PTH bağırsaklardan Ca absorpsiyonunu arttıran 1,25(OH)2D3 sentezini artırır ve PTH’ la birlikte dolaşımda depolanan Ca’u serbest bırakmak için kemik osteoklastik aktivitesini artırır (Hildebolt, 2005). Düşük serum Ca seviyesine tepki olarak böbreklerde üretilen 1,25(OH)2D3; kemikten Ca’u serbest bırakmak ve bağırsakta Ca absorpsiyonunu artırmak için vitamin D reseptörü (VDRs) ile etkileşime girdiği kemik ve ince bağırsağa nakledilir (Heaney, 2003).

Diş destek dokusu olarak tanımlanabilen periodonsiyumun, gelişimi ve sonrasındaki fonksiyonlarında sağlıklı işlevinin devamı, bileşenlerinin birbiriyle uyum içinde varlığını sürdürmesi ile sağlanabilir (Nanci, 2008). Hücresel açıdan zengin bir oluşum olan periodontal ligament (Bartold ve ark., 2000), yapısal olarak iki mineralize doku olan alveol kemiği ve sement arasında yer alan ve bu iki doku arasında fonksiyon gören özel bir bir bağ dokusudur (Nanci ve Bosshardt, 2006). Periodontal ligament hücreleri PTH’a osteoblastlara benzer şekilde cevap verme yeteneğindedirler. Bu PTH’a duyarlı reseptörlere ve osteoblast marker gen ekspresyonuna bağlanabilir. Periodontal hücreler üzerindeki etkisi öncelikle hücrelerin maturasyonuna ve PTH yönetiminin moduna bağlıdır. İnsan periodontal hücrelerinin PTH’ a karşı cevabı hücre sayısı, farklılaşması, hücrelerin remodulasyonundaki anahtar moleküllerin üretimi gibi çeşitli parametrelere göre ölçülebilir (Lossdörfer 2005, 2006a; 2006b).

Periodontitis sert ve yumuşak dokuların kendi kendine yıkımından sorumlu mekanizmalar tarafından yok edildiği periodontal floraya karşı oluşan anormol inflamatuvar cevap olarak kabul edilebilir (Birkedal-Hansen, 1993; Offenbacher, 1996).

Bu işlemin bir parçası olarak, ekstrasellüler matriks çözünmesi kemik erimesi ve lenfosit infiltrasyonuna sebep olacak şekilde bakteriyel invazyon ve sitokin salgısına monositler yanıt verir. Sitokinler hücreler arası sinyal aktarımı ile vücudun inflamatuvar yanıtını düzenler. IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler alveoler kemik rezorpsiyonuyla sonuçlanan, güçlü osteoklastojenik sinyal ajanlarıdır (Offenbacher, 1996; Graves ve Cochran, 2003).

Gruber (1991), bağışıklık hücreleri ve kemik arasındaki önemli ilişkileri destekleyen kanıtları yorumladığı çalışmada; östrojen, vitamin D, PTH, kalsitonin, interleukin-1 α ve β , TNF- α ve β , makrofaj koloni stimulan faktör, granulosit makrofaj koloni stimulan faktör, interferon- γ , lösemi inhibitör faktör, IL-6, IL-4, ve kemik morfojenik proteinleri, kemik remodülasyonunda rol oynadığını belirtmiştir. Kemik, dentin ve sement özellikle kollajen ve hidroksiapatitten oluşan mineralize mezenkimal dokular olmasına rağmen, rezorpsiyona karşı duyarlılıkları oldukça farklıdır. Kemik rezorpsiyonunun başlaması osteoblastlar üzerinde PTH'nin etkisini ve bu hücrelerin PTH reseptörlerine sahip olduğunu göstermektedir (Rodan ve Martin, 1981).

Tokunaga ve ark. (2011), yaptığı bir çalışmada, PTH'nin aralıklı uygulanması ile osteoblastik farklılaşma üzerindeki etkisi, kültürlenmiş kafatası hücrelerinde test edilmiştir ve daha sonra PTH'nin aralıklı uygulaması ve topikal etkisi, sıçanlarda deneysel periodontitisi uyaran daha sonra alveoler kemik kaybının geri ölçülmesi ile tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışma ile PTH' a maruz kalmış farelerde alveoler kemik üzerinde osteoid oluşumunda bir artış tespit edilmiştir. Sonuç olarak, topikal ve aralıklı PTH uygulaması alveoler kemik kütlelerini arttırabilir ve periodontal doku regenerasyonu için etkili olabilir.

Garcia ve ark. (2011), yaptıkları bir çalışmada, günlük yüksek Ca ve vitamin D desteğinin periodontal hastalık şiddetini azaltıcı yönde etki ettiğini göstermişler ve D vitamini takviyesinin, kemik ve Ca homeostazındaki rolünün yanında, monosit ve makrofajlardan salınan moleküllerin ve sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermesiyle sağladığını belirtmişlerdir.

Gomez ve ark. (2003), 326 birey ile vitamin D durumu ile PTH arası ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, paratiroid bezin uyarılmasının önlenmesinde yüksek vitamin D seviyesinin korunmasının gerektiğine dikkat çekmişlerdir. Ayrıca kemik remodelinginde görev alan markırların analizi, osteokalsinin PTH değerleri ile ve alkalin fosfatazın da 25(OH)D vitamini ile şekil aldığını göstermiştir .

Generalize agresif periodontitisli hastalarda Liu ve ark. (2010), yaptığı çalışmaya göre başlangıç periodontal tedavinin serum vitamin D ve dişeti oluğu sıvısı IL-1 β seviyesini azalttığını, 1,25(OH)2D3'ün periodontal enflamasyonda rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle son yıllarda 1,25(OH)2D3 ve iltihabi periodontal hastalık arasındaki ilişkinin daha ileri çalışmalarla araştırılması gerektiği üzerinde tartışmalar mevcuttur. Biz de çalışmamızda vitamin D eksikliğinin neden olduğu yüksek PTH değerlerinin, periodontal sağlık üzerindeki etkilerini araştırmayı hedefledik.

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamıza 2013 yılı Ocak ve Mayıs ayları içerisinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalında D vitamini eksikliği tanısı konmuş PTH değerleri normal sınırlarda olan 25 hasta ve D vitamini eksikliği tanısı konmuş PTH değerleri normal sınırların üzerinde olan 22 hasta ile başlanılmıştır. Kontrol grubu olarak 18 sağlıklı bireyin Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Laboratuvar analizleri yapılmıştır. Toplam 65 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin belirlenmiş D vitamini ve PTH seviyeleri için serum vitamin D3 seviyelerinin yanı sıra kemik yapım ve yıkım mekanizmasında yer alan Ca, P, ALP ve albümin kan seviye ölçümleri de değerlendirmeye alınmış ve kontrol grubunda da bu analizler yapılmıştır. Sistemik hastalığı olanlar (Diabetes Mellitus, Hipertiroidizm, Malabsorbsiyon, Karaciğer ve Renal yetmezlik, Osteoporoz tedavisi alanlar), 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olanlar, 3 ay öncesine kadar antibiyotik kullananlar, hamilelik durumu olanlar, D vitamini veya Ca takviyesi alanlar, kalsiyum karbonat, kalsiyum laktat, kalsiyum glukonat takviyesi alanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylere araştırmanın amacı ve içeriği anlatılıp gönüllü olarak araştırmaya katıldıklarına dair bilgi içeren gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Araştırma için OMÜ Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Toplantı Tarihi 24.01.2013, Etik Kurul Karar No:2013/322).

3.1. Çalışma Grupları

OMÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji A.D.'da D3 vitamin eksikliği tanısı konmuş bireylerin periodontal sağlık değerlendirmesi alt grup olarak artmış PTH düzeyi-D3 vitamin eksikliği ve normal PTH düzeyi-D3 vitamin eksikliği olarak iki grupta değerlendirilmeye alınmıştır. Yaş gruplarıyla uyumlu olacak şekilde, sağlıklı bireyler kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bireylerin D3 vitaminin yanı sıra Ca, P, Albumin, PTH, ALP seviyeleri de değerlendirilmiştir. 1999 Uluslararası periodontoloji çalıştay kriterlerine uygun şekilde periodontal sağlıkları değerlendirilerek, periodontal tanı konulmuştur.

Grup 1: Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümünde D3 vitamini eksikliği tanısı konmuş, normal sınırlarda PTH düzeyi ile ilişkili D3 vitamini eksikliği olan hastalar,

Grup 2: Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümünde D3 vitamini eksikliği tanısı konmuş, yüksek PTH düzeyi ile ilişkili D3 vitamini eksikliği olan hastalar,

Grup 3: Yaş gruplarıyla uyumlu olacak şekilde, sistemik olarak sağlıklı bireyler.

3.2. Periodontal Değerlendirme

Hastalardan alınan gönüllü olur formunu takiben periodontal hastalığın teşhisinde kullandığımız standart klinik ölçümler alınmıştır.

Ağızdaki plak oluşumu ve birikim derecesini ölçmek için Silness-Löe plak indeksi (**PI**) ; periodontal sond dişeti kenarına yakın bölgede diş yüzeyine paralel olarak dişeti oluşu bölgesinde gezdirilerek biriken plak miktarı skorlanır.

(0) Bakteri plağı yok.

(1) Gözle fark edilmeyen ancak sond sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak.

(2) İnceden orta kalınlığa kadar plak kaplıdır, çıplak gözle izlenebilir.

(3) Yumuşak eklenti fazladır ve sulkusu doldurur.

Dişeti enflamasyonunun teşhisi için Löe-Silness gingival indeksi (**GI**); periodontal sond dişin uzun aksına dik olacak şekilde dişeti kenarına temas ettirilip diş yüzeyinde gezdirilerek oluşan kanama ve dişeti yüzey özelliklerine göre skorlama yapılır.

(0) Dişeti rengi normal.

(1) Renkte hafif değişiklik, hafif ödem, provoke kanama yok.

(2) Kırmızılık, ödem, parlaklık, provoke ile kanama var.

(3) Belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya eğilim.

Sondlamada kanama (**SK**) ölçümü; her dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, distobukkal, meziolingual, distolingual, midbukkal, midlingual) periodontal sonda ile sulkus içinde kuvvet uygulamadan hafifçe gezilerek incelenen bölge, kanama varsa (+) veya yoksa (-) şeklinde değerlendirilir (Ainamo ve Bay, 1975).

Patolojik periodontal cep oluşumu ölçmek için cep derinliği (**CD**) ölçümü; Cep derinliği ölçümü için klinikte rutin olarak kullanılan periodontal sond dişeti içinde dişin uzun aksına paralel olarak itilip ilk direnç görülen yerde durularak dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe ölçülür. Her dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, distobukkal,

meziolingual, distolingual, midbukkal, midlingual) milimetrik olarak Williams sondu ile ölçüm yapılır.

Bağ dokusu ataşmanı yıkımı tespiti için klinik ataşman seviyesi (**KAS**) ölçümü; Ataşman seviyesi ölçümü cep derinliği ölçümüne benzer olarak her dişin 6 bölgesinden (meziobukkal, distobukkal, meziolingual, distolingual, midbukkal, midlingual) sondalanabilir cep tabanı ile dişin mine-sement sınırı arası ölçülerek yapılır.

Radyolojik olarak her hastadan bir defa alınan Orthopantomogram (**OPG**) radyografiler, kemik dokusundaki yıkımın şiddetini ve şeklini değerlendirilmesinde klinik tanıya yardımcı olarak kullanılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. D vitamini, PTH, Ca, P, ALP ve Albümin değerlerinin her bir grupta normal dağılıma uyduğu, Pİ, Gİ, CD, DÇ, SK ve KAK değerlerinin ise normal dağılıma uymadığı gözlemlendi. Normal dağılıma uymayan verilere log10 tabanında düzeltme uygulandı ve sonucun değişmediği gözlemlendi.

Normal dağılıma uyan veriler aritmetik ortalama \pm SS olarak, uymayan veriler ise ortanca (min-maks) olarak verildi. Verilerin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (post-hoc Tukey testi), Kruskal Wallis testi, Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U testi ve Ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$, Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U' da $0,05/3=0,017$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Grupların demografik yüzde ve ortalamaları Tablo 1 ve Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

Gruplar	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Grup 1	15	60	10	40	25	38,5
Grup 2	6	27,3	16	72,7	22	33,8
Grup 3	6	33,3	12	66,7	18	27,7
Toplam	27	41,5	38	58,5	65	100

Tablo 2. Çalışma gruplarının yaş ortancaları

Gruplar	YAŞ(YIL) (min-max)	N	%
Grup 1	23-58	25	38,28
Grup 2	22-56	22	42,22
Grup 3	26-62	18	39,64

4.2. Sistemik Sağlık Durumlarına Göre Grupların Klinik Değerleri

Sistemik durumlarına göre ayrılmış Mann Whitney U testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmesinde Gİ açısından Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p=0,014$), grup 2 ile grup 3 arasında ($p=0,015$) fark bulunmuştur. Bu üç grubun SK değerleri kıyaslandığında ise grup 1 ile grup 2 arasında ($p=0,016$) ve grup 2 ile grup 3 arasında ($0,008$) fark gözlenmiştir.

Tablo 3. 3 Grup arasında Kruskal Wallis Testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre klinik verilerin dağılımı

	Grup I	Grup II	Grup III	P Kruskal Wallis Test
Pi	1,50 (0,00-3,00)	0,98 (0,00-3,00)	1,5 (0,00-3,00)	0,036
Gi	1,25 (0,00-2,00)	1,07 (0,00-2,00)	0,14 (0,00-2,00)	0,022
CD	2,04 (1,28-4,07)	1,86 (1,12-4,01)	1,55 (1,19-3,22)	0,156
DÇ	0,08 (0,00-1,67)	0,14 (0,00-1,09)	0,80 (0,00-0,61)	0,593
SK	0,17 (0,00-0,64)	0,43 (0,00-0,86)	0,07 (0,00-0,83)	0,010
KAK	2,26 (1,34-5,40)	2,11 (1,36-5,10)	1,72 (1,19-3,70)	0,169

4.3. Sistemik Sağlık Durumlarına Göre Grupların Periodontal Sağlığının Değerlendirilmesi

Üç grubun periodontal sağlıklı ve periodontal hastalıklı olarak teğhisleri yönünden iki grupta toplayıp değerlendirebilmek için Ki kare testi kullanıldı.

Yapılan Ki kare testine göre her üç grup arasında periodontal sağlık açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,01$, $\chi^2=13,154$) (Tablo 4). Grup 1' de periodontal açıdan hastalıklı birey yüzdesi %84, grup 2' de ise bireylerin tümünün periodontal açıdan hasta olduğu gözlendi.

Tablo 4. Periodontal Sağlıklı ve Periodontal Hastalıklı olarak gruplar arası teğhislerin değerlendirilmesi

	Periodontal Sağlıklı		Periodontal Hastalıklı	
	Sayı	%	Sayı	%
Grup I	4	16,4	21	84,0
Grup II	0	0,0	22	100,0
Grup III	8	44,4	10	55,6

Sistemik olarak sağlıklı olan Grup 3' de ise periodontal açıdan hastalıklı ve sağlıklı bireylerin yüzde dağılımlarının yaklaşık olarak yarı yarıya olduğu (sağlıklı: %44,4, hastalıklı: %55,6) gözlemlendi. Grup 1 ve grup 2' deki periodontal hastalıklı bireylerin sayısının sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,01) (Tablo 4).

Tablo 5. Periodontal Hastalık tanısına göre grupların değerlendirilmesi

	Sağlıklı		Gingivitis		Kronik Periodontitis		Agresif Periodontitis	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Grup I	4	16,0	5	20,0	8	32,0	8	32,0
Grup II	0	0,00	3	13,6	12	54,5	7	31,8
Grup III	8	44,4	3	16,7	5	27,8	2	11,1

Periodontal açıdan hasta teşhisi konan bireylerin hangi periodontal hastalık sınıfına sahip oldukları da ayrıca incelendi. Bu amaçla bireyler gingivitis, kronik periodontitis ve agresif periodontitis teşhisleri açısından alt gruplar olarak incelendi. İstatistiksel olarak Grup 1 ve Grup 2' de periodontal hastalık sınıfları arasında anlamlı bir fark olmadığı fakat yüzdeler açısından ele alındığında, Grup 2' de kronik periodontitis yüzdesinin biraz daha yüksek olduğu gözlemlendi. Grup 2' de kronik periodontitise yatkınlık % 54 olarak belirlendi. Grup 1' de ki agresif periodontitis oranı daha fazla gözlemlendi (Tablo 5).

4.4. Laboratuvar Bulgularının Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Tablo 6. Üç grup arasındaki D vitamini ve PTH değerlerinin değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	P Değeri
D VİTAMİNİ	10,41 ± 3,87	12,39 ± 8 ,11	0.000
PTH	46,58 ± 11, 11	84,43 ± 13 ,26	0.000

	Grup II	Grup III	P Değeri
D VİTAMİNİ	12,39 ± 8,11	26,20 ± 6 ,27	0.000
PTH	84,43 ± 13,26	41,01 ± 9,80	0.000

	Grup I	Grup III	P Değeri
D VİTAMİNİ	10,41 ± 3,87	26,20 ± 6 ,27	0.000
PTH	46,58 ± 11, 11	41,01 ± 9,80	0.000

Üç grup arasında D vitamini ve PTH değerleri arasında fark bulundu. D vitamini açısından p=0,000, F= 37,482. PTH açısından p=0,000, F=87,575 .

Klinik olarak sağlıklı denilenlerin %66,7'si laboratuvar parametrelerine göre de sağlıklıydı. Bunların %33,3' ünün Grup 1 de yer aldığı gözlemlendi. Gruplar arasında periodontal teşhisler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,017, x²=15,446).

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalık, periodonsiyumun alveoler kemik ve periodontal ligament dahil dişi destekleyen sert ve yumuşak dokularının yıkımı ile karakterize yaygın, iltihabi bir hastalıktır. Enflamasyon bakterisi varlığında başlamasına rağmen, hastalığın klinik belirtilerine yol açan doku tahribatları, subgingival biyofilm tarafından sunulan mücadeleye karşı konak enflamatuar yanıtın tepkisi sonucu gelişir. Geçmişte periodontal hastalık sadece periodontal cepte kolonize olan bakterisi türlerinin neden olduğu enfeksiyon olarak kabul edilirdi. Ancak, bu bakterilere karşı enflamatuar yanıtlar duyarlı kişilerde hastalığın ilerlemesi şeklinde prognoz sergilemektedir. Mikrobiyel ürünlerin, proinflatuar sitokinlerin ve konak kaynaklı enzimlerin, dokuların parçalanması ile sonuçlanan aşırı veya düzensiz ürünlerin üretimini tetikler. Bağışıklık cevabının uyarılmasında lipopolisakkarit(LPS) gibi mikrobiyel ürünlerin etkisi, toll-like-reseptör(TLR) sinyalleri ve sitokin ağırları dokularda oluşan enflamatuar değişikliklerde çok önemlidir. Periodontal hastalık ve seyri hastanın genel sağlık durumu ve hastalık için risk faktörlerinin varlığı çerçevesinde dikkate alınmalıdır (Preshaw, 2012).

Beslenme kaynaklı veya güneş ışığı kaynaklı olarak birbirinden bağımsız iki yol olarak alınabilen D vitamini (White, 2008), doğumdan ölüme kadar, sağlıklı bir iskelet sisteminin gelişiminde, büyümesi ve idamesinde kritik bir öneme sahiptir (Holick, 2003a).

Vitamin D metabolitleri enflamatura yanıtı değiştirebileceğinden ve antimikrobiyel etkileri olabileceğinden (Miley ve ark., 2009), serum 25(OH)D ve periodontal hastalık arasında güçlü bir crosssektional ilişki vardır (Grant ve Boucher, 2010). Aynı zamanda D vitamini, periodontal hastalık ile ilişkili olan yıkıcı matriksmetalloproteinazların üretimini azaltmaktadır (Grant ve Boucher, 2010). Kemik mineralizasyonunda ve osteoporozun önlenmesi için gerekli olan vitamin D, Ca homoestazında ve normal kemik gelişiminde osteoblastları uyarıcı etkisi ile önemli bir rol oynamaktadır. İleri D vitamini eksikliği mineralizasyon defektlerine yol açarken, kronik olarak düşük vitamin D alımı, negatif bir Ca dengesi ve kemik kaybına yol açar ve vücudun diğer kemiklerinde yaptığı etki gibi alveoler kemikte de bunun olumsuz etkileri gözlenir (Garcia ve ark., 2011). Düşük kemik kütlesi de periodontal hastalığın gelişmesi ve ilerlemesi için bir risk faktörüdür (Payne ve ark., 1999).

PTH paratiroid bezler tarafından sentezlenir. Bu doğrudan etkilediği hedef organlardan biri olan kemik için Ca dengesini sağlamaya yönelik gerekli temel bir sistemik düzenleyicidir (Moseley ve ark.,1987). PTH' ın başlıca görevi ekstrasellüler sıvıda Ca konsantrasyonunu normal seviyede tutmaktır. Kemik ve böbrek üzerine direkt ve 1,25(OH)2D3 vitamini sentezi üzerinden bağırsakta indirekt etki göstererek serum Ca konsantrasyonunu artırır (Jameson ve Weetman, 2004). Özellikle D vitamininin PTH sekresyonunu düzenleyici etkisi önemlidir. Paratiroid bezi hücrelerinde 1,25(OH)2D3 reseptörlerinin bulunması, bu metabolitin PTH salgılanmasında önemli bir işlevi olduğunu düşündürmektedir (Jameson ve Weetman, 2004; Avila ve Barrera, 2007). Osteoblastların ve stromal hücre prekürsörlerinin PTH reseptörleri vardır ve PTH' ın kemik oluşturucu etkilerinde etkisi büyüktür. PTH reseptörleri olmayan osteoklastlar ise kemik yıkımına aracılık eder. Osteoklastların PTH aracılığı ile uyarılmasının indirekt olduğuna inanılır. Bu olay kısmen osteoblastların osteoklastları aktive etmek için salgıladıkları sitokinler (IGF-1, IL-6, GM-CSF vb) üzerinden gerçekleşir (Jameson ve Weetman, 2004).

1997 yılında tıp enstitüsü gıda ve beslenme kurulu D vitamininin fonksiyonel göstergesi olarak serum 25(OH)D konsantrasyonunu kabul etmiş ancak bu indikatör için normal fizyolojik aralığı tam olarak tanımlamak da yetersiz kalmıştır (Heaney ve ark., 2003). Serum 25(OH)D nin 21-29 ng/ml yetersiz kabul edilse de 20 ng/ml olarak kabul edilirliğine inanılır. Amaç D vitamininin sağladığı tüm yararlardan faydalanmak için 30 ng/ml seviyesinin çocuk ve yetişkinlerde korunmasıdır. Hastanın vitamin D eksikliğini belirlemede dolaşımdaki yarı ömrünün daha fazla olmasından tek vitamin D metaboliti 25(OH)D olduğu söylenebilir. 1,25(OH)D3'ün dolaşımdaki yarı ömrü sadece 4-6 saat olmasına rağmen vitamin D'nin biyolojik olarak aktif formu olmasından dolayı vitamin D durum tespitinde ideal bir ölçüm olarak düşünülmektedir (Holick 2006a, 2006b).

Vitamin D eksikliği ile gelen hastada geçici olarak iyonize Ca' u düşüren bağırsak Ca absorpsiyonunda bir azalma vardır. Bu sinyal PTH üretimi ve salgılanmasını arttırmak için paratiroid bezlerde Ca sensörü tarafından tanınmaktadır (Brown ve ark., 1993). 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml' den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D

vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (Holick, 2007).

Çalışmamız 1,25(OH)2D3 vitamin düzeyi düşük olan bireylerin kronik periodontitis, agresif periodontitis, gingivitis gibi etyolojileri ve prognozları farklı periodontal hastalıkların klinik parametreler değerlendirilerek teşhislerinin koyulması ve bu teşhislerin PTH seviyesinin normal veya yüksek bulguları doğrultusunda farklılıklarının araştırılmasını temel almıştır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar periodontal hastalık ve sistemik durumlar arası ilişkiye odaklanmıştır. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun oranını etkileyen en önemli faktörlerden biri, sistemik paratiroid hormonudur. Alveoler kemik özellikle primer veya sekonder hiperparatiroidizmin her birine bağlı meydana gelebilecek artmış PTH düzeyine karşı özellikle duyarlıdır (Baylink ve ark., 1974). D vitamini takviyesi ile SHPT tablosu ortadan kalkabildiği gibi, kemik döngüsü azalmakta ve kemik mineral yoğunluğu (BMD) artmaktadır (Lips, 2001). Vitamin eksikliği, böbrek yetmezliği, furosemid tedavisi, düşük Ca alımı ve östrojen eksikliği durumunda, Ca biyoyararlanımını dengelemek için ortak bir ara yol gibi görünen SHPT (Lips, 2001), genellikle D vitamini takviyesi sonrası azalmaktadır (Lips ve ark.,1988).

D vitamini eksikliği genel popülasyonda sık gözlenen kemik ve genel sağlık açısından ciddi sorunlar oluşturabilecek bir durumdur. Vitamin D eksikliğinin SHPT'e neden olduğu bilinmektedir. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu oranını etkileyen en önemli faktörlerden biri olan paratiroid hormonun periodonsiyumda ve periodonsiyumdan köken alan hücrelerde de direkt veya indirekt etkileri olabileceğinden yola çıkarak, periodontal dokuların, D vitamini eksikliğinde ve yetmezliğindeki artmış PTH düzeyinden etkilenme oranlarının karşılaştırılması düşünülmüştür. Çalışmamızda gruplar arasında teşhisler yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,017$, $\chi^2=15,446$). PTH yüksek D vitamini düşük olan Grup 2 kronik periodontitise %54 oranında yatkınlık göstermiştir.

Osteoporoz ve periodontal hastalık bazı risk faktörleri yönünden ortak özelliklere sahiptir ve iki hastalık arasında çift yönlü bir ilişki ileri sürülmüştür (Kuo L-C ve ark.; 2008). Çene kemiklerindeki düşük BMD değerleri; alveoler pörozitede, trabeküler yapının değişmesinde artışa ve periodontal patojenlerin hızla alveoler kemik rezorpsiyonuna neden olmasına yol açar. Periodontal enfeksiyonlar sistemik kemik

erimesini hızlandıran proinflatuar sitokinlerin serbestleşmesini arttırır (Van Schoor ve ark.; 2008). Genel olarak osteopörotik değişimlerin periodontal hastalıkta oluşan kemik kaybı ve ataşman kaybı üzerinde yüksek oranda etkilerinin var olduğu savunulmaktadır. (Wactawski-Wende, 2001; Derviş, 2005; Jagelaviciene ve Kubilius, 2006). Bu nedenle HPT'nin kemik dokudaki yıkıcı etkileri doğrultusunda, periodontal dokular ve alveoler kemik yıkımını tetikleyebileceği, periodontal hastalığı arttırabileceği çalışmamız neticesinde düşünülebilir.

Osteopeni demineralizasyonla sonuçlanan ve osteopöroza neden olan yıkım lehine kemik rezorpsiyon ve formasyonu arası dengesizlik nedeniyle kemik kütleinde bir azalma olmasıdır (Wactawski-Wende ve ark., 1996). Osteopörozis; kemik mineral kütleini kaybetmeye neden olan kemik formasyon ve rezorpsiyon oranlarındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Mineral kaybı süresince kemik aynı zamanda gücünü ve düşük seviyeli travmalara karşı dayanma yeteneğini kaybeder. Osteopöroz için risk faktörleri arasında; ileri yaş, kadınlardaki postmenapozal durum, Kafkas veya Asya ırkından olmak, düşük vücut kitle indeksi, sigara, alkol, yetersiz Ca ve D vitamini alımı, fiziksel hareketsizlik, glukokortikoid ve antikonvülsan ilaç kullanımı ve aneroksiya nevroza sayılabilir (Kaye, 2007).

Osteopörozis ve osteopeni en fazla orta yaşlıları ve yaşlı insanları olmak üzere popülasyonun aynı bölümünde, kronik periodontal hastalık ve diş kaybının da gözleendiği, her yaştan insanı etkileyebilir. Pek çok araştırma olmasına rağmen osteoporoz ve osteopeni olan insanlarda alveoler kemik kaybı ve diş kaybında daha fazla risk olup olmadığı konusunda bir fikir birliği yoktur. Passos ve ark. (2012), postmenapozal kadınlarda osteopeni/osteopörozun periodontitisin ilerleyişi üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada, normal kemik mineral yoğunluğu olanlara kıyasla peiodontitisin görülme sıklığının ve şiddetinin daha fazla olduğunu, buna bağlı diş kayıplarının büyük oranda arttığını bildirmişlerdir. Yine, Yoshiharave ark. (2004), osteopörotik hastaları takibe alarak yaptıkları çalışmada, periodontal hastalığın iskeletsel kemik yıkım şiddetinin artmasıyla artış gösterdiğine dikkat çekmişlerdir.

Kadın sağlığı girişimi (WHI) 1991'de başlayan 15 yıllık postmenopozal prospektif incelemesinde, oral kemik kayıplarını incelemek için tasarladıkları çalışmaların ilk analizlerinde; hastaların periodontal hastalığını evet veya hayır olarak sınıflandırmışlar, kalça osteoporoz durumunu evet veya hayır olarak ayırmışlar ve üç yıl

sonra posterior dişlerin etrafındaki alveoler kemik kaybına bakmışlardır. Osteoporozlu kadınlarda osteoporoz olmayanlara oranla, alveoler kemik yüksekliği kaybının üç kat daha fazla olduğu ve aynı zamanda periodontitis olduğu bulunmuştur. Bu bulgular sistemik kemik durumunun alveoler kemik kaybının ilerlemesini etkileyebileceğini düşündürmektedir (Geurs ve ark., 2003). Pek çok epidemiyolojik çalışma, düşük kemik kütlesi veya osteoporoz ve alveoler kemik kaybı ve diş kaybı arası pozitif ilişki olduğunu bildirmiştir (Hildebolt, 1997).

Sistemik kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve kalan diş sayısı veya alveoler kemik yüksekliği arası ilişki May ve arkadaşları tarafından 1995’de çalışılmıştır, herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Ancak, Klemetti ve ark. (1994), yüksek BMD olan bireylerin düşük BMD olan bireylere oranla daha fazla dişlerinin korunduğunu rapor etmişlerdir. Aynı şekilde Hirai ve arkadaşları (1993) dişsiz hastalarda kalan alveoler kemiğin azalmasını iskeletsel osteoporoz varlığının güçlü şekilde etkilendiğini tespit etmişlerdir. Osteoporoz ve oral kemik kaybı arasındaki ilişki üzerinde tam bir fikir birliği olmasa da, osteoporotik kemik kaybindan sorumlu sistemik faktörler, alveoler kemik kaybı oranını arttırmak için lokal faktörlerle kombine edilebileceği önerilmiştir (Hildebolt, 1997).

Postmenapozal kadınlarda yapılan çalışmada, mineral kemik yoğunluğu taramalarından elde edilen veriler, PTH’ın artış veya eksikliğinin her ikisinde kemik kütlesinin artış gösterdiği ve kortikal kemik kaybının devam eden PTH etkisi ile kemik kaybindaki azalma ile paralel seyrettiği ileri sürülmüştür (Duan ve ark., 1999). D vitamini eksikliği olan yaşlı bireylerde, serum PTH’ ın genellikle D vitamini takviyesi sonrası azaldığı bildirilmiştir. Huzur evindeki yaşlılarda yapılan bu çalışmalarda yaşlılara D vitamini takviyesi sonrası serum PTH %15 azalmıştır (Lips ve ark., 1988). Bunun yanında huzurevinde yapılan başka bir çalışmada vitamin D takviyesi sonrası serum PTH düşmemiştir (Himmelstein ve ark., 1990).

Milley ve ark. (2009), vitamin D ve Ca’ un diyetle düşük oranda alınmasının, kemik kaybı ve osteoporozu arttırabileceğinden, vitamin D’nin enflamatuvar yanıtı değiştirerek antimikrobiyel etkisi olabileceğinden yola çıkılarak vitamin D ve Ca takviyesi alanların periodontal hastalık durumları üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında; iki diş kliniğinden toplam 51 kişiden oluşan topluluğun periodontal tedavileri kontrol altına alınmış. 23 kişi günde 400 IU ‘den fazla D vitamini ve günde

1.000 mg dan fazla Ca takviyesi alırken, 28 kişiye takviye sağlanmamış. Vitamin takviyesi alan ve almayan iki grup karşılaştırıldığında, takviye alanların, daha sık cep derinliğine, az kanama alanlarına, düşük gingival index derecesine, düşük furkasyon tutulumuna sahip olduğu gözlenmiştir. Daha iyi periodontal sağlık için periodontal tedavide vitamin D ve Ca takviyesi almalarının daha iyi periodontal sağlık eğiliminde olduklarını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda klinik parametreler değerlendirildiğinde üç grup arasında plak indeksi, gingival indeks, sondalama da kanama açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,017$). Dietrich ve ark. (2005), tarafından 25(OH)D ve sondalamada kanama arasında ters doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir. D Vitamini takviyesi alanlarda daha az sondalamada kanama ve daha az gingival enflamasyon bildirilmiştir.

Çalışmamızda D vitamin eksikliği olan PTH seviyesi normal değerlerdeki grup ile D vitamini eksikliğine ilaveten PTH değerleri yüksek olan grup, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında gingival indeksler açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,022$).

Lütfioğlu ve ark. (2007), diyetle bağlı SHPT oluşturdukları deneysel çalışmalarında, periodonsiyumda bağ dokusu yıkımının yatkınlığının artabileceğini ve PTH salınımının artmasına paralel olarak IL-1 β ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin seviyelerinin de dişetinde artmasının etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Soma ve ark. (1999), diş hareketlerinde PTH hormonunun devamlı uygulanmasının etkilerini inceledikleri çalışmalarında uygulanan kuvvete ilave PTH infüzyonun sürekli uygulanmasının diş hareket yönünde osteoklast sayısı ve aktivitesindeki artış ile alveoler kemik yıkımının artarak diş ortodontik hareketlerini hızlandırdığını bildirmişlerdir. Lossdörfer ve ark. (2006b), hormonun aralıklı uygulanmasının devamlı uygulanmasının aksine periodontal ligament hücrelerinde çoğalmaya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. PTH düzeyinin D vitamin eksikliğine bağlı olarak artması sonucu oluşan SHPT tablosunda periodonsiyumdaki mikrobiyal dental plağın primer etyolojik faktör olduğu periodontal hastalık yatkınlığını ve şiddetini arttırabileceği düşünülebilir.

OMÜ periodontoloji kliniğinde yapılan bir önceki benzer çalışmada sonuçlarına göre periodontal hastalıklı grupların vitamin D durumları değerlendirilmiş ve periodontitisli bireylerin D vitamini seviyesi periodontal sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük bulunmuştur (Anbarcıoğlu, 2012). Klinik teşhisten yola çıkılarak

periodontitis teŖhisini koyabildiğimiz hastalarda D vitamini eksikliği ve HPT görülme olasılığı ele alındığında, bireylerin periodontal sağlık yönünden dikkatli değerlendirilmelerinin genel sağlık durumlarına ıŖık tutabileceğini dŖndrmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

D3 vitamin eksikliği olan Paratiroid Hormon düzeyi normal ve yüksek olan hastalar arası periodontal sağlığın değerlendirilmesini hedef alan çalışmamızda;

1. PTH düzeyinin D Vitamin eksikliğine bağlı olarak artması sonucu oluşan SHPT tablosunda, periodonsiyumdaki mikrobiyal dental plağın primer etyolojik faktör olarak kabul edildiği periodontal hastalığa yatkınlığı ve hastalık şiddetini arttırabileceği Grup 2'de kronik periodontitise yatkınlık gözlenmesinden düşünülebilir.

2. Laboratuvar bulgularına göre belirlenen gruplarımızda peridontal hastalıklı ve periodontal sağlıklı olarak sınıflama yaptığımızda üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Buna göre PTH' ı yüksek olan bireylerin tamamı periodontal açıdan hasta olduğu gözlendi. Bu oran PTH'ı normal olan grup birde %84 oranındaydı.

3. Klinik parametreler açısından PTH'ı yüksek olan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında Gİ ve SK değerleri arasında anlamlı fark bulundu. SHPT' e neden olan D vitamini eksikliğinin periodontal hastalığı kötü etkilediği düşünülse de daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmaların sayısının artması gerektiğini düşünmekteyiz.

4. Çalışmamız doğrultusunda periodontal hastalık tedavi protokollerine, D vitamini ve PTH bulgularının tespitiyle gerektiği durumlarda D vitamini takviyesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

5. Dişhekimlerinin hastalarında sağlıklı bir yaşam tarzının sigaradan korunarak, sağlıklı kiloda kalarak, fiziksel aktivite yaparak, Ca ve D vitamini takviyesi alarak genel sağlık ile ağız sağlığının bütün olduğu farkındalığını yaratabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Aggarwal P, Zavras, A. Parathyroid hormone and its effects on dental tissues. *Oral Dis.* 2012;18(1):48–54.
- Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-235.
- Anbarcıoğlu E. Agresif ve kronik periodontitisli bireylerde serum D vitamini düzeylerinin incelenmesi. T. C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora Uzmanlık Tezi. 2012.
- Armitage GC. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1-6.
- Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2004;34:9-21.
- Aslan A. Paratiroid Hormon Yüksekliğinde D vitamin eksikliğinin Yeri. T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. 2012.
- Avila E, Barrera D, Diaz L. Calciotropic actions of parathyroid hormone and vitamin D-endocrine system. *Rev Invest Clin.* 2007;59(4): 306-317.
- Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontol 2000.* 2000;24:28-55.
- Baylink DJ, Wergedal, JE, Yamamoto K. & Manzke E. Systemic factors in alveolar bone loss. *J Prosthet Dent.* 1974;31(5):486-505.
- Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan Gel-H. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res.* 2002;17(2):2-11.
- Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res.* 1993;28:500-510.
- Bonen S, Vanderschueren D, Pelemans W., Bouillon R. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(3):297-304.
- Bouillon R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders. 2001:1009–1028.
- Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(3):572-581.

- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Klfor O. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993;366(6455):575-580.
- Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1999;277(2):157-175.
- Burns TW. Endocrinology. In: *Pathologic Physiology, Fifth Edition*, Sodeman, W.A. Jr., Sodeman WA. WB. Saunders Comp., Toronto, Canada. 1974: 865-914.
- Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2003;31:167-180.
- Christakos S, Raval-Pandya M, Wernyj RP, Yang W. Genomic mechanisms involved in the pleiotropic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochem J*. 1996; 316(2):361-371.
- Cole AS, Eastoe JE. *Biochemistry and Oral Biology*. Second Edition. Reed Educational and Professional Publishing Ltd, Oxford. 1989.
- Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):575-580.
- Dixon DR, Bainbridge B.W, Darveau R.P. Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontol* 2000. 2004;35:53-74.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status (editorial). *Osteoporos Int*. 2005;16(7):713-716.
- De Paula FJ, Rosen, CJ. Back to future: revisiting parathyroid hormone and calcitonin control of bone remodelling. *Horm Metab Res*. 2010;42(5):299-306.
- DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J*. 1988;2(3):224-236.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr*. 2004;80(6):1689-1696.
- Dervis E. Oral implications of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(3):349-356.
- Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):718-722.

- Esen I. Postmenopozal kadınlarda görülen serum parathormon yüksekliğinin nedenleri. T.C. Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. 2012.
- Fenesy K.E. Periodontal disease: An overview for physicians. Mt Sinai J Med. 1998;65(5-6):362-369.
- Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. The Vitamin D Receptor Gene and Calcium Metabolism. TEM. 1998;9(7):259-265.
- Fitzpatrick LA., Bilazikian JP. Actions of parathyroid hormone. In: Principles of Bone Biology. Ed(s), Bilazikian JP, Raisz LG, Rodan GA. 2th edition, Academic Press, California. 1996;339-355.
- Frame B, Parfitt AM. Osteomalacia: current concepts. Ann Intern Med. 1978;89(6):966-982.
- Frankenthal S, Nakhoul F, Machtei EE, Green J., Ardekian L., Laufer D., Peled M. The effect of secondary hyperparathyroidism and hemodialysis therapy on alveolar bone and periodontium. J Clin Periodontol. 2002;29(6):479-483.
- Fraser DR. Vitamin D. Lancet. 1995;345(8942):104-107.
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009;374(9684):145-58.
- Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Spearie CL, Langenwalter EM, Shannon WD, Deych E, Mueller C, Civitelli R. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. J Periodontol. 2011;82(1):25-32.
- Geurs NC, Lewis CE, Jeffcoat MK. Osteoporosis and periodontal disease progression. Periodontol 2000. 2003;32:105-10.
- Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. Kidney Int Suppl. 2003;85:44-48.
- Grant F, Conlin P, Brown E. Rate and concentration dependence of parathyroid hormone dynamics during stepwise changes in serum ionized calcium in normal humans. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71(2):370-378.
- Grant WB, Boucher BJ. Are Hill's criteria for causality satisfied for vitamin D and periodontal disease? Dermatoendocrinol. 2010;2(1):30-36.
- Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. J Periodontol. 2003;74(3):391-401.

- Gruber HE. Bone and the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1991;197(3):219-225.
- Guyton A, E.H.J.G.N., Çavusoglu H. Endokrinoloji ve Üreme. Paratiroid Hormonu. *Textbook Medikal Physiology Tıbbi Fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevi.* 1989:1364–1368.
- Hayes CW, Conway WF. Hyperparathyroidism. *Radiol Clin North Am.* 1991;29(1):85-96.
- Habener JF, Kemper BW, Rich, A, Potts JT. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res.* 1976;33:249.
- Heaney RP, Dowell SM, Hale CA, Bendich A. Calcium Absorption Varies within the Reference Range for Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition.* 2003;22(2):142-146.
- Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26(1):3-15.
- Hildebolt CF. Effect of Vitamin D and Calcium on Periodontitis. *J Periodontol.* 2005;76(9):1576-1587.
- Himmelstein S, Clemens TL, Rubin A, Lindsay R. Vitamin D supplementation in elderly nursing home residents increases 25-OHD but not 1,25(OH)2D. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(4):701-706.
- Hinrichs JE, Novak MJ. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. In: *Clinical Periodontology.* Eds: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, 11. Basım, W.B. Saunders Co. China. 2012; 42-43.
- Hirai T, Ishijima T, Hashikawa Y. & Yajima T. Osteoporosis and reduction of residual ridge in edentulous patients. *J Prosthet Dent.* 1993;69(1):49-56.
- Holick MF. Vitamin D: A Millenium Perspective. *J Cell Biochem.* 2003(a);88(2):296–307.
- Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res.* 2003(b);164:3-28.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006(a);116(8):2062–2072.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006(b);81(3):353–373.
- Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266.

- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080-1086.
- Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol.*2009;19(2):73-78.
- Jagelaviciene E, Kubilus R. The relationship between general osteoporosis of the organism and periodontal diseases. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(8):613-618.
- Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2004;2060-2075.
- Jilka LR. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007;40(6):1434-1446.
- Jones G, Strugnell S.A., DeLuca H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998;78(4):1193-1231.
- Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. *J Bone Miner Re.* 2002;17(2):210-220.
- Karakoç D, Hamaloglu E. Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları. Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Günes Kitabevi Ankara. 2004;82-83.
- Kato S. The Function of Vitamin D Receptor in Vitamin D Action. *J Biochem.* 2000;127(5):717-722.
- Kaye EK. Bone health and oral health. *JADA.* 2007;138(5):616-619.
- Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(1):87-91.
- Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2001;25:8–20.
- Klemetti E, Collin HL, Forss H, Mark- Kanen H.&Lasila V. Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1994;21(3):184-188.
- Krempl GA, Medina JE. Current issues in hyperparathyroidism. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2003;36(1):207-215.

- Krall EA, Sahyoun N., Tannenbaum S., Dallal GE., Dawson- Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1989;321(26):1777–1783.
- Kuo L-C, Poisson AM., Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health.* 2008;122(10):417-433.
- Lindsay R, Zhou H, Cosman F, Nieves J, Dempster DW, Hodsman AB. Effects of a one-month treatment with parathyroid hormone on bone formation on cancellous, endocortical and periosteal surfaces of the human ilium. *J Bone Miner Res.* 2007;22(4):495-502.
- Lips P, Wiersinga A, Van Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbos JC, Hackeng WHL, Delmas PD, Van der Vijgh WJF. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(4):644–650.
- Lips P. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477–501.
- Liu K, Meng H, Lu R, Xu L, Zhang L ve ark. Initial periodontal therapy reduced systemic and local 25-hydroxy vitamin D(3) and interleukin-1beta in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.*2010;81(2):260-266.
- Lossdörfer S, Götz W, Jager A. PTH affects OPG production in human PDL cells in vitro. *J Dent Res.* 2005;84(7):634-638.
- Lossdörfer S, Götz W, Jager A. Parathyroid hormone modifies human periodontal ligament cell proliferation and survival in vitro. *J Periodont Res.* 2006(a); 41(6):519-526.
- Lossdörfer S, Stier S, Götz W, Jager A. Maturation- state dependent response of human periodontal ligament cells to an intermittent parathyroid hormone exposure in vitro. *J Periodont Res.* 2006(b);41(1):62-72.
- Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontologica Scandinavica.* 1963;21:533-551.
- Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental Gingivitis in Man. *Journal of Periodontology.* 1965;36:177-187.
- Lütfioğlu M. Hiperparatiroidizmin sağlıklı ve hastalıklı periodonsiyuma etkisinin incelenmesi (deneysel çalışma). T. C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı. Doktora Uzmanlık Tezi. 2007.

- Madianos PN, Bobetsis Y.A., Kinane D.F. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *J Clin Periodontol.* 2005;32(6):57-71.
- Makishima M, Yamada S. Targeting the vitamin D receptor: advances in drug discovery. *Expert Opin. Ther. Patents.* 2005;15:1133-1145.
- Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocr Rev.* 1999;20(2):156-188.
- Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):7-19.
- May H, Reader R, Murphy S. & Khaw KT. Self reported tooth loss and bone mineral density in older man and women. *Age and Ageing.* 1995;24(3):217-221.
- McCollum E.F, Simmonds N, Becker J.E, Shipley P.G. Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J. Biol. Chem.* 1922;53:293-312.
- Meikle MC, Heath J.K., Reynolds J.J. Advances in understanding cell interactions in tissue resorption. Relevance to pathogenesis of periodontal diseases and a new hypothesis. *J Oral Pathol.* 1986;15(5):239-250.
- Mellanby T. The part played by an "accessory factor" in the production of experimental rickets. *J. Physiol.* 1918;52:11-14.
- Miley DD. Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD. Couture RA, Anderson Spearie CL., Dixon DA, Langenwaller EM., Mueller C, Civitelli R. Cross-Sectional Study of Vitamin D and Calcium Supplementation Effects on Chronic Periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(9):1433-1439.
- Moseley JM, Kubota M., Diefenbach-Jagger H, Wettenhall RE, Kemp BE, Suva LJ, Rodda CP, Ebeling PR, Hudson PJ, Zajac JD, et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(14):5048-5052.
- Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology 2000.* 2006;40:11-28.
- Nanci A, Ten Cate's Oral Histology: development, structure and function. 7th edition, Elsevier Saint Louis USA. 2008;384-94.
- Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. TRPV5 and TRPV6 in Ca²⁺ (re)absorption: regulating Ca²⁺ entry at the gate. *Pflugers Arch.* 2005;451(1):181-192.

- Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins). *Endocr Rev.* 1982;3(4):331-66.
- Nusynowitz ML, Klein MH. Pseudoidiopathic hypoparathyroidism with ineffective parathyroid hormones. *Am J Med.* 1973;55(5):677-86.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996 ;1(1):821-78.
- Padbury AD, Tözüm TF, Taba M, Ealba EL, West BT, Burney RE., Gauger PG., Giannobile WV., McCauley LK. The impact of primary hyperparathyroidism on the oral cavity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3439-3445.
- Passos JS, Vianna MI, Gomes-Filho IS, Cruz SS, Barreto ML, Adan L, Rösing CK, Cerqueira EM, Trindade SC, Coelho JM. Osteoporosis/osteopenia as an independent factor associated with periodontitis in postmenopausal women: a case-control study. *Osteoporosis International.* 2013;24(4):1275-1283.
- Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int.* 1999;10(1):34-40.
- Preshaw P. Etiology of periodontal diseases. In: *Clinical Periodontology*. Eds: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, 11. Basım, W.B. Saunders Co. China.2012;s.193.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Blackwell LM. Publishing Ltd Parathyroid response to vitamin D insufficiency: relations to bone, body composition and to lifestyle characteristics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(1):29-35
- Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med.* 1989;320(15):980-991.
- Rodan GA., Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption-a hypothesis. *Calcif Tissue Int.* 1981;33(4):349-351.
- Rude KR, Singer RF, Gruber EH. Review skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(2):131-141.
- Saleh F, Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Figenschau Y. Causes of secondary hyperparathyroidism in a healthy population: the Tromso study. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(1):58-64.
- Sherman SS, Hollis BW, Tobin J. VitaminDstatusandrelated parameters in a healthy population: the effects of age, sex and season. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(2):405-413.

- Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid X receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(6):604-615.
- Silver J. Cycling with parathyroid. *J Clin Invest.* 2001;107(9):1079-1080.
- Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, Jacobs TP, Siris ES, Cafferty M, Parisien MV, Lindsay R, Clemens TL, Bilezikian JP. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism *J Bone Miner Res.* 1989;4(3):283-291.
- Soma S, Iwamoto M., Higuchi Y., Kurisu K. Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Res.* 1999;14(4):546-554.
- Taniegra ED. Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician.* 2004;69(2):333-239.
- Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):491-516.
- Tian J, Smogorzewski M, Kedes L, Massry SG. Parathyroid Hormone Related Protein receptor Messenger RNA is present in many tissues besides kidney. *Am J Nephrol.* 1993;13:210-213.
- Tokunaga K, Seto H, Ohba H, Mihara C, Hama H, Horibe M, Yoneda S, Nagata T. Topical and intermittent application of parathyroid hormone recovers alveolar bone loss in rat experimental periodontitis. *J Periodontal Res.* 2011;46(6):655-662.
- Ünal D, Tiroid hastalıkları. Genel Cerrahi, 6. baskı. Editör: Degerli Ü. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 1998;217-226.
- Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SMF, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone.* 2008;42(2):260-266.
- Vender I, Lovely FW, York SE. Lamina dura and other metabolic changes in hyperparathyroidism. *J Can Dent Assoc (Tor).* 1971;37(7):261-264.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(5):842-856.
- Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *J Clin Periodontol.* 2004;31(8):680-684.
- Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG, Ho A. W, Hausmann E. & Hreshchyshyn M M. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol.* 1996;67(10):1076-1084.

- Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: Association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):197-208.
- Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005;15;172(6):769-770.
- White JH. Vitamin D Signaling, Infectious Diseases, and Regulation of Innate Immunity. *Infect Immun.* 2008;76(9):3837-3843.
- Wysolmerski J, Insogna K. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. In: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Textbook of Medicine.* 23 th edition. Philadelphia: WB Saunders Comp. (Türkçe basım). 2011;1897-1898.

EK-1 Etik Kurul Onayı

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU


Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 322

07.03.2013

Sayın : Prof Dr. Gökhan AÇIKGÖZ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **D vitamini eksikliği tanısı konmuş PTH düzeyi normal ve yüksek olan hastalar arası periodontal sağlık değerlendirmesi** başlıklı OMÜ KAEK 2013/ Karar nolu Biyokimya çalışması nitelikli araştırma projeniz: Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre 24.01.2013 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra *başlanmasına* oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof.Dr.Abdülkerim BEDİR
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

*

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):

D3 Vitamini eksikliği olan hastalarda paratiroid hormaon düzeyinin periodontal sağlık üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığımız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz bilgilendirilecektir. Ayrıca destekleyici firma çalışmayı sonlandırmaya karar verirse bu durumda da çalışmadan çıkartılacaksınız.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

D Vitamininin kemikte çok fazla sayıda etkisi vardır. Gıdalarla kalsiyum alınmadığında dahi kan kalsiyum değerinin normal sınırlarda kalmasını sağlar.Bunu PTH ile birlikte kemiklerden kalsiyumu serbestleştirerek yapar. PTH kemik, böbrek ve bağırsaklara direk ve indirek etkisi olan önemli bir hormondur ve seviyesi D₃ vitamini miktarı azaldığında yükselir.. Dişeti hastalıklarında diş destekleyen kemik yıkımının ilerlemesi sonucu dişlerin kaybedilmesi noktasına gelinebilir. Hastalar genelde bu hastalığın ve kendilerinin etkilendiğinin farkında olmazlar.Ya diş hekimine başka bir problemden dolayı gittiklerinde ya da diş destek dokularında aşırı yıkımlardan dolayı dişlerinde artan şikayetleri nedeniyle fark edebilirler. Bu araştırmanın amacı, size tanısı konmuş olan vitamin D değerinizden diş destek dokularınızın ne derecede etkilendiğinin araştırılmasıdır

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Bu araştırmada hastaya yapılacak işlemler, dişeti muayenesi ve değerlendirilmesi kapsamında dişleriniz etrafındaki dokuların klinik olarak bazı el aletleri kullanılarak

değerlendirmesini içermektedir. Diş etrafında diş destekleyen dokularınız mm olarak ölçülecek ve dişeti kanamanız değerlendirilecektir. Gerektiği durumlarda ağız içi röntgenler alınarak diş etrafındaki kemik değerlendirmesi yapılacaktır. Bu şartları kabul ederseniz araştırmaya gönüllü olarak katılmış olacaksınız.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Çalışma doktorunuzu ziyarete, belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Gönüllünün uygulama sırasında karşılaşılabileceği rahatsızlıklar ve riskler minimaldir. Bu minimal riskler periodontal tedaviler sırasında her olguda görülebilen kanama, hassasiyet olabilir.

GEBELİK VE DOĞUM KONTROLÜ

Eğer hasta doğurganlık döneminde veya emziren bir kadın ise çalışmaya dahil edilemeyecektir. Eğer hamilelik durumu çalışma sırasında gelişirse hasta araştırmadan çıkarılacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR? (Varsa açıklayınız)

Bu çalışmaya katılarak D vitamini değerinizin dişetlerinizi ve dişlerinizi ne ölçüde etkilediği konusunda bilgilendirileceksiniz.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabilirim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışma doktoru ziyaretleri ve çalışmayla ilgili olan tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (“Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışma destekleyicisi firma ile paylaşılan çalışma verileri size özel bir numara olan bir kod (“Kod”) numarası kullanımıyla korunacaktır. Sizin çalışma verilerinize ulaşmak için gerekli olan kod anahtarı çalışma doktorunuzun denetimindedir. Çalışma destekleyicisi firma düzenleyici otorite veya diğer denetim kurumları tarafından atanmış kişiler doktorunuz tarafından tutulan çalışma verilerinizi inceleyebilirler.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışma destekleyicisi firma; çalışmanın yürütülmesi, teşhis ve tıbbi yardım gereçlerinin geliştirilmesi için çalışma verilerinizi kullanabilir. Doktorunuzun çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışma destekleyicisi firma çalışma verilerinizi, sadece yukarıda belirtilen amaçlarda kullanacak olan kendi grubundaki diğer şirketler, hizmet alınan kurumlar, anlaşmalı firmalar ve diğer araştırma kuruluşları ile paylaşabilir. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuz ya da çalışma destekleyicisi firmadan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse sizin çalışma destekleyicisi firma ile temasa geçmenize yardımcı olabilecek doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır. Çalışma destekleyicisi firma onayınızdan vazgeçmeden önceki çalışma verilerinizi kullanmaya devam edebilir.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:

Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ- 0362 312 1919/2644
Dt.Filiz KOLBAKIR AYPAK - 0362 312 1919/3366

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:

Çalışmayı yürüten kişi, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir.

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :Filiz KOLBAKIR AYPAK

Doğum Yeri :Samsun

Doğum Tarihi :10/07/1976

Medeni Hali : Evli

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 1994-1999

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Peridontoloji AD Doktora 2011-

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Özel Muayenehane 1999-

E-posta:filizkolbakir@hotmail.com