

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİMDALI

**HİPERPARATİROİDİZMİN SAĞLIKLI VE HASTALIKLI  
PERİODONSIYUMA ETKİSİNİN İNCELENMESİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**DOKTORA TEZİ**

Müge LÜTFİOĞLU

Samsun  
Eylül-2007

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PERİODONTOLOJİ ANABİLİMDALI

**HİPERPARATİROİDİZMİN SAĞLIKLI VE HASTALIKLI  
PERİODONSIYUMA ETKİSİNİN İNCELENMESİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**DOKTORA TEZİ**

Müge LÜTFİOĞLU

Danışman: Doç. Dr. Umut SAKALLIOĞLU

Samsun  
Eylül-2007

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince yoğun çalışma temposu içerisinde bana zaman ayıran, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Sayın Umur Sakallıoğlu'na,

Fakültemizde doktora eğitimine başladığım ilk günden itibaren yardım ve desteği ile her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Sayın Gökhan Açıkgöz'e,

Çalışmamın histopatolojik incelemelerinin yapılmasında sabırla bana yardımcı olan, ilgisini ve değerli bilgilerini benden esirgemeyen O.M.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sayın Sancar Barış'a,

Biyokimyasal incelemelerde yardımcı olan O.M.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sayın Muhlise Alvir ve Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sayın Y. Ali Yazıcıoğlu'na,

Çalışmamın laboratuvar aşamalarındaki yardımlarından dolayı O.M.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı ve Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına,

Benimle birlikte yorulan O.M.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı asistanları ve çalışanlarına,

İstatistik ile ilgili her şey için Yrd. Doç. Dr. Sayın Sevgi Canbaz'a,

Bilimsel ve sosyal desteği için Yrd. Doç. Dr. Sayın Eser Sakallıoğlu'na

O.M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı akademik ve idari personeline,

O.M.Ü. Cerrahi Araştırma Merkezi yöneticisi Doç. Dr. Sayın Murat Hökelek ve değerli elemanı Sayın Mustafa İnce'ye,

Mutlulukları ve zor zamanları paylaştığım, beni dinleyen ve anlamaya çalışan sevgili arkadaşlarım ve dostlarım Dt. Bengi Topaloğlu, Dt. Devrim İşçi ve eşi Dt. Aslı İşçi, Filiz Arık, Dt. Sezin Özer ve eşi Cenan Özer, Dt. İlker Keskiner, Yrd. Doç. Dr. Bora Özden ve eşi Yrd. Doç. Dr. Feyza O. Özden'e,

Sonsuz sevgileri, özverileri ve hoşgörülerini ile bugüne gelmemde en çok emeği geçen, maddi ve manevi destekleriyle bana güç veren değerli annem, babam ve kardeşime,

**SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...**

**ÖZET**  
**HİPERPARATİROİDİZMİN SAĞLIKLI VE HASTALIKLI PERİODONSIYUMA**  
**ETKİSİNİN İNCELENMESİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Müge LÜTFİOĞLU, Doktora Tezi**  
**Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Eylül 2007**

Çalışmamızda, diyetle bağlı olarak oluşan sekonder hiperparatiroidizm'in (SHPT) hem periodontal sağlıklı hem de periodontitisli periodonsiyuma etkisi, dişeti proinflatuvar sitokin seviyeleri karşılaştırılarak ve histopatolojik/histometrik incelemeler yapılarak değerlendirildi.

Kırksekiz adet Sprague Dawley sıçan rastgele 2 gruba ayrıldı ve grupların birisinde diyetle SHPT oluşturuldu. Bunu takiben, her iki grupta sağ mandibular molar bölgelerde lokal endotoksin enjeksiyonu ile deneysel periodontitis oluşturuldu. Bu şekilde; HPT+endotoksin uygulanmayan (Grup 1), HPT+endotoksin uygulanan (Grup 2), sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanan (Grup 3) ve sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanmayan (Grup 4) olmak üzere 4 çalışma grubunun her birinde 12 sıçanda dişeti IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ELISA yöntemiyle belirlenirken, diğer 12 sıçanda da histopatolojik / histometrik incelemeler yapıldı.

IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri en fazla Grup 2'de daha sonra sırasıyla çoktan aza doğru Grup 3, 1 ve 4'te bulundu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $p < 0.05$ ). Histopatolojik olarak Grup 1 ile 4 karşılaştırıldığında, periodonsiyumda inflamatuvar infiltrasyonun Grup 1'de arttığı görüldü. Histometrik ölçümlerde periodontal ataşman kaybı ve alveoler kemik yıkım miktarları kıyaslandığında Grup 1 ve 4 arasında anlamlı bir fark olmadığı ( $p > 0.05$ ), Grup 1 ve 4'ün Grup 2 ve 3'ten düşük, Grup 2'nin ise 3'ten yüksek olduğu belirlendi ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

Bulgularımız, diyetle bağlı SHPT'in periodontal hastalığa yatkınlıkta ve hastalık aktivitesinde etkili olabileceğini ve hastalık şiddetini artırıcı bir faktör olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

**ABSTRACT**  
**INVESTIGATION OF THE EFFECT OF HYPERPARATHYROIDISM ON**  
**HEALTHY AND DISEASED PERIODONTIUM (EXPERIMENTAL STUDY)**

**Müge LÜTFİOĞLU, Ph.D. Thesis**

**Ondokuz Mayıs University, Samsun, September 2007**

In our study, the influence of dietary induced secondary hyperparathyroidism (SHPT) on healthy and diseased periodontium was evaluated by comparing gingival proinflammatory cytokine levels and by histopathological/histometrical means.

Fortyeight Sprague Dawley rats were randomly divided in to 2 groups and dietary induced SHPT was created in one of the groups. Afterwards, experimental periodontitis was induced in the right mandibular molar regions of all animals by local endotoxin injection. Thus; in each of the 4 study groups composed as HPT+endotoxin not injected (Group 1), HPT+endotoxin injected (Group 2), systemically healthy+endotoxin injected (Group 3) and systemically healthy+endotoxin not injected (Group 4), gingival IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  levels were determined by ELISA in 12 rats as well as performing histopathological/histometrical examinations in the other 12 rats.

The IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  levels were highest in Group 2 and then in Groups 3, 1 and 4 respectively and these differences were statistically significant ( $p<0.05$ ). Histopathologically, more inflammatory infiltration was observed in Group 1 than that in Group 4. In histometrical measurements there were no differences between Groups 1 and 4 by means of periodontal attachment loss (AL) and alveolar bone resorption (AR) ( $p>0.05$ ). The amounts of AL and AR were lower in Groups 1 and 4 than in Groups 2 and 3, but the amounts of AL and AR were higher in Group 2 than those of Group 3. All these differences were statistically significant ( $p<0.05$ ).

Our results reveal that dietary induced SHPT may be effective on periodontal disease susceptibility and activity and it may be evaluated as an increasing factor of periodontal disease severity.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

PTH:	Parathormon
HPT:	Hiperparatiroidizm
PHPT:	Primer Hiperparatiroidizm
SHPT:	Sekoder Hiperparatiroidizm
Ca:	Kalsiyum
P:	Fosfor
PMNL:	Polimorf Nüveli Lökosit
ELISA:	Enzim Bağlı İmmunosorbent Assay (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
LPS:	Lipopolisakkarit
ALP:	Alkalen fosfataz
Kre:	Kreatinin

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET (TÜRKÇE).....	iv
ÖZET (İNGİLİZCE) .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
<b>1.GİRİŞ.....</b>	<b>9</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>13</b>
2.1 İnflamatuvar Periodontal Hastalık.....	13
2.1.1 Proinflamatuvar Sitokinler ve Periodontal Hastalıkta Doku Yıkımı	16
2.1.2 Genel Kemik Kalitesi ve Periodontal Hastalık.....	20
2.2 Parathormon ve Hiperparatiroidizm.....	22
2.2.1 Kalsiyum/Fosfor Metabolizması.....	25
2.2.2 Diyetle Fosfor Alımı ve Hiperparatiroidizm.....	26
2.2.3 Hiperparatiroidizm ve Ağız Bulguları.....	28
2.2.4 Periodontal Hücreler ve Parathormon Etkileşimleri.....	29
2.3 Deneysel Hiperparatiroidizm Oluşturulması.....	31
2.4 Deneysel Periodontitis Oluşturulması.....	32
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>34</b>
3.1 Deneysel Hiperparatiroidizm Oluşturulması.....	35
3.2 Deneysel Periodontitis Oluşturulması .....	36
3.3 Dişeti Proinflamatuvar Sitokin Seviyelerinin Belirlenmesi.....	38
3.4 Histopatolojik ve Histometrik İncelemeler.....	39
3.5 İstatistiksel Değerlendirme.....	41
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
4.1 Deneysel Hiperparatiroidizm Bulguları.....	42
4.2 Dişeti IL-1 $\beta$ ve TNF- $\alpha$ Bulguları.....	44
4.3 Histopatolojik ve Histomorfometrik Bulgular.....	47
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>59</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>68</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>70</b>

<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	87
-----------------------	----



## 1.GİRİŞ

Geleneksel olarak periodontal hastalıklar, periodonsiyum olarak adlandırılan ve dişleri çevreleyerek çene kemikleri ile ataşmanını sağlayan periodontal dokularda (dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiği) mikrobiyal dental biyofilmle etkileşim ile meydana gelen inflamatuvar cevap sonucunda geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olarak görülebilen yıkımlarla karakterize enfeksiyöz hastalıklar olarak tarif edilmişlerdir. Bu görüş doğrultusunda, mikrobiyal dental biyofilm ve mikroorganizmaların kolonizasyonu periodontal hastalıkların patogenezi ve patolojisinde uzunca yıllar ön plana çıkarılmış ve periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında da en önemli faktör olarak görülmüştür (Armitage 1999). Günümüzde ise mikrobiyal dental biyofilm periodontal hastalıklarda primer etyolojik faktör olmakla birlikte, plağa karşı oluşan inflamatuvar cevabı düzenleyen konak faktörlerinin de hastalığa olan duyarlılığı ve hastalık şiddetini etkilediği bilinmekte ve periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında artık konak önemli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (Flemmig, 1999; Kinane, 2001; Tatakis ve Trombelli, 2004; Trombelli ve ark., 2006).

Mikrobiyal dental biyofilme bağlı olarak gelişen gingivitis ve periodontitis en yaygın gözlenen periodontal hastalık tipi olmaları nedeniyle en çok araştırılmış hastalıklardır. Plağa bağlı gingivitis, dişeti dokuları ile sınırlı ve geri dönüşümlü yıkımlar görülen bir hastalığı ifade ederken; periodontitis geri dönüşümü olmayan periodontal doku yıkımları ve diş çevresindeki bağ dokusu ataşmanı (periodontal ataşman) ile alveoler kemikte görülen kayıplarla karakterize kronik bir hastalık olarak tanımlanır (Wactawski-Wende ve ark., 1996; Mariotti, 1999; Flemmig, 1999; Champagne ve ark., 2003; Tatakis ve Kumar, 2005). Günümüze kadar elde edilmiş bilgiler ışığında periodontitis öncesinde mutlaka gingivitis gözlendiği fakat her gingivitisin periodontitise dönüşmediği bilinmektedir (Tatakis ve Kumar, 2005). Dolayısıyla gingivitisin periodontitis gelişiminde temel ve ateşleyici bir mekanizma olduğu düşünülebilir.

Periodontitis, günümüzde hala özellikle yetişkinlerde diş kayıplarının ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (Wactawski-Wende ve ark., 1996; Garcia ve ark., 2001); bunda da, hastalığın şiddetini ve yaygınlığını etkileyebilecek pek çok risk faktörünün eşlik ettiği çok faktörlü bir hastalık olmasının büyük bir rolü vardır.

Yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarla pek çok metabolik, hormonal ve genetik faktör; farklı beslenme bozuklukları; sistemik sağlığı etkileyen değişik kronik hastalıklar; sigara ve/veya alkol kullanımı ve stres periodontal hastalık risk faktörü olarak gösterilmiştir (Genco, 1996; Garcia ve ark., 2001; Tatakis ve Kumar, 2005; Kim ve Amar, 2006). Periodontal hastalığın etiopatogenezi ile ilgili bilgilerin sürekli değişmesi ve periodontal hastalığın başlamasında ya da ilerlemesinde etkili olduğu düşünülen faktörlerin potansiyel önemini belirlemek, periodontitis ve sistemik sağlık arasındaki ilişkinin anlaşılmasında oldukça etkili olmuştur.

Parathormon (PTH), esas olarak kemik doku üzerine etkisi sonucu kalsiyum (Ca) metabolizmasının düzenlenmesindeki kritik rolü ve kemik sağlığı ve hastalıkları açısından klinik önemi olmasının yanında (Taniegra, 2004); çeşitli doku ve organ sistemlerinin fonksiyon ve metabolizmasını da etkileyebilen bir hormondur (Tian ve ark., 1993; Bro ve Olgaard, 1997). PTH serumdaki Ca seviyesi değişimlerine yanıt olarak salgılanır ve kemik rezorpsiyonunu uyararak iskelet sisteminden Ca serbestleştirir ve bu şekilde hipokalsemiye karşı koymaya çalışır. Ayrıca, kemik ve böbrek gibi ana hedef organlara etkisiyle direkt olarak, gastrointestinal yola etkisiyle de indirekt olarak mineral homeostazının sağlanmasında aktivite gösterir (Fitzpatrick ve Bilazikian, 1996). Hiperparatiroidizm (HPT); PTH'nun aşırı salınımıyla karakterize, esas osteoklastik aktiviteyi uyarması yanında çeşitli sistemik etkileri de olan bir hastalıktır. Etiyolojik olarak primer ve sekonder olmak üzere 2 grupta değerlendirilmiştir. HPT'deki ilk ve önemli patolojik değişimler hedef organlar olan kemik, böbrekler, gastrointestinal sistemde görülür. Bunun dışında üremik hastalarda farklı organlarda görülen hasarların olası sebepleri arasında, mineral metabolizmasının bozulması ve HPT gösterilmiştir (Tian ve ark. 1993; Ritz ve ark., 1995; De Francisco, 2004; Wood ve ark., 2005). Primer veya sekonder olarak oluşan HPT'nin fizyopatolojik mekanizması içinde bu hormonun kemik dokusunda ve serumda IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokin seviyelerinin arttırdığı bildirilmiştir (MacDonald, 1986; Grey ve ark., 1996; Türk ve ark., 2002; Santos ve ark., 2003; Borazan ve ark., 2003).

Genel anlamda kemik metabolizması fizyolojik olarak çeşitli lokal ve sistemik faktörlerle kontrol edilmektedir. Kemik oluşumu ve yıkımı arasındaki denge bazı patolojik durumlarda bozulabilir ki bunun sonucunda kemik doku miktarında artış ya da

azalma görülebilir (Sjöström ve ark., 2000). HPT etkisiyle tüm vücutta iskelet sisteminde yapısal ve fonksiyonel değişimler görülmesi hastalığın en önemli karakteristik özelliğidir (Hayes ve Conway, 1991). Çene kemiklerinde HPT sonucu; (i) radyografik olarak kemik dansitesinde azalma, (ii) histopatolojik olarak kistik alanlar, şiddetli durumlarda osteoklastik aktivite, kemik trabeküler yapısının zayıflaması ve kemiğin tam kalsifiye olamamış kemik veya yumuşak doku ile yer değiştirmesi (Brown tümörü) gibi patolojik oluşumlar meydana gelebildiği gösterilmiştir (Kaffee ve ark., 1982; Hayes ve Conway, 1991; Triantafillidou ve ark., 2006). Alveoler kemik yapının özgün bir şekilde HPT'e bağlı olarak artan PTH'a duyarlı olduğu bilinmektedir (Silverman ve ark., 1962; Vender ve ark., 1971; Baylink ve ark., 1974; Lekkas, 1989). Bu nedenle, periodontal hastalıkların şiddetini ve prognozunu etkileyen sistemik hastalıklar arasında HPT de yer almaktadır (Carranza, 2002). Alveoler kemik kaybı periodontal hastalığın belirgin bir özelliğidir ve kemik metabolizmasındaki bir bozukluğun ve iskelet sisteminin özellikle de çenelerin kemik mineral içeriğinde (bone mineral content) oluşan azalmanın periodontal hastalık varlığında durumu şiddetlendirici faktör olabileceği belirtilmiştir (Klemetti ve ark., 1994; Genco, 1996; Wactawski-Wende ve ark., 1996). Bununla birlikte, periodontal hastalık ile iskelet sisteminin genel mineral durumu arasında nasıl bir ilişki olduğu kesin olarak belirlenememiştir (Kribbs ve ark., 1989; Klemetti ve ark., 1994; Von Wovern ve ark., 2001).

Son yıllarda diyetle Ca alınımında meydana gelebilecek bir dengesizliğin kemik sağlığıyla yakından ilişkisinin olabileceği fikri yaygın olarak kabul görmektedir (Calvo, 1993; 1994; Calvo ve Park, 1996; Anderson, 1996; Palacios, 2006). Diyetle, Ca'a oranla daha fazla fosfor (P) alınımının sekonder HPT'e neden olabileceği insan (Calvo ve ark., 1988; 1990; Kristensen ve ark., 2005; Kemi ve ark., 2006; Karp ve ark., 2007) ve hayvan (Sie ve ark., 1974; Cook ve ark., 1983; Masuyama ve ark., 2000; Koshihara ve ark., 2005; Huttunen ve ark., 2006; 2007) çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Bu durumun yeterli Ca alındığında bile sekonder HPT'e bağlı olarak kemik rezorpsiyonunu arttırdığı ve en son olarak da osteopeniye yol açtığı gösterilmiştir (Cook ve ark., 1983; Calvo, 1993; 1994; Masuyama ve ark., 2000; Koshihara ve ark., 2005; Kemi ve ark., 2006; Huttunen ve ark., 2007).

HPT'in bugüne kadar tanımlanmış sistemik etki mekanizmaları içinde en önemlilerinden biri olan inflamatuvar sitokinler ile etkileşimi dikkate alındığında, başta kalsifiye dokular olmak üzere pek çok doku üzerinde yıkıcı etkileri olabileceği söylenebilir. Yine HPT nedeniyle oluşabilen osteopeninin periodontal hastalığa yatkınlığı arttırabileceği düşünülebilir. Her iki hastalık arasındaki ilişki ya da benzerliklerden belki en önemlisi kemik dokuyu ilgilendiren yıkım mekanizmalarının her iki hastalığın patogenezinde de etkili olmasıdır. Günümüzde sınırlı sayıda olmakla birlikte, HPT'in periodonsiyuma etkileri ile ilgili yapılmış çalışmalarda alveoler kemik ve periodontal ataşman kaybı sadece klinik olarak değerlendirilmiş (Frankenthal ve ark., 2002; Padbury ve ark., 2006) alveoler kemik dışında (Bissada ve DeMarco, 1974) diğer sert ve yumuşak periodontal dokular üzerine olabilecek etkileri histopatolojik olarak ve/veya moleküler düzeyde detaylı bir şekilde incelenmemiştir. Ayrıca, PTH'nun periodontal dokularla etkileşimini değerlendirmek amacıyla yapılmış çalışmaların çoğunluğu hücrelerin kültür ortamlarında değerlendirildiği araştırmalardır (Roberts, 1975; Rao ve ark., 1978; Saito ve ark., 1990a;1990b; Nohutçu ve ark., 1993; Ogata ve ark., 1995) ve periodonsiyumda oluşan yapısal, fizyopatolojik ve yıkıcı değişimlerin bir bütün halinde yorumlanmasına imkan verememektedir.

Aşırı PTH salınımının hem sağlıklı hem de hastalıklı periodonsiyum üzerindeki etkisinin ortaya konması, periodontal hastalık tedavisinde yeni yaklaşımların gündeme gelmesine de öncülük edebilir. Özellikle pek çok biyomateryalin kullanıldığı periodontal rejeneratif tedavilerde ve dental implant uygulamalarında, diğer bazı sistemik hastalıklar kadar dikkate alınmayan ve belki de göz ardı edilen HPT etkisiyle dokularda gelişecek Ca eksikliğinin, tedavi prognozuna etkisi hakkında daha fazla bilgi sahibi olunabilir ve bunun sonucunda da yeni terapötik yaklaşımlar geliştirilebilir.

Bu amaçla çalışmamızda, sıçanlarda oluşturulan deneysel HPT ve periodontitis modellerinde, HPT'nin hastalıklı ve sağlıklı periodonsiyumdaki etkilerinin pro-inflamatuvar sitokin salınımı ve histopatolojik olarak periodontal dokularda meydana getirdiği değişimler açısından incelenmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İNFLAMATUVAR PERİODONTAL HASTALIK

Periodontal hastalık terimi, aralarında belirgin farklar olmasına karşın hem gingivitis hem de periodontitis için kullanılmaktadır. Gingivitis, dişi çevreleyen dişetin inflamasyonunu tanımlar ve diş üzerinde biriken mikrobiyal dental biyofilme karşı oluşan konak cevabıdır. Periodontitis ise gingiviti takiben oluşur ve bu geçiş dönemi konağın inflamatuvar ve immün cevabı tarafından yönlendirilir. En önemli özelliği bu hastalıkta tüm diş destek dokularında (dişeti, periodontal ligament, sement, alveol kemiği) yıkım görülmesidir (Reynolds ve Meikle, 1997; Paquette ve Williams, 2000; Tatakis ve Kumar, 2005).

Periodontal hastalıklar için primer etyolojik faktör bakteriyel biyofilmdir ve insan plak örneklerinden yaklaşık 500 bakteri türü izole edilmiştir (Meikle ve ark., 1986; Dixon ve ark., 2004; Madianos ve ark., 2005). Sağlıktan hastalığa geçişte mikrobiyal kompozisyonda değişim meydana gelmekte ve sağlıklı dişetinde baskın olan Gram (+), hareketsiz ve fakültatif anaerob bakterilerden, hastalıkta Gram (-), hareketli ve zorunlu anaerob bakterilerin artması şeklinde oluşmaktadır (Kinane, 2001; Dixon ve ark., 2004; Madianos ve ark., 2005; Tatakis ve Kumar, 2005). Bakterilerin biyofilm içinde ve/veya serbest halde diş ve dişeti ile etkileşimi inflamatuvar süreci başlatmakta; bu dönemde dişeti epiteli ve dişeti bağ dokusu içindeki hücrel faaliyetlerle cevap şekillenmeye başlamaktadır. Hatta bu şekillenme, osteoklastik sistem elemanlarını da aktive ederek alveoler kemiğe kadar inen bir yol izlemektedir (Sterrett, 1986; Haake ve ark., 2002a)

Gingivitis tablosuyla birlikte dental biyofilme biriken bakterilere karşı ilk cevap, çoğunluğu nötrofiller olmak kaydıyla polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) dişeti cebine toplanmasıyla oluşur (Meikle ve ark., 1986; Paquette ve Williams, 2000; Kinane, 2001; Dixon ve ark., 2004). Periodontal hastalıkta konak ve bakteri arasındaki dengenin sağlanmasında nötrofiller önemli rol oynarlar. İnflamatuvar cevabın ilk basamaklarında bakteri ve/veya bakteri ürünlerinin endotelial hücreler, fibroblastlar ve lökositlerle etkileşimi sonucunda damarlardan PMNL göçü, diapedez ve eksüdasyon oluşur (Champagne ve ark., 2003). Bu kemotaksi sürecinde PMNL'ler inflamasyonun başladığı dişetine doğru göç ederler ve dişeti oluşuna yakın bağ dokusu bölgesinde birikirler. PMNL'lerin büyük kısmı buradan epitel dokuyu aşarak dişeti oluşu bölgesine

göç etse de, bağ dokusunda hala perivasküler olarak da bol miktarda görülürler (Castro ve ark., 2003). Bu dönem histopatolojik olarak “başlangıç dönemi” lezyonu olarak adlandırılır ve PMNL’ler ile birlikte daha az miktarda olsa da makrofajlar ortamda bulunur. Bu ilk cevabın yetersiz kalması neticesinde, PMNL’lerin damarlardan dokuya göçü artarak devam ederken, inflamatuvar sürecin seyrine göre mononükleer inflamatuvar hücreler de (lenfositler, makrofajlar ve monositler) sayıca artmaya başlar (Champagne ve ark 2003). Esas olarak, makrofajlar ve nötrofiller fagositik aktivasyon gösterirken, lenfositler de mikroorganizmalara karşı hücrel ve humoral cevabı özgün ve/veya özgün olmayan şekilde düzenlerler (Dennison ve Van Dyke, 1997; Kinane, 2001; Boyd ve Madden, 2003; Tatakis ve Kumar, 2005). Böylece ilerleyen inflamasyon sonucunda “erken dönem” lezyon olarak adlandırılan safhada hücrel immün cevap ön plandadır ve bağ dokusu matriksinde yıkım oluşmaya başlar (Meikle ve ark., 1986; Bartold ve Narayanan, 1998; Champagne ve ark 2003). Bundan sonraki aşama olan “yerleşik dönem” lezyonunda makrofajların ve lenfositlerin ortama infiltrasyonu ile kollajen yıkımı artarak devam eder. Bu dönemde ise özgün ve/veya özgün olmayan humoral cevap daha baskın hale geçmiştir. Dişeti bağ dokusu içindeki inflamasyon şiddetinin arttığı bu basamakta artık lenfositler, makrofajlar, değişik sitokinler, enzimler ve diğer inflamatuvar ürünler yoğun bir şekilde ortamı kaplar, yıkılmış doku miktarı iyice artar (Meikle ve ark., 1986; Gemmel ve ark., 1997; Kornman ve ark., 1997; Graves, 1999). Lökositlerin yanında fibroblastlar veya doku içindeki diğer yapısal hücreler de fagositik faaliyetlere katılarak sitokinler ve prostaglandinler gibi pek çok inflamatuvar mediyatörü, proteazlar gibi konak enzimlerini salgılayarak inflamasyon sürecine ve doku yıkım faaliyetlerine katılırlar (Gemmel ve ark., 1997; Kornman ve ark., 1997). Proteazlar daha fazla lökosit infiltrasyonuna olanak sağlamak için kollajeni devamlı olarak yıkmaya eğilimindedirler (Reynolds ve Meikle, 1997; Kinane, 2000). Hastalıkla ilişkili olarak IL-1, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler; IL-8, MCP-1 gibi kemokinler; IFN- $\gamma$  gibi lenfokinler belirlenmiş önemli moleküllerdir. IL-1 ve TNF- $\alpha$  epitelyal hücrelere, monositlere ve fibroblastlara etkiyerek PGE<sub>2</sub> üretimini arttırdıkları için özellikle yıkımın şiddetlenmesi ile ilişkilendirilmişlerdir (Bartold ve Narayanan, 1998; Kornman, 2001). Gingivitisin son safhası olan “yerleşik dönem” lezyonunda geri dönüşüm olabilir veya daha fazla ilerlemeden bu haliyle kalabilir. Her gingivitisin

periodontitise dönüşmediği, konağa bağlı faktörlerin bu dönüşümünde etkili olduğu bilinmektedir (Clark ve Loe, 1993; Gemmell ve ark., 1997; Tatakis ve Kumar, 2005).

Ancak lezyonun ilerlemesi durumunda artık “ileri dönem” lezyonu olarak tanımlanan peridontitis oluşmuştur. Periodontitiste, dişin alveoler kemiğe tutunmasını sağlayan bağ dokusu ataşmanının bozulmasının yanında, dişeti birleşim epiteli hücrelerinin kök boyunca mine-sement sınırından itibaren apikale doğru patolojik göçü ile “periodontal cep” meydana gelir. Periodontal cebin derinleşmesi dokudaki inflamatuvar infiltratı yaygınlaştırır ve devamında alveoler kemikte yıkım başlar (Schwartz ve ark., 1997). Cep derinleştikçe konak cevabı da daha yıkıcı ve kronik bir hal alır (Bartold ve Narayanan, 1998; Kinane, 2001).

Periodontitisin klinik ve biyokimyasal belirtilerinin ortaya çıkmasından sorumlu olan pek çok faktör olmakla birlikte, bunlardan bazıları periodontitis için karakteristik olan periodontal cep oluşumu ve kemik yıkımında anahtar rol oynarlar. İnflamatuvar süreçte makrofajlar ile yerel doku fibroblastlarından salınan IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve PGE<sub>2</sub> alveoler kemiğin osteoklastik rezorpsiyonunun uyarılması için ortam oluşturan önemli faktörlerdendir. Bunun yanında serin ve sistein proteazlar dişeti ve periodontal ligamentin ve kemik matriksinin yıkımında fonksiyon görürler. Periodonsiyumda bu yolla meydana gelen yıkım neticesinde birleşim epiteli kök apeksine doğru göç ederek periodontal cep oluşumuna neden olur. Bu patolojik değişimde birleşim epitelinin koronal kısmı sementten ayrılmış, epitel hücreleri gerek yapısal gerekse fonksiyonel olarak değişim göstermiştir (Bartold ve Narayanan,1998; Haake ve ark., 2002b ).

Periodontitiste alveoler kemiğin patolojik yıkımı, diş-dişeti birleşim bölgesine lokal mikroorganizma birikiminin konakta yarattığı inflamatuvar yanıt neticesinde ve/veya mikroorganizmaların ve bunların ürünlerinin direkt hücumları ile oluşabilir (Sterrett,1986). Bu şekilde kronik inflamasyonla oluşan kemik yıkımı periodontal dokularda sıklıkla görülen bir durum olsa da çeşitli sebeplerle konak savunma sisteminin bozulmasına neden olan lokal ve sistemik faktörler, periodontal hastalığa karşı konak doku cevabını etkileyerek, alveoler kemik yıkımını arttırmakta ve periodontal hastalık gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Flemmig,1999; Kinane ve Lindhe, 2003).

Dünyada pek çok ülkede yapılan çalışmalarda genel anlamda popülasyonun geniş bir kısmının periodontitis riski altında olduğu ancak, sadece % 5-20 arasındaki bir

bölümünde şiddetli ve yıkıcı formlarının izlendiği bildirilmiştir (Fenesy, 1998). Kronik periodontitis için hastalığa yatkınlığı etkileyen risk faktörleri; bakteriyel risk faktörleri, çevresel risk faktörleri ve konağa bağlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Kinane, 2001; Kinane ve Lindhe, 2003). Bu risk faktörlerinin bazılarının değiştirilebilir olduğu kabul edilirken, bazıları da değiştirilemeyen özellikte olduğu için hastalık oluşumunun belirleyicileri olarak gösterilmiştir. Sigara ve alkol kullanımı, beslenme, sosyo-ekonomik durum, stres ve kontrol altına alınabildiği için diyabet değiştirilebilir; genetik faktörler, kontrol altına alınması güç bazı sistemik hastalıklar ise değiştirilemeyen risk faktörleri olarak gruplanmıştır (Van Dyke ve Sheilesh, 2005).

### **2.1.1. Proinflamatuvar Sitokinler ve Periodontal Hastalıkta Doku Yıkımı**

Periodontal hastalık varlığında; mineralize ve mineralize olmayan periodontal dokuların hücreler arası matriksinin yıkım sürecini, klasik olarak mikrobiyal dental biyofilme karşı oluşan inflamatuvar cevap içinde değerlendirmek mümkündür. Günümüzde artık, konaktaki “doğal” cevaba bağlı gelişen akut olaylar “inflamatuvar cevap” olarak ifade edilirken; daha sonraki süreçte konaktaki “kazanılmış” cevapla birlikte kaçınılmaz olarak görülen kronik olaylar ise “immün cevap” olarak isimlendirilmektedir (Graves ve Cochran, 2003). Doğal cevap (inflamatuvar cevap), konak tarafından antijenik özellikteki faktörlere karşı ilk reaksiyonları gösterir ve dişeti epiteli ve bağ dokusundan başlamak suretiyle periodonsiyumda, öncelikle PMNL’ler ve makrofajlar tarafından sıklıkla bakteri lipopolisakkaritlerine (LPS) ve/veya bakteriyel DNA’ya karşı oluşur (Paquette ve Williams, 2000; Dixon ve ark., 2004; Madianos ve ark., 2005). Kazanılmış cevap (immün cevap), daha uzun sürede doğal cevapla karşılıklı etkileşim halinde oluşur. Bu etkileşimin en önemli basamağı, inflamatuvar cevapta oluşan sitokinlerin immün cevabı uyarması ve aktivitesini arttırmasıdır (Graves, 1999; Graves ve Cochran, 2003). Bu nedenle periodontal hastalıkların patogenezi ve patolojisinde tipik olarak inflamatuvar cevabın, doku yıkımı başta olmak üzere önemli bir etkisi olduğunu söylemek mümkündür.

Sitokinler inflamatuvar, hemopoetik, metabolik ve immün düzenleyici özellikler gösteren küçük polipeptidlerdir ve makrofaj/monosit sistemi, dendritik hücreler, lenfositler, nötrofiller, endotelial hücreler ve fibroblastları da içeren çok çeşitli hücrelerce üretilirler (Tatakis, 1993; Graves ve Cochran, 2003; Nakamura ve Jimi,



2006). IL-1 çeşitli hücrel ve doku fonksiyonlarında etkili biyolojik aktivite gösteren bir proinflamatuvar sitokindir ve “ $\alpha$ ” ve “ $\beta$ ” olarak 2 moleküler tipte salınır (Chambers, 1985; Tatakis, 1993; Masi ve Brandy, 2001; Graves ve Cochran, 2003). IL-1 $\beta$ , tek başına ve/veya TNF- $\alpha$  ile beraber fibroblastlardan ve monositlerden prostaglandin ve matriks metalloproteinaz salınımını arttırarak kemik ve bağ dokusu yıkımının başlaması ve devam ettirilmesinde önemli bir fonksiyona sahiptir (Tatakis, 1993; Paquette ve Williams, 2000). TNF de IL-1 gibi “ $\alpha$ ” ve “ $\beta$ ” olmak üzere 2 tiptedir ve bunlar benzer biyolojik aktivite göstererek kemik yıkımında etkili rol oynarlar (Lee ve Lorenzo, 2006). TNF ayrıca apoptozisin ve inflamatuvar süreçteki kemotaksisin etkili bir uyarandır (Paquette ve Williams, 2000). IL-1 ve TNF kimyasal özellikleri ve aktiviteleri açısından birbirlerine benzer sitokinlerdir. Genel olarak değerlendirildiğinde, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  lökositlerdeki ve endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerini düzenlerler, kemokin üretimini uyararak sirkülasyondaki lökositlerin toplanmasını sağlarlar ve prostaglandinler ile matriks metalloproteinazların üretimini arttırarak inflamasyonun ve doku yıkımının şiddetinin belirlenmesinde etkili rol oynarlar (Graves, 1999; Delaleu ve Bickel, 2004; Graves ve Cochran, 2003).

Periodontal hastalıklarda IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın önemli düzenleyiciler olduğu bilinmektedir (Stashenko ve ark., 1991; Brikedal-Hansen, 1993; Oates ve ark., 2002; Castro ve ark., 2003; Bascones ve ark., 2005). Bunun dışında günümüzde; (i) dişeti oluşu sıvısında bu sitokinlerin artmasının periodontitis şiddetiyle ilişkisi ve gingivitisli bireylere oranla periodontitisli bireylerde dişeti oluşu seviyelerinin daha yüksek olduğu (Figueredo ve ark., 1999; Rawlinson ve ark., 2000), (ii) bu sitokinlerin salınımının baskılanmasının sert ve yumuşak periodontal doku yıkımını azalttığı (Oates ve ark., 2002), (iii) periodontal tedavi ile dişeti oluşu sıvısı seviyelerinin düştüğü (Hou ve ark., 2003; Holmlund ve ark., 2004) ve (iv) IL-1 ve TNF oluşumunu sağlayan genlerdeki polimorfizmin pek çok ırkta, periodontal hastalığa yatkınlığı etkileyebileceği (Schenkein, 2002; Kornman, 2006) gösterilmiştir.

Kemik yıkımının temel düzenleyicisi osteoklastlar, farklılaşmalarını tamamlamış çok çekirdekli hücrelerdir (Suda ve ark., 1995; Masi ve Brandy, 2001; Katagiri ve Takahashi, 2002; Nakamura ve Jimi, 2006). Bu hücreler hematopoetik farklılaşma sürecinde monosit-makrofajlardan türeyerek yıkım alanına kan yoluyla gelirler. En tipik yapısal ve fonksiyonel özellikleri hücre başına 3 veya daha çok

çekirdek içermeleri ve osteoklastik bir enzim olan “Tartarat-dirençli asit fosfataz” salgılamalarıdır. Diğer morfolojik karakteristikleri olarak; yıkımın lokalize kalmasını sağlayan “ruffled border” ve “clear-zone” yapıları, hidrojen iyonu konsantrasyonu ve kemik yıkımının olduğu mikroçevredeki pH’yı düzenleyen proton pompaları sayılabilir (Suda ve ark., 1995; Heymann ve ark., 1998; McCauley ve Nohutçu, 2002; Katagiri ve Takahashi, 2002).

Osteoklastik kemik yıkımı birkaç basamakta gerçekleşir:

1-Osteoklast progenitörlerinin çoğalması ve bunların tek hücreli osteoklastlara (pOC) farklılaşması,

2-pOC’lerin birleşerek çok çekirdekli osteoklastlara dönüşümü,

3-“Ruffled border” ve “clear zone” oluşumu ve apoptosis (Sterrett, 1984; Nakamura ve Jimi, 2006).

Çeşitli sitokinlerin ve hormonların osteoklastların farklılaşmasını, aktif hale gelmesini ve fonksiyonlarını düzenledikleri bilinmektedir (McCauley ve Nohutçu, 2002; Nakamura ve Jimi, 2006; Lee ve Lorenzo, 2006). Sistemik ve lokal olarak oluşan güçlü kalsitrofik faktörlerin etkinliği gösterilmiştir (Mundy, 1993). Bu faktörler:

1- Uyarıcılar;

- IL- 1
- IL-6
- TNF
- PTH
- “PTH-related protein”
- Prostaglandin E<sub>2</sub>
- Makrofaj koloni uyarıcı faktör
- “Receptor activator of NFκB” (RANK)
- “RANK ligand” (RANKL)
- 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>

2-Baskılayanlar;

- İnterferon gamma
- Osteoprotegerin
- Östrojenler
- Androjenler

- Kalsitonin
- Siklosporin

olarak sınıflandırılmaktadır ( McCauley ve Nohutçu, 2002).

Sistemik yolla etki eden PTH, progenitör hücrelerin birleşerek çok çekirdekli osteoklastlara farklılaşmasını uyarır (Masi ve Brandi, 2001). Osteoklastların aktif hale geçmeleri indirekt olarak osteoblast soyundan gelen hücreler tarafından yönlendirilir (Katagiri ve Takahashi, 2002; Jiang ve ark., 2002). Ancak, osteoklastların PTH reseptörüne sahip oldukları gösterilememiş ve bu nedenle osteoklastik yıkımı, primer olarak başka bir hücre tipine etkiyerek uyardıkları düşünülmüştür. Bu rolü üstlenen hücreler de osteoblastlardır ve osteoblastların PTH'ye yanıt oluşturan reseptörlere sahip olduğu gösterilmiştir (Chambers, 1985; Suda ve ark., 1995; Nair ve ark., 1996; Masi ve Brandi, 2001; Katagiri ve Takahashi, 2002; Jiang ve ark., 2002). 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> de osteoklastik kemik yıkımında etkin bir uyarandır ve PTH gibi osteoklast progenitörlerinin farklılaşmasını (Masi ve Brandi, 2001) ve birleşmesini (Chambers, 1985) sağlar.

Daha önceden, aktive olmuş monosit/makrofajların salgıladıkları kemik yıkımında etkili bir faktör olduğu düşünülen “osteoklast aktive edici faktör”ün, günümüzde IL-1 $\beta$  olduğu saptanmıştır (McCauley ve Nohutçu, 2002; Nakamura ve Jimi, 2006). Bu sitokinin aktif kemik kaybında belirleyici bir inflamatuvar polipeptid madde olduğu kabul edilmektedir ( Masi ve Brandi, 2001; Castro ve ark., 2003). TNF ve IL-1 direkt ve sinerjistik olarak kemik yıkımını uyarırlar (Paquette ve Williams, 2000; Bascones ve ark., 2005). TNF'nin osteoklast aktivitesindeki etkisi, IL-1 üretimini potansiyelize etmek şeklindedir (Lee ve Lorenzo, 2006).

Periodontitis gibi inflamatuvar lezyonlarda oluşan osteolizisin mekanizması oldukça karışık olmakla beraber, kemik yıkımında etkili maddelerin hemen hepsi periodontitis için de geçerlidir. Genel olarak inflamatuvar sitokinler ve prostaglandinler osteolizisi yönlendiren mediyatörlerdir (Chambers, 1985; Bascones ve ark., 2005). Periodontitiste de kemik kaybının olabilmesi için osteoklastik aktivitenin lokal yolla uyarılması gereklidir. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ , bu anlamda en önemli medyatörlerdendir ve *in vitro* ve *in vivo* olarak periodontitiste alveoler kemik yıkımını uyardıkları gösterilmiştir (Mundy, 1993; Graves, 1999; Lee ve Lorenzo, 2006). IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın yıkım mekanizmasını hem osteoklastları direkt etkileyerek hem de indirekt olarak RANKL

üretimini sağlayarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Lee ve Lorenzo, 2006; Nakamura ve Jimi, 2006).

### **2.1.2. Genel Kemik Kalitesi ve Periodontal Hastalık**

Periodonsiyumda alveoler kemik yüksekliği; kemik oluşumu ve yıkımı arasındaki dengenin lokal ve sistemik faktörler tarafından düzenlenmesiyle kontrol altında tutulmaktadır (Carranza, 2002). Alveoler kemik kaybı, bu dengenin yıkım lehine bozulmasıyla gelişir. Kronik inflamasyon alveoler kemik kaybının bilinen en yaygın nedenidir. Hem kemik oluşumunu hem de kemik yıkımını bozan faktörler yaygın olarak kemiğin niteliğinin ya da oluşum miktarının belirlenmesinde etkilidir (Carranza, 2002). Kemik kaybı, yıkımın artmasıyla oluşabileceği gibi kemik oluşumundaki azalma nedeniyle de görülebilir. Ancak, kemik kaybı oranını sadece yıkımın yapımı ne kadar geçtiği ile belirlemek doğru olmayabilir çünkü, bu süreçte kemik devinim hızı da önemlidir. Aynı oranda kemik yıkım artışı gözleendiği durumlarda, yüksek devinimi olan kemiklerde daha fazla kemik kaybı gözlenir (Baylink ve ark., 1974; Bauer ve Griminger, 1983). Alveoler kemiğin devinimi uzun kemiklere oranla daha yüksektir ve sistemik kemik yıkımına yatkınlık, lokal inflamatuvar olaylarla başlayan kemik kaybının şiddetini artırır (Wactawski-Wende ve ark., 2001; Carranza, 2002). Kemik yıkımı ve oluşumu sağlıklı bir yetişkinde birbirine eşlik eder ve aralarında bir denge vardır (Masi ve Brandi, 2001). Gelişim dönemi boyunca kemik oluşumu, yıkımından daha fazladır ve bunun sonucunda kemik miktarında artış meydana gelir (Pettinato ve ark., 2006).

Periodontitiste, konağın hastalığa hassasiyeti özgün olarak ağızda kemik kaybı gelişmesinde ve çene kemiklerinde yıkım görülme prevalansında önemli rol oynayabilir (Wactawski-Wende ve ark., 1996); tam tersi bir ilişki içinde osteopeninin alveoler kemikteki etkilerine bağlı olarak periodontitis için hassasiyeti artmış bir konak oluşturabileceği söylenebilir (Alfano, 1976; Wactawski-Wende ve ark., 1996; 2001). Bununla birlikte periodontitisin osteopeninin erken bulgusu olabileceği bile belirtilmektedir (Baylink ve ark., 1974; Whalen ve Krook, 1996; Jagelaviciene ve Kubilius, 2006). Periodontitisin, osteopeni ve ağızda kemik kaybı ile bu şekilde bir ilişkisi düşünüldüğünde, önemli bir sağlık sorunu olduğu söylenebilir. Osteopeni-periodontitis etkileşimi tartışmaları 1960'lı yıllardan buyana devam etmektedir

(Jagelaviciene ve Kubilius, 2006). Kribbs ve ark. (1989), Klemetti ve ark. (1994) ve Krall ve ark. (1996) mandibular kemik kütlesi ile total iskeletsel kemik kütlesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Yoshihara ve ark. (2004), 3 yıllık osteoporotik hasta takibi yaptıkları çalışmalarında, periodontitis ile genel kemik mineral yoğunluğu arasında önemli bir ilişki olduğunu ve osteoporoz şiddeti attıkça periodontal ataşman kaybının da artış gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Von Wovern ve ark. (2001), agresif periodontitisli genç hastalarda yaptıkları çalışmadaki 5 ve 10 yıllık takiplerin sonucunda, hastalığı sadece çene kemiklerinin normale göre daha düşük mineral yoğunluğu göstermesi ile ilişkilendirmişler, ama sistemik olarak kemik metabolizmasında ve genel kemik mineral içeriği/dansitesinde olumsuz bir değişim olmadığını iddia etmişlerdir.

Sistemik olarak ve/veya ağızda görülen osteopeninin etyolojileri ve patogenezi bazı açılarından benzerlik gösterir (Wactawski-Wende ve ark., 1996) ve en önemlisi her ikisi de çok faktörlü hastalık özelliğindedir (Wactawski-Wende ve ark., 1996; Chesnut III, 2001). Periodontitis ve osteoporoz ortak risk faktörlerini paylaşırlar ve her ikisinde de artmış osteoklastik aktivite ile artmış sistemik/lokal kemik yıkımı kemik kaybına neden olur; sigara kullanımı, diyetle Ca'un ve D vitamininin yetersiz alınımı, beslenme bozuklukları, alkol kullanımı, hormon terapileri, diabetes ve hipertiroidizm, HPT gibi hastalıklar hem genel iskelet sistemde hem de alveoler kemikte, kemik miktarını ve yapısını etkileyerek yıkıma yatkın hale getirebilirler (Wactawski-Wende ve ark., 1996;2001; Chesnut III, 2001; Derviş, 2005; Jagelaviciene ve Kubilius, 2006). Alveoler kemik kaybı, periodontitisin belirgin özelliklerinden biri olduğu için; kemik metabolizmasındaki bir bozukluk ve iskelet sisteminin, özellikle de çenelerin kemik mineral içeriğinde oluşan azalmanın, periodontal hastalık varlığında durumu şiddetlendirici bir faktör olduğu bildirilmiştir (Klemetti ve ark., 1994; Genco, 1996; Wactawski-Wende ve ark., 1996;2001; Von Wovern ve ark., 2001). Sistemik osteopeninin daha ileri aşaması olan sistemik osteoporozun, ağızda da osteopenik değişimler görülme riskini artırabileceği düşünülse de (Whalen ve Krook, 1996; Chesnut III, 2001) bu kesin olarak tanımlanmamıştır. Periodontitis gelişimi, sistemik kemik kaybı ve çenelerdeki kemik yıkımı arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalardan çelişkili sonuçlar alınmasına rağmen, yine de ekstrakraniyal iskeletsel durumun periodontal kemik kaybı ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (Wactawski-Wende, 1996; 2001; Garcia ve ark., 2001; Mohammad ve ark., 2003; Yoshihara ve ark., 2004).

## 2.2. PARATHORMON VE HİPERPARATİROİDİZM

Paratiroid bezleri insanda toplam 200 mg ağırlığında, faringeal keseden türeyen endodermal orijinli bezlerdir ve ana fonksiyonları Ca homeostazını sağlamak üzere PTH salgılamaktır (Burns, 1974). PTH, kemik ve böbrek gibi ana hedef organlara direkt olarak, gastrointestinal yola indirekt olarak etki eden bir hormondur (Fitzpatrick ve Bilezikian, 1996). Bu etkisini; iskelet sisteminden Ca salınımını, böbreklerden Ca Emilimini arttırarak ve gastrointestinal sistemde de 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> yardımıyla daha fazla Ca Emilimini uyarmak şeklinde gösterir (Hayes ve Conway, 1991; Silver, 2001; Taniegra, 2004). Hormonun bu üç bölgeye etkisi, hücre dışı Ca konsantrasyonunun düzenlenmesini sağlar. PTH salınımında hipokalsemik uyarım normale dönse de Ca, hormon salınımının düzenlenmesinde fonksiyon göstermeye devam eder. PTH, P metabolizmasının düzenlenmesine de yardımcı olur. Vücutta P artışı dolaşımdaki Ca konsantrasyonunun azalmasına neden olur ve bunun sonucu olarak PTH'nin artmasıyla fosfatüri gelişir (Cole ve Eastoe, 1989; Fitzpatrick ve Bilezikian, 1996). Genel olarak hormonun temel fizyolojik etkileri:

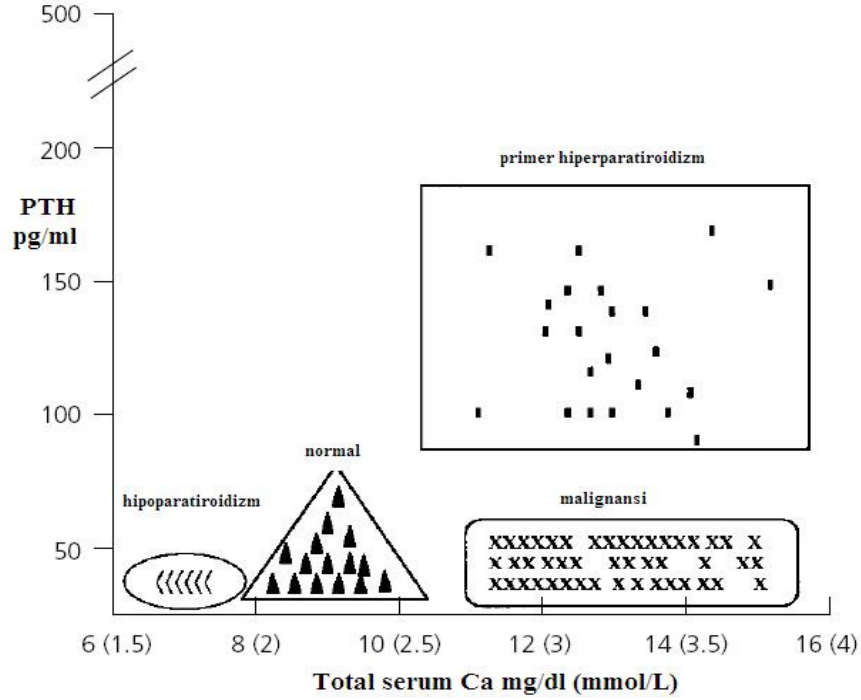
1- Böbrek tübülleri üzerine direkt etki göstererek inorganik P Emilimini azaltırken Ca Emilimini arttırması

2- Kemikten, Ca ve inorganik P serbestleştirerek dolaşıma girmesinin sağlanması

3-1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>'ün vitamin D'ye dönüşümünü kolaylaştırarak gastrointestinal yolda Ca Emilimini arttırması şeklinde özetlenebilir (Silverman ve ark., 1962; Vender ve ark., 1971; MacDonald, 1986; Carmeliet ve ark., 2003; Taniegra, 2004). PTH, 100 yıl önce keşfedilmiş olmasına rağmen, *in vivo* etki mekanizmaları hala tam olarak anlaşılmış değildir (Ma ve ark., 2001).

Hiperparatiroidizm (HPT), PTH'nin aşırı salınımıyla karakterize, çeşitli sistemik etkileri olan bir hastalıktır ve patolojik değişimleri genellikle hedef organlar üzerine olan etkileriyle açığa çıkar (Aurbach ve ark., 1981; Hayes ve Conway, 1991; Tian ve ark., 1993; Taniegra, 2004). Etiyolojik olarak primer ve sekonder HPT olarak iki grupta incelenebilir (Burns, 1974; Vender ve ark., 1971; Hayes ve Conway, 1991). Primer HPT (PHPT): PTH'nin gerekenden daha fazla salgılandığı bir durumdur. Genellikle sporadik olarak karşılaşılr ama ailesel tipleri de iyi bir şekilde tanımlanmıştır (Aurbach ve ark., 1981; Taniegra, 2004). Laboratuvar testlerinde

herhangi bir malinite yoksa sürekli hiperkalsemi (referans aralık 8.6-10.2 mg/dl) ve PTH seviyesinin (referans aralık 10-65 pg/ml) artması, teşhisinde önemli bulgulardır (Carroll ve Schade, 2003; Taniegra, 2004; Bonen ve ark., 2004; Padbury ve ark., 2006) (Şekil 1).



Şekil 1. Serum PTH ve Ca seviyelerinin birbirine ilişkili durumları (Carroll ve Schade, 2003)

PHPT'li hastaların %85'inin altında yatan sebep bezlerden birinde adenom gelişmesidir; bezlerin hipertrofisi ve paratiroid bezlerde multipl adenomların olması geriye kalan kısmını oluşturur. Paratiroid bezinin malin oluşumlarının ise, yaklaşık %0,5'ten az bir oranda PHPT gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir (Hayes ve Conway, 1991; Taniegra, 2004). Fazla miktarda salınan PTH, hiperkalsemiye neden olurken (Krempl ve Medina, 2003), miktarı artan Ca'un bir kısmı böbreklerden atılır. Fazla Ca ile birlikte kemiklerden inorganik P da dolaşıma katılır ve yine fazla P böbreklerden atılır (Vender ve ark., 1971; Taniegra, 2004).

PHPT'nin klinik bulguları esas olarak kemik ve böbrekte oluşan patolojik değişimlerden kaynaklanır. PHPT hastalarında böbrek taşı oluşumu sık karşılaşılan bir durumdur (Silverman ve ark., 1962; Vender ve ark., 1971; Krempl ve Medina, 2003; Taniegra, 2004; Bonen ve ark., 2004). Hiperkalsemiye bağlı olarak halsizlik, bulantı, hipotoni, anoreksia, kusma ve kilo kaybı da gelişir. Hastalar genellikle hazımsızlık,

abdominal ağrılar ve peptik ülser gibi durumlardan yakınırılar. Kornea, böbrek veya eklem çevresindeki yumuşak dokularda Ca birikimlerine rastlanabilir. Poliüri, susama ve glomerüler filtrasyon oranının depresyonu böbrek tutulumuyla ilgili diğer bulgular arasında sayılabilir (Vender ve ark., 1971; Taniegra, 2004). PTH'nin kemiği yıkarak serum Ca seviyesinin yükselmesine sebep olmasına rağmen, hastaların yarıdan az bir kısmında kemiksel hastalıklar görülür (Vender ve ark., 1971) ve hastalığın geç bulgularındandır (Silverman ve ark., 1962). Bunun nedeni osteolitik değişimlerle birlikte kemik yapımının da eş zamanlı olarak meydana gelmesine dayandırılmıştır (Vender ve ark., 1971). Kemikle ilgili görülebilecek klinik belirtiler arasında yaygın kemik ağrıları ve kemik tümörleri gösterilebilir (Hayes ve Conway, 1991).

Sekonder HPT (SHPT); paratiroid bezlerinde artmış PTH ihtiyacına cevap olarak, Ca homeostazını devam ettirmek amacıyla gelişen uniform tarzda hiperplazik değişimlerle karakterize bir hastalıktır (Vender ve ark., 1971; Taniegra, 2004). SHPT oluşumundaki en önemli uyarının serum Ca konsantrasyonundaki düşüş olduğu bilinmektedir. Serum Ca düşüşünün sebebi yetersiz Ca alımı ya da vitamin D yetmezliği olabileceği gibi çoğu olguda SHPT kronik böbrek yetmezline bağlı olarak gelişir (Taniegra, 2004). Kronik böbrek yetmezliğinde azalan üretim nedeniyle 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> konsantrasyonu düşer, bunun sonucunda serum Ca seviyesinin azalması veya serum fosfat seviyesinin artması ile serum PTH seviyesi artış gösterir (Silver, 2001; Carmeliet ve ark., 2003). Kronik böbrek hastalarında SHPT böbrek osteodistrofilerinin nedenidir (Silver, 2001; Carmeliet ve ark., 2003). Ayrıca, kronik böbrek yetmezliğinde uzun süre devam eden hipokalsemi sonucunda, paratiroid bezlerde hiperplazinin de eşlik ettiği tersiyer HPT de oluşabilir (Carmeliet ve ark., 2003).

PTH'nin geleneksel hedefi olamasa da çeşitli organların fonksiyon ve metabolizmasını etkileyebildiği bildirilmiştir (Tian ve ark., 1993; Bro ve Olgaard,1997). Özellikle böbrek hastalarında pek çok doku ve organda hasarların oluşması, PTH'nin üremik toksinlerden biri olarak incelenmesine ve hormonun Ca homeostazında etkilediği hedef organlar dışındaki doku ve organlara etkisinin değerlendirilmesine neden olmuştur (Ritz ve ark., 1995). PTH reseptörlerinin vücutta yaygın bir şekilde dağılım göstermesine bağlı olarak sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, endokrin



sistemde patolojik değişimler ortaya çıkabilir; hatta deri hastalıkları ve immün cevapta değişiklikler görülebilir (Wood ve ark., 2005; Diamond ve ark., 2006).

PTH'nin bu etkilerinin yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarla immün düzenleyici olarak rol oynayabileceği gösterilmiştir (Shurtz-Swirski ve ark., 1995; Bro ve Olgaard, 1997; Clowes ve ark., 2005). PMNL'nin hormon için bir hedef hücre olduğu ve bu hücreleri direkt olarak etkileyerek, primer ve sekonder HPT'de kemotaktik, fagositik, bakterisidal aktivitelerini bozabildiği bildirilmiştir (Chervu ve ark., 1992; Shurtz-Swirski ve ark., 1995; Bro ve Olgaard, 1997; Massry ve Smogorzewski, 2001; Deicher ve ark. 2005).

### **2.2.1. Ca/P Metabolizması**

Vücuttaki Ca ve P'un %2 den daha az bir kısmı plazma ve hücre dışı sıvılardadır ve bu minerallerin özellikle de Ca'un konsantrasyonları çok dar sınırlar içinde kontrol altında tutulur (Aurbach ve ark., 1981). Kontrol mekanizmasında Ca başta olmak üzere minerallerin kendileri, PTH, 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> ve kalsitonin gibi hormonlar görev almaktadır (Carmeliet ve ark., 2003). Plazma Ca'u nöromusküler eksitabilite, kas kontraksiyonu, membran permeabilitesi ve kanın koagülasyonu gibi önemli vital olaylarda rol oynar. Ayrıca bazı kritik enzimlerin aktive edilmesi için de gereklidir ve organizmada yapısal destek için en temel elementtir (Cole ve Eastoe, 1989). Ca, esas olarak iskelet sisteminde fosfata bağlı şekilde olmakla birlikte plazmada da kimyasal olarak fosfata bağlı halde bulunabilir. Plazmadan hücre dışı sıvıya geçen Ca, daha yüksek Ca konsantrasyonuna sahip bir havuz ile hızlı bir şekilde dengelenir ve anatomik anlamda bu havuz kemiklerin mineral yüzeyleridir (Aurbach ve ark., 1981). Birçok işlevi nedeniyle vücuttaki Ca derişimi belli bir düzeyde tutulmak zorundadır.

Ca gibi P da esas olarak iskelet sistemi ile ilişkili olmakla beraber, bunun dışında da önemli fonksiyonlara sahiptir. Hücresel metabolizmada fosforillenmiş bileşikler (Ör; ATP) enerji kaynağı olarak; organik ve inorganik fosfat ise ana sitoplazmik tampon olarak ve hücre membranlarının ve nükleik asitlerin önemli bir yapısal elemanı olarak fonksiyon gösterir (Cole ve Eastoe, 1989; Takeda ve ark., 2004). Dolaşımdaki P'un %70'i fosfolipidlere ve fosfoproteinlere bağlıdır. Kalan kısmı ise inorganik fosfat olarak serumdadır ve bu kısım fosfat veya fosfor (P) olarak ifade edilir (Aurbach ve ark., 1981, Cole ve Eastoe, 1989).

Plazma oldukça kompleks bir sıvıdır ve total plazma Ca'unun sadece iyonize kısmı çoğu biyolojik reaksiyonda direkt olarak etki gösterir. Mineral metabolizmasının endokrin yolla düzenlenmesinde odak noktası plazmadaki iyonize Ca konsantrasyonudur. Dolaşımdaki iyonize Ca konsantrasyonundaki değişim PTH, kalsitonin ve 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> salınım oranlarının düzenlenmesinde en temel uyarandır (Aurbach ve ark., 1981; Silver, 2001). Serumda yüksek P seviyesinin de, serum Ca ve 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> seviyelerinden bağımsız olarak PTH salınımını arttırdığı gösterilmiştir ama bu etkinin Ca'daki kadar hızlı oluşmadığı bildirilmiştir (Silver ve ark., 2000; Silver, 2001). Bu minerallerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesinde kemikler, böbrekler ve gastrointestinal sistem etkilidir ve kemik Ca ve P'un en büyük kaynağıdır.

Yetişkinlerdeki Ca homeostazı, günde yaklaşık 300 mg Ca'un kemikten yıkılarak alınması ve tekrar aynı miktarın yeniden birikmesiyle sağlanır. Bu devinim kemikteki yeniden yapılanma sürecinin devamlı bir şekilde olduğunu gösterir (Burns, 1974). Kemiğin yeniden yapılanmasını etkileyen çeşitli faktörler arasında yaş, kemik hastalıkları, Ca veya P yetmezliği, değişik bazı hormonlar olsa da (Carmeliet ve ark., 2003; Derviş, 2005) bu sürecin ana kontrol mekanizmasında PTH, kalsitonin ve iskelet sistemindeki mekanik stres etkilidir. Fizyolojik sınırlar dahilinde PTH yeniden yapılanmanın yaygınlığından sorumluyken, mekanik stres yeniden yapılanmanın yerinin belirlenmesinde önemli bir fonksiyona sahiptir (Burns, 1974).

### **2.2.2. Diyetle P Alımı ve HPT**

Kemik mineral içeriğini esas olarak Ca ve fosfat/P oluşturmaktadır. Vücut Ca'un %99'u iskelet sisteminde bulunur ve Ca kemiği oluşturan ana minerallerden biridir. P da kemik oluşumunda Ca kadar gerekli diğer bir mineraldir (Palacios, 2006). Bir günde diyetle alınan Ca miktarı oldukça değişken olmakla birlikte; ABD'de yapılan araştırmalarda çocuklar ve erişkinlerin günde 800-1200 mg Ca almalarının gerekli olduğu bildirilmiştir (Bryant ve ark., 1999). Günümüzde kemik metabolizmasının düzenlenmesinde diyetle alınan Ca yanında yeterli P alımının (Heaney ve Nordin, 2002; Shapiro ve Heaney, 2003) ve bunun yanı sıra alınan Ca/P oranının da (Sax, 2001; Anderson ve Garner, 2001; Zeni ve ark., 2003; Takeda ve ark., 2004; Palacios, 2006) önemli bir beslenme faktörü olduğu gösterilmiştir. P içeren yiyeceklerin tüketiminin ve

P içeren katkı maddelerinin yiyecek ve içeceklerde kullanımının artması, ideal Ca/P oranı olan 1/1' in günden güne P lehine artış göstermesine neden olmuştur (Spencer ve ark., 1988; Calvo ve Park, 1996; Uribarri ve Calvo, 2003; Takeda ve ark., 2004). Genelde kemik sağlığı ile ilgili olarak Ca yanında diyetle alınan P'un da kemik sağlığıyla ilişkisinin azami kemik kütlesi oluşmasında oldukça önemli olduğu; iskeletsel yapının olgunlaşması tamamlandıktan sonraki kemiğin kalitesi ve azami kemik kütlesinin de sonraki dönemlerde özellikle osteoporoz için belirleyici faktörler olduğu gösterilmiştir (Calvo, 1993; 1994; Anderson, 1996; Calvo ve Park, 1996). Azami kemik kütlesine 20 ve 30'lu yaşlar arasında ulaşılır ve 20'li yaşların erken dönemleri iskeletsel büyümenin kaliteli ve optimal düzeyde sağlanması için en kritik zaman olarak kabul edilir (Wactawski-Wende, 2001; Mohammad ve ark., 2003; Kristensen ve ark., 2005). Yetişkin dönemdeki kemik miktarı, büyük oranda kalıtsal olarak belirlenir (Pettinato ve ark., 2006), ancak diyet ve egzersiz gibi yan faktörlerin de genetik potansiyelin sonuçlarını yönlendirmede etkileri olduğu söylenmektedir (Calvo, 1993; Derviş, 2005; Jagelaviciene ve Kubilus, 2006).

İnsanlarda (Reiss ve ark., 1970; Calvo ve ark., 1988; 1990; Kristensen ve ark., 2005; Kemi ve ark., 2006; Karp ve ark., 2007) ve hayvanlarda (Sie ve ark., 1974; Cook ve ark., 1983; Bauer ve Griminger, 1983; Masuyama ve ark., 2000) diyetle Ca'a oranla daha yüksek P alınması SHPT'ye neden olur. Ayrıca bu şekilde oluşan SHPT, kemik yıkımını artırır ve osteopeniye yol açar (Cook ve ark., 1983; Koshihara ve ark., 2005; Katsumata ve ark., 2005; Huttunen ve ark., 2006; 2007; Karp ve ark., 2007). Yüksek miktarda alınan P'un paratiroid hücrelerinin çoğalmasını ve aşırı PTH salınımını uyararak diyetle bağlı SHPT'ye neden olabileceği bildirilmiştir (Calvo, 1994; Huttunen ve ark., 2007; Katsumata ve ark., 2004; 2005). Ayrıca, P'un hızlı bir şekilde emilimi plazma P seviyesini yükseltir ve bunu takiben plazma Ca seviyesinde düşüş meydana gelir (Calvo, 1994). Bu mekanizmaların dışında, Kilav ve ark. (1995), *in vivo* fosfat yüklemesinin Ca ve 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> seviyelerinden bağımsız, direkt yolla PTH mRNA ekspresyonunu arttırdığını; Hernandez ve ark. da (1996), sıçanlarda yüksek P'lu diyetin Ca seviyesinden bağımsız olarak paratiroid hücrelerinde prepro-PTH mRNA ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir.

Plazma P konsantrasyonu, kalsitrofik hormonların böbrek P klerensini değiştirme etkisinden dolayı genellikle böbrekler tarafından da düzenlenir (Calvo ve

Park, 1996). P yüklemesi, serum Ca seviyesinde küçük de olsa düşüğe neden olmasının yanı sıra  $1\alpha$ -hidroksilaz enziminin böbreklerde üretimini azaltarak SHPT'yi yönlendirebilir ve bu sayede PTH salınımının daha fazla olmasına imkan sağlayabilir (Slatopolsky ve ark., 1999a; 1999b; 2001). Reiss ve ark. (1970), insanlarda 1g P'nin ağız yoluyla verilmesinin serum PTH konsantrasyonunu %60-125 oranında arttırdığını bildirmişlerdir. Calvo ve ark. (1988; 1990), genç erişkinlerde yaptıkları iki farklı çalışmada tipik Amerikan diyetinin neden olduğu düşük Ca yüksek P alımının, çalışma gruplarında serum PTH seviyelerinde yükselmeye neden olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde Demeter ve ark. (1991), sıçanlarda diyetdeki Ca/P oranını P lehine değiştirerek yaptıkları araştırmalarında, hormonun 3 aylık beslenme döneminin sonunda yükseldiğini bildirmişlerdir. Sie ve ark. (1974), 26 haftalık yetişkin sıçanları, Ca oranları aynı ama, 2 farklı P oranına (Ca/P=2/1 ve Ca/P=1/2) sahip yemle 12 gün beslediklerinde, Ca'a oranla yüksek P içeren yemle beslenen grupta belirgin olarak hormon artışı tespit etmişlerdir. Değişik modeller kullanılarak P etkisinin incelendiği çalışmalarda *in vivo* ve *in vitro* olarak PTH üretimini arttırdığı gösterilmiştir.

Yüksek P'lu diyetle beslenmenin sebep olduğu SHPT ile PTH'nin kemikler üzerine etkisi sıklıkla genel kemik sağlığı açısından değerlendirilmiş ve kemikler üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir. Ancak bu diyet şekliyle beslenmenin periodontal dokular üzerine etkisi günümüzde detaylı bir şekilde ortaya konulmamıştır.

### **2.2.3. HPT ve Ağız Bulguları**

PTH, osteoklastik kemik yıkımına etki eden en önemli sistemik faktörlerden biridir ve dolayısıyla iskeletsel değişimler HPT'nin en önemli karakteristik bulgusudur (Kaffee ve ark., 1982; Hayes ve Conway 1991; Frankenthal ve ark., 2002). PHPT veya SHPT sonucu artan PTH alveolar kemiğini de etkilemektedir (Silverman ve ark., 1962; Baylink ve ark., 1974; Triantafillidou ve ark., 2006). Alveoler kemikte görülen değişimler yaygın demineralizasyonlar, ileri düzeydeki olgularda ise histopatolojik olarak kemiğin dev hücreli tümörlerine benzeyen ve kemikte belirgin şekilde gözlenen tümöral kitleler (Brown tümörü) şeklindedir (Baylink ve ark., 1974). Mandibular alveoler kemiğin brown tümörlerinin sık rastlandığı kemik bölgelerinden olduğu bilinmektedir (Hayes ve Conway, 1991; Triantafillidou ve ark., 2006). HPT'de kortikal kemiklerde subperiosteal yıkım oluşması hastalığın kemikte yarattığı oldukça özgün bir bulgu

olarak kabul edilmiştir ve dişlerin köklerini çevreleyen lamina dura kaybı da subperiosteal kemik yıkımının önemli bir göstergesidir (Vender ve ark., 1971; Hayes ve Conway 1991). Önceleri lamina dura kaybı HPT'nin ayırıcı tanısında kullanılırken; Paget Hastalığı, Cushing Sendromu, fibröz displazi ve çeşitli endokrinolojik hastalıklarda da benzer bulgunun tesbiti nedeniyle günümüzde artık bu geçerliliğini kaybetmiştir (Silverman ve ark., 1962; Kaffee ve ark., 1982; Hayes ve Conway, 1991).

Günümüzde, PTH'nin diğer ağız dokuları ve periodontal dokulardaki etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Frankenthal ve arkadaşları (2002), hemodiyaliz tedavisi ve SHPT'nin periodonsiyuma etkisini değerlendirdikleri klinik çalışmada hormon seviyesinin yüksekliği ve hastalık süresi ile alveoler kemik kaybı arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Padbury ve ark. (2006), PHPT'nin periodontal dokulara etkisini inceledikleri klinik çalışmada; hastaların ağızlarındaki diş sayısı ve klinik ataşman kayıpları açısından, tiroid hastası kontrollerle aralarında herhangi bir fark olmadığını; ancak, mandibulanın genel kemik yoğunluğunu değerlendirerek, gonial bölgede alveoler kemik kortikal yoğunluğunun ve interdental bölgelerde alveoler kemik yoğunluğunun azaldığını, radiküler lamina durada da kayıplar olduğunu belirtmişlerdir. Hormonun kemik dokusuna yaygın etkisinden dolayı alveoler kemik yüksekliğine etkisi de çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir. Lekkas (1989), PTH'nin dişsiz hastalarda alveoler kemik yüksekliğine etkisini incelediği klinik çalışmasında dolaşımdaki PTH seviyesinin ve HPT'nin süresinin kemik yüksekliğinin azalması üzerine herhangi bir etkisi olmadığını bildirmelerine rağmen; bir başka klinik çalışmada Hirai ve arkadaşları (1993), yine dişsiz hastalarda alveoler kret yüksekliği azalmış olan bireylerde serum PTH seviyelerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu konuda çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, genel olarak sistemik kemik yıkımına yatkınlık tüm vücut kemiklerinde olduğu gibi alveoler kemikte de etkilerini gösterebilmektedir (Wactawski-Wende, 2001).

#### **2.2.4. Periodontal Hücreler ve PTH Etkileşimleri**

Periodonsiyum hem gelişimi sırasında hem de sonrasındaki fonksiyonları yerine getirirken, periodontal dokuların ve bu dokuları oluşturan özgün hücrelerin sürekli olarak birbirleriyle ve buldukları çevreyle karşılıklı bir etkileşimi söz konusudur. Bu anlamda periodontal ligament yapısal olarak, iki mineralize doku olan

alveol kemiği ve sement arasındaki bağ dokusu gibi görünse de, fonksiyonel olarak bu iki dokuyla sürekli ilişki içindedir (Bartold ve Narayanan, 1998). Periodontal ligament hücrelerinin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini ve buldukları çevreyle etkileşimlerinin biyolojisini bu 2 mineralize dokuyla karşılaştırmak amacıyla çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda; (i) alkalen fosfataz aktivitesi göstermeleri (Rao ve ark., 1978; Piche ve ark.,1989; Nojima ve ark., 1990), (ii) mineralize dokulara özgün kollajenöz olmayan proteinler üretmeleri (Nojima ve ark., 1990) ve (iii) PTH'ye cevap olarak c-AMP üretmeleri (Saito ve ark., 1990a; 1990b; Ouyang ve ark., 2000) gibi osteoblast benzeri özellikleri gösterilmiştir. Ancak, periodontal ligament hücrelerinin PTH'ye cevap oluşturmadığını bildiren araştırmalar da vardır (Rao ve ark., 1978; Ogata ve ark., 1995). Özellikle hücre kültürlerinden elde edilen verilerde bu şekilde çelişkili sonuçlar ortaya çıkmasının nedenleri; (i) periodontal ligamentteki hormona duyarlı hücrelerin sayısının az olması, (ii) hücrelerin kültür sırasında PTH'ye cevap veremeyecek şekildeki hücrelere dönüşmeleri (Rao ve ark., 1978; Nohutçu ve ark., 1993;1996) ve/ veya (iii) özellikle diş çekilerek hücre kültürleri oluşturulurken, PTH'ye cevap verebilecek hücrelerin muhtemelen kemiğe komşu hücreler olmasından dolayı kültür ortamına taşınamaması (Roberts, 1975; Rao ve ark., 1978) şeklinde açıklanabilir.

Periodonsiyumun bir parçası olan sementin, kemikle morfolojik ve biyolojik olarak yakın benzerlikleri olmasından dolayı genel olarak osteoblastik fenotipi gösterdiği kabul edilmiş (Tenorio ve Hughes, 1996; Saygın ve ark., 2000) ve bu nedenle osteoblastlarla sementoblastların benzer fonksiyonları olabileceği iddia edilmiştir (Tenorio ve Hughes, 1996). Her ikisi de ana yapıları kollajen ve hidroksiapatit olan mezenşimal kökenli mineralize dokulardır. Benzer içeriklerine rağmen, yıkım faaliyetlerine yatkınlıkları açısından oldukça farklıdırlar. Kemikte fizyolojik olarak yapım ve yıkım olayları meydana gelebilirken, dişe ait bir doku olan sementin böyle bir devinimi yoktur ve yıkıma daha dirençlidir. PTH reseptörlerinin varlığı ve PTH uyarımına cevap oluşması osteoblastlar için karakteristik bir özellikken (MacDonald, 1986), bu fenomen sementoblastlarda detaylı olarak incelenmemiştir. Lindskog ve ark. (1987), maymunlarda yaptıkları çalışmada kök yüzeylerinde kavite oluşturup replante edilen lateral dişleri 3 hafta sonra çekip kültür ortamına taşımışlar ve kültür kaplarına PTH ilave ederek sement yüzeyinin yıkıma direncini elektronmikroskopik olarak

değerlendirmişler; kök yüzeyini kaplayan reperatif sement hücrelerinin yıkıma karşı koruyucu bir bariyer oluşturarak diş bütünlüğünü koruduğunu göstermişlerdir. Yine bazı çalışmalarda, *in vivo* olarak PTH uyarımına karşı sementte yıkım alanları tespit edilmiş ve insan süt dişlerinin erüpsiyonu süresince sementoblastların kökün yeniden yapılanmasında görev aldıkları elektronmikroskopik olarak gösterilmiştir (Sasaki ve ark.,1990; Tenorio ve Hughes, 1996). Tenorio ve Hughes (1996), sıçan mandibular dişlerinin köklerinde immünhistokimyasal olarak hücreli sement sementoblastlarının PTH reseptörlerini eksprese ettiğini tespit etmişlerdir. Ancak, sement kapsamlı bir yeniden yapılanma göstermediği için, sementoblastların PTH ile uyarımının sementin ne oluşumu ne de yıkımına herhangi bir etkisi olmayacağı, periodontal ligamentte bulunan diğer faktörlerin PTH'nin bu potansiyel etkisi baskılayabileceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Zhang ve ark., 1992; Tenorio ve ark.,1993).

### **2.3. DENEYSEL HPT OLUŞTURULMASI**

PTH'nin fizyolojik aktivitesi veya toksik etkileri genelde insanlarda hormonun akut olarak yükseltildiği deneysel çalışmalarla incelenirken; HPT'nin deneysel olarak oluşturulduğu çeşitli hayvan modelleri de geliştirilmiştir (Jaeger ve ark., 1987).

PHPT modeli olarak, tiroparatiroidektomiden sonra sentetik PTH infüzyonu sıklıkla kullanılmaktadır (Jaeger ve ark., 1987). Böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişen SHPT oluşturabilmek amacıyla böbrek fonksiyonunu bozan ilaçlar, otoimmün ajanlar ve radyasyon uygulaması kullanılarak Ca-P metabolizmasının bozulması yöntemi denenmiş; bununla birlikte mekanik olarak böbrek parankimasının uzaklaştırılması veya böbrek arterlerinin ligatürlenmesi ile de böbrek yetmezliği oluşturulmuştur (Jaeger ve ark., 1987; Sancho ve ark., 1989; Slatopolsky ve ark., 1996). İntravenöz fosfat infüzyonunun da sekonder olarak PTH salınımını arttırdığı bildirilmiştir (Estepa ve ark., 1999). Benzer şekilde sentetik hormonun infüzyonu da PTH etkilerini incelemek için kullanılmıştır (Soma ve ark., 1999; Lotinun ve ark., 2005)

Yüksek P'lu diyetle beslenmeye bağlı olarak da SHPT oluşturulabileceği çeşitli hayvan çalışmaları ile ortaya konmuştur (Sie ve ark., 1974; Calvo,1994; Wang ve ark., 1996). Bu şekilde beslenmenin, PTH artışına sebep olması ve PTH'nin artmış seviyesinin pek çok doku ve organ üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğinin bilinmesi,

son zamanlarda özellikle kemik metabolizmasına etkileri açısından, deneysel çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir yöntem olmasını sağlamıştır.

#### **2.4. DENEYSEL PERİODONTİTİS OLUŞTURULMASI**

İnsanlar ile diğer türler arasında paralellik göstermeyen bazı infeksiyon hastalıklarının aksine periodontitis hayvanlar aleminde de oldukça yaygındır (Gorrel, 1998). Fareler, sıçanlar, rice sıçanları, hamsterlar, vizonlar, kediler, köpekler ve insan olmayan primatlar gibi pek çok hastalığa yatkın hayvan türü tanımlanmıştır. Primatlar insanlar ile yakın ilişki ve benzerliklerinden dolayı en iyi modeldir, ancak çok masraflı olması nedeniyle yaygın kullanımı söz konusu değildir. Sıçanlarda oluşturulan deneysel periodontal hastalığın klinik ve histopatolojik bulgularının insanlardaki bulgulara benzer olduğu belirlenmiştir. Deneysel periodontal hastalık çalışmalarında sıçanlar; molar diş bölgelerinin periodontal yapısının insanlara benzerlik göstermesi, maliyetlerinin ucuz olması, kolay temin edilebilmeleri ve beslenmelerinin ve üretilmelerinin kolay olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Ekuni ve ark., 2003; Björnsson ve ark., 2003; Kuhr ve ark., 2004)

Deneysel periodontitis çalışmalarında en sık kullanılan sıçan türü Sprague-Dawley'lerdir ama diğer türler de başarıyla kullanılabilir (Klausen. 1991). Sıçanlarda periodontal hastalık; kendiliğinden yerleşmiş olan mikrobiyal dental plağa bağlı olarak (Jordan, 1971), plak birikimini artıracak diyet kullanılarak (Robinson ve ark., 1991), deneysel olarak ortama sunulan patojenik mikroorganizmalarla (Fiehn ve ark., 1992) veya yine deneysel olarak ortama sunulan bakteri toksinlerine (Buduneli ve ark., 2004) bağlı olarak oluşturulmaktadır. Bunların yanında, periodontal hastalık sıçan molarlarının servikal bölgelerine ligatürler yerleştirilerek de oluşturulabilir (Kuhr ve ark., 2004).

Bakteri ve bakteri ürünleri birçok infeksiyonda inflamatuvar kemik kaybına neden olur. İnfeksiyon bağlı kronik inflamasyonda ortaya çıkan birçok olayın sorumlusu olarak Gram (-) bakteriler ve bunların ürünleri gösterilmektedir (Jiang ve ark 2002). Lipopolisakkarit (LPS), Gram (-) bakterilerin hücre duvarı bileşenidir ve endotoksin olarak kabul edilir. Bu molekülün antijenik özelliğiyle periodonsiyumda inflamatuvar ve immün cevabı uyardığı bilinmektedir (Madianos ve ark., 2005). LPS çeşitli sitokinlerin veya prostaglandinlerin üretilmesi yoluyla ve osteoblast uyarımı sonrasında



osteoklastları da uyararak kemik yıkımına neden olur (Meikle ve ark., 1986; Dumitrescu ve ark., 2004). Ayrıca, LPS'in direkt olarak dolaşımdaki lökositleri etkilemek yoluyla da osteoklastları aktive ettiği kabul edilmektedir (Jiang ve ark 2002). Bu nedenle, son dönemde çeşitli bakteri türlerine ait LPS'ler deneysel periodontitis çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızın, hayvan hakları ve deney etiği açısından uygunluk onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi (O.M.Ü.) Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alındı. Araştırmamızın deneysel bölümleri kısımları O.M.Ü. Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nde; laboratuvar incelemeleri ise O.M.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Ağırlıkları 162-253 g arasında değişen, sistemik sağlıklı ve daha önce herhangi bir araştırmada kullanılmamış 48 adet yetişkin Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Tüm hayvanlar çalışma boyunca ayrı kafeslerde ve sıçanlar için uygun ortamda barındırıldı. Rastgele bir seçimle hayvanlar 24'er sıçandan oluşan 2 gruba ayrıldı. Bir grupta deneysel HPT oluşturuldu, diğer gruptaki hayvanlar sistemik olarak sağlıklı bırakıldı. Daha sonra tüm deneklerin (48 sıçan) sağ mandibular molar bölgelerinde deneysel periodontitis oluşturulurken, sol bölgeleri periodontal sağlıklı bölgeler olarak belirlendi. Bu şekilde iki grupta elde edilen 24 adet HPT'li ve 24 adet hayvanda periodontitisli ve periodontal sağlıklı bölgelere göre 4 çalışma grubu oluşturuldu. Bu çalışma gruplarında mandibular molar bölgeler 12 deney hayvanında dişeti proinflatuvar sitokin seviyesi değerlendirmesi için kullanılırken kalan 12 deney hayvanında da histopatolojik/histometrik değerlendirmeler için kullanıldı. Böylece çalışma grupları;

Grup 1: HPT+endotoksin uygulanmayan (24 HPT'li deneğin sol mandibular molar bölgesi 12 hayvanda sitokin değerlendirmesi için, 12 hayvanda histopatolojik/histometrik değerlendirme için kullanıldı)

Grup 2: HPT+endotoksin uygulanan, (24 HPT'li deneğin sağ mandibular molar bölgesi 12 hayvanda sitokin değerlendirmesi için, 12 hayvanda histopatolojik/histometrik değerlendirme için kullanıldı)

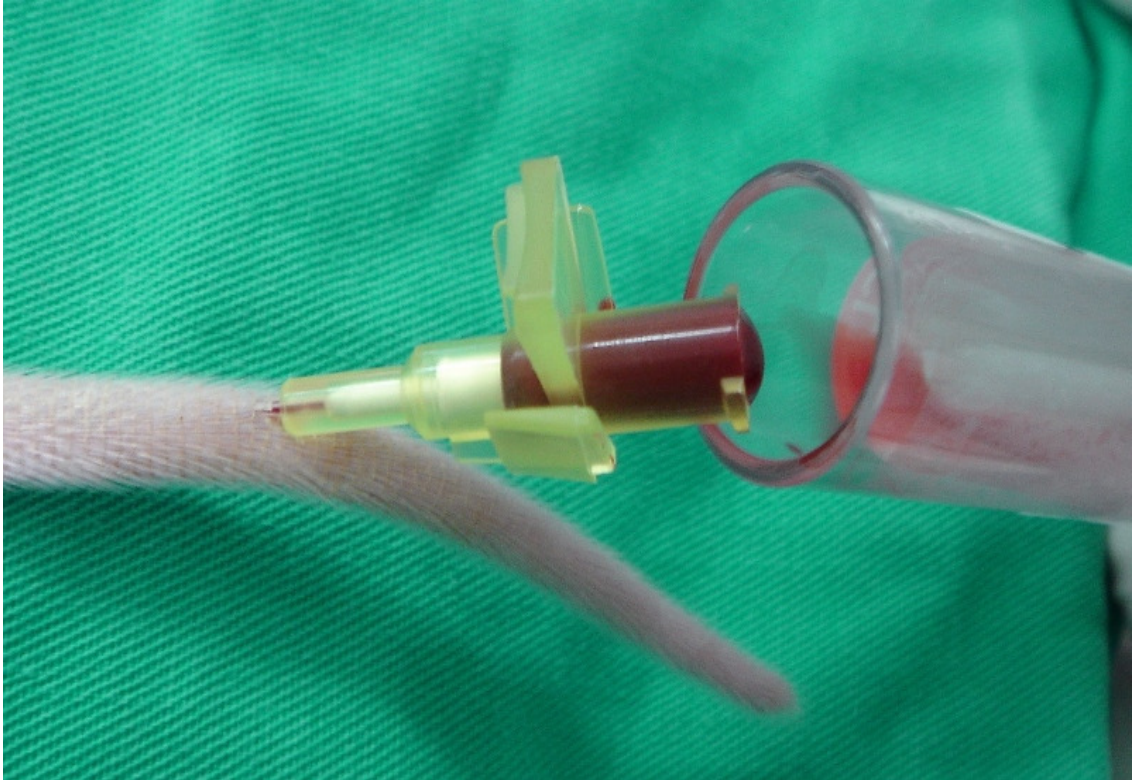
Grup 3: Sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanan, (24 Sistemik sağlıklı deneğin sağ mandibular molar bölgesi 12 hayvanda sitokin değerlendirmesi için, 12 hayvanda histopatolojik/histometrik değerlendirme için kullanıldı)

Grup 4: Sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanmayan, (24 Sistemik sağlıklı deneğin sol mandibular molar bölgesi 12 hayvanda sitokin değerlendirmesi için, 12

hayvanda histopatolojik/histometrik değerlendirme için kullanıldı) olacak şekilde belirlendi.

### 3.1. Deneysel HPT Oluşturulması

Deneysel HPT, Ca/P oranı 1/7 olarak değiştirilmiş özel yem kullanılarak literatürde belirtildiği şekilde diyetle oluşturuldu (Demeter ve ark., 1991). Bu yem özel bir fabrikada (Samsun Yem Sanayi, Samsun) hazırlatıldı. Sistemik sağlıklı grup ise Ca/P oranı normal, standart sıçan yemi ile beslendi. Beş aylık bir beslenme periyodu sonunda, farklı diyetle beslenen deneklerin kuyruk veninden 2 ml kan alınarak (Şekil 2) serumları ayrıldı. Bu serumların 450 l'lik kısmında PTH, total Ca, P, kreatinin (Kre) ve alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri ölçüldü ve iki grup kıyaslanarak deneysel HPT oluştuğuna karar verildi. PTH seviyeleri enzim bağlı immünosorbant assay (ELISA) yöntemiyle; total Ca, P seviyeleri kolorimetrik yöntemle, Kre seviyeleri kinetik kolorimetrik yöntemle ve ALP seviyeleri ise enzimatik oran yöntemiyle hesaplandı. Geriye kalan serumlar daha sonra proinflamatuvar sitokin seviyesi tespiti yapılmak üzere -80°C'de saklandı. HPT oluşturulan grupta ayrıca böbrek kalsifikasyonları olup olmadığı da histopatolojik olarak incelendi.



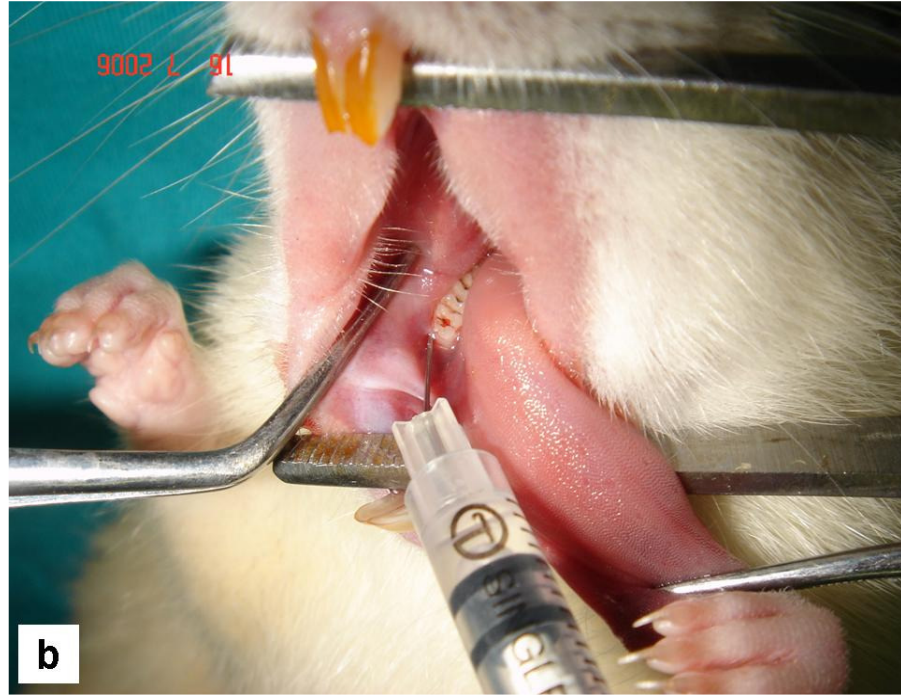
Şekil 2. Sıçan kuyruk veninden kan alınması

### 3.2. Deneysel Periodontitis Oluşturulması

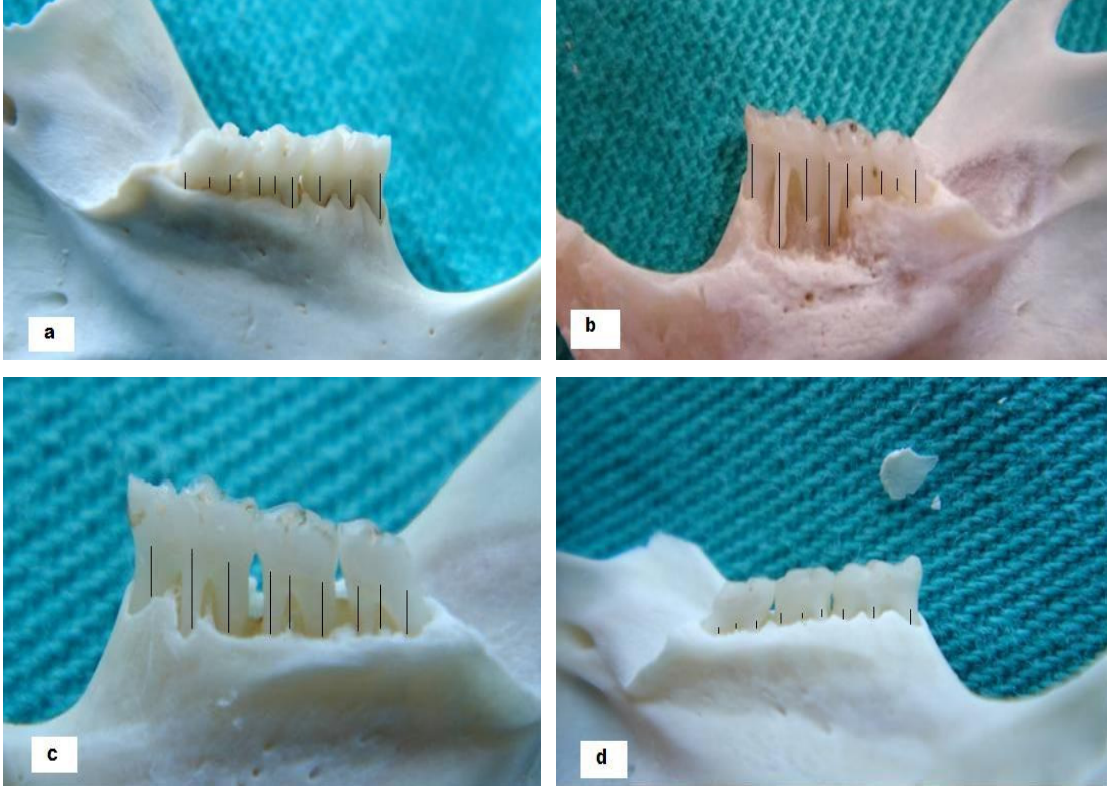
HPT oluşturduğumuz ve sistemik sağlıklı deneklere Ksilazin HCl (5mg/kg-i.m. veya i.p.) ile sedasyonu takiben Ketamin HCl (75-95mg/kg-i.m. veya i.p.) anestezisi uygulanarak, sağ mandibular 1. ve 2. molar dişlerin vestibül yüzeyi dişetine, serum fizyolojikle 1mg/ml oranında karıştırılmış *Esheria Coli* endotoksini (serotip 055:B5, L2637, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO,USA) enjekte edildi (Llavaneras ve ark., 2001). Enjeksiyonlar, 0,33×13mm'lik insülin iğnesi kullanılarak ve her seferinde 10 µl'lik solüsyon gönderilerek yapıldı. Endotoksin enjeksiyonu bir hafta süresince gün aşırı olacak şekilde tekrarlandı (Şekil 3 a,b). Aynı şekilde sıçanların sol mandibular molar bölgesine ise eş zamanlı olarak 10 µl serum fizyolojik enjeksiyonu yapıldı. Sadece dişeti proinflatuvar sitokin seviyesine bakılacak olan sıçanlarda periodontitis oluşumuna, dişeti örnekleri alındıktan sonra mandibular kemikte lineer alveoler kemik yıkımı ölçümleri yapılarak karar verildi.

Alveoler kemik yıkımı ölçümleri literatürde tanımlandığı şekilde yapıldı (Llavaneras ve ark., 2001). Dişeti örnekleri alınan çeneler öncelikle 10 dakika kaynatılarak kemik üzerindeki yumuşak dokular uzaklaştırıldı. Kaynatma işlemini takiben çeneler oda sıcaklığında 0.2 N NaOH içinde 5 dakika bekletilip kalan yumuşak dokular da uzaklaştırılıp yıkandı, kurutuldu ve %1'lik metilen mavisi ile boyandı (Buduneli ve ark., 2004). Alveoler kemik kaybı steromikroskop altında sağ ve sol mandibular molar bölgelerin 18 farklı noktasından yapılan ölçümlerle belirlendi (Buduneli ve ark., 2004) (Şekil 4 a-d).

Endotoksin enjeksiyonları sırasında oluşabilecek travmatik reaksiyonların ve/veya sadece serum fizyolojik enjeksiyonunun etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla denekler enjeksiyon süreci tamamlandıktan 1 hafta sonra sakrifiye edildi.



Şekil 3. a. Endotoksin ve insülin enjektörü, b. Endotoksin enjeksiyonu



Şekil 4. Alveoler kemik kaybı lineer ölçümü a. Grup 1, b. Grup 2, c. Grup 3, d. Grup 4

### 3.3. Dişeti Proinflamatuvar Sitokin Seviyelerinin Belirlenmesi

Çalışma gruplarında dişeti IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerine bakılarak proinflamatuvar sitokin miktarları değerlendirildi. Bunun için sadece sitokin değerlendirmesine ayrılan 12 HPT'li ve 12 sistemik sağlıklı denekten oluşturulan 4 çalışma grubunda, periodontitisli ve periodontal sağlıklı bölgelerde 1. ve 2. mandibular molar dişlerin bukkal dişetlerini tamamıyla kapsayan dişeti biyopsileri alındı. Alınan örnekler hassas terazide tartılıp standardize edildi ve sitokin miktarı ölçümü yapılmaya kadar 0,1 M'lık sükröz çözeltisinde -80 °C'de saklandı.

Sitokin seviyesi ölçümleri alınan dişeti örneklerinden; homojenizasyon, ultrasentrifügasyon ve ultrasonifikasyon işlemleri sonucunda elde edilen süpernatantlarda yapıldı. Homojenizasyon için pH'sı 7 olan +4 °C'de fosfat tampon içerisine alınan örnekler doku makasıyla küçük parçalara bölünerek özütleyici tüpüne alındı ve teflon-cam homojenizatör kullanılarak en yüksek hızda 30 saniye süre ile homojenize edildi. Elde edilen homojenat 2 kere dondurulup çözüldükten sonra ultrasonikatörde 4-5  $\mu$ m'de 10 saniye aralıklarla 30 saniye süresince 3 kere sonikasyona tabi tutuldu ve bunu takiben 15 000 rpm'de 16 dakika sentrifüj edildi. Tüm bu

uygulamalar 0-4 °C'de gerçekleştirildi. Sonuçta elde edilen süpernatantların 100 µl'lik standart miktarlarında IL-1β ve TNF-α seviyeleri sıçana özgün kit (Biosource Immunoassay Kit, Biosource Int. Inc., California, USA) kullanılarak ELISA yöntemi ile belirlendi (Şekil 5).

Sıçan serumlarındaki IL-1β ve TNF-α düzeyleri de aynı yöntemle tespit edildi.



Şekil 5. Dişeti ve serum IL-1β ve TNF-α seviyelerinin tespiti için kullanılan ELISA kiti

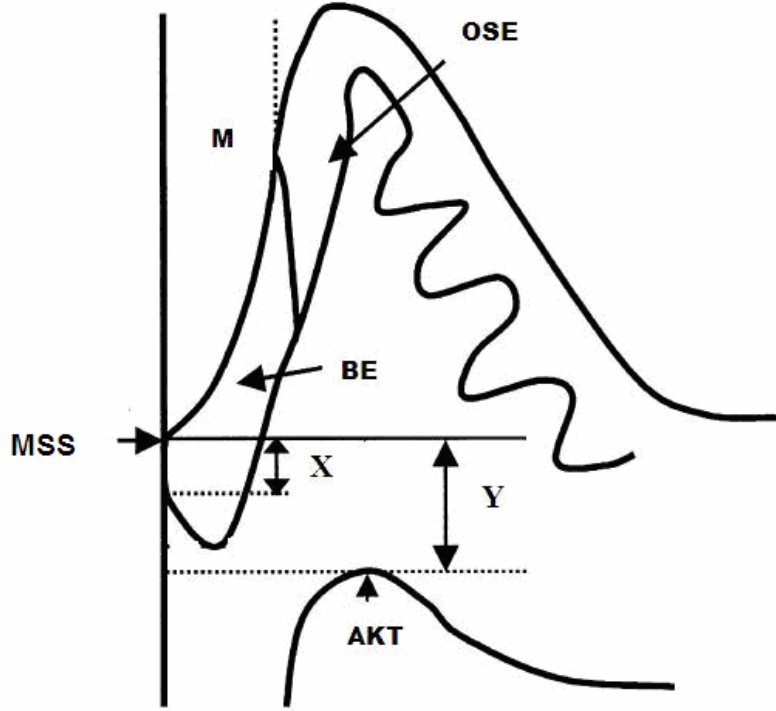
### 3.4. Histopatolojik ve Histometrik İncelemeler

Histopatolojik ve histometrik incelemelerde kullanılan 12 HPT'li ve 12 sistemik sağlıklı denekten oluşturulan 4 çalışma grubunda, periodontitisli ve periodontal sağlıklı bölgeleri içeren mandibular kemik, deneklerin sakrifikasyonunu takiben blok halinde çıkarılarak pH'sı 7.4 olan formalinde fikse edildi. Daha sonra çeneler, % 10 formalinde %1 formik asit olacak şekilde hazırlanmış 'Gooding Stewart' solüsyonunda 10 gün bekletilerek dekalsifiye edildi. Dekalsifiye çeneler sağ-sol olarak 2'ye kesilerek periodontitisli ve periodontal sağlıklı gruplar ayrıldı. Bunu takiben molar bölgelerdeki 3 diş stereomikroskop altında ×10 büyütmede bukkolingual yönde kesilerek birbirinden ayrıldı ve 2. molar dişler ayrı ayrı kasetlere alınarak takip edildi ve parafine gömüldü. Parafin bloklardan bukkolingual yönde 4 µm'lik kesitler alındı ve hematoksin eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopunda histopatolojik/histometrik incelemeler yapıldı.

Kesitlerdeki kalitatif değerlendirmeler tüm periodontal dokuları içine alacak şekilde inflamatuvar ve patolojik değişimler açısından ×100 ve ×400 büyütmelemede değerlendirildi. Her preparattaki inceleme bir bütün olarak yapıldı.

Kesitlerde mine-sement sınırı referans alınarak ×10 büyütmede lineer ölçümler yapıldı. Mine-sement sınırı ile birleşim epitelinin en apikal noktası arasındaki lineer

uzunluk (X) ölçülerek histometrik olarak kök yüzeyindeki epiteliyal atışman miktarı belirlendi (Ekuni ve ark., 2003). Bu şekilde kök yüzeyindeki bağ dokusu atışmanı kaybı kantitiye edildi (Şekil 6). Aynı şekilde mine-sement sınırı ile alveoler kret tepesi arasındaki lineer uzunluk (Y) ölçülerek kemik kaybı kantitiye edildi (Ekuni ve ark., 2003) (Şekil 6). Bu ölçümler için IPS32,32 bit interaktif görüntüleme sistemi (Samba Technologies, Version 4.41) kullanıldı ve aynı sisteme ait donanım (Spot Insight 2) kullanılarak preparatların fotoğrafları çekildi.



**Şekil 6.** Kesitlerde histometrik olarak yapılan lineer ölçümler. MSS: mine-sement Sınırı, AKT: alveoler kret tepesi, M:mine, BE: birleşim epiteli, OSE: oral sulkuler epitel, X: mine-sement sınırı ile birleşim epitelinin en apikal noktası arasındaki lineer uzunluk, Y: mine-sement sınırı ile alveoler kret tepesi arasındaki lineer uzunluk (Ekuni ve ark., 2003)



### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veriler *Shapiro-Wilk* testine göre normal dağılıma uymaları açısından değerlendirildi ( $p>0.05$ ). Gruplara ait veriler arasında oluşan farkı tespit etmek için *Tek Yönlü Varyans Analizi* ve *Student-t* parametrik testleri kullanılırken veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için *Pearson Korelasyon Analizi* parametrik testi kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak alındı. Gruplara ait verilerin ortalamaları, ortalama±standart sapma olarak verildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma başlangıcında ve sonunda her iki beslenme grubundaki sıçanların ağırlıkları karşılaştırıldığında; deneysel HPT grubunda başlangıçta 202.58±17.18 g iken, çalışma sonunda 213.63±19.92 g; sistemik sağlıklı grupta başlangıçta 196.71±18.97 g, çalışma sonunda 220.46±14.44 g olduğu belirlendi. Deneklerin çalışma süresince yapılan klinik takibinde herhangi bir olumsuz bulguya rastlanmadı.

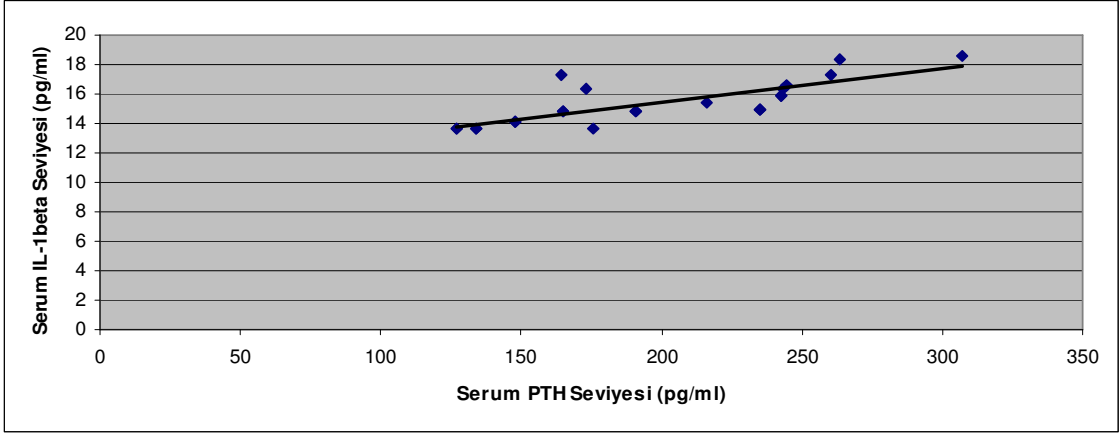
##### 4.1. Deneysel HPT Bulguları

Deneysel HPT oluşumu ile ilgili biyokimyasal bulgular Tablo 1’de verildi. HPT grubundaki deneklerin serum PTH seviyesinde 5. ayın sonunda sistemik sağlıklı gruba göre belirgin bir artış gözlemlendi. Serum total Ca seviyesinin HPT grubunda, sistemik sağlıklı gruba göre düşüş gösterdiği tespit edilirken; P seviyesinin artış gösterdiği belirlendi. HPT’li ve sistemik sağlıklı gruplardaki serum ALP ve Kre seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bulundu. HPT’li grupta, çalışmamızda proinflamatuvar sitokin olarak değerlendirilen IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ ’nın serumal seviyelerinde de artış tespit edildi. Tüm bu değişimlerin, Kre ve ALP dışında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (Tablo 1). Ayrıca, HPT’li grupta serum PTH seviyesi ile serumal IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında pozitif yönde ve kuvvetli bir ilişki bulundu (serum IL-1 $\beta$  için  $p<0.001$ ,  $r=0.80$ ; serum TNF- $\alpha$  için  $p<0.001$ ,  $r=0.82$ ) (Şekil 7 a,b). Tüm HPT’li deneklerin böbreklerinde yapılan histopatolojik incelemede medullalarında kalsifikasyonların olduğu görüldü (Şekil 8).

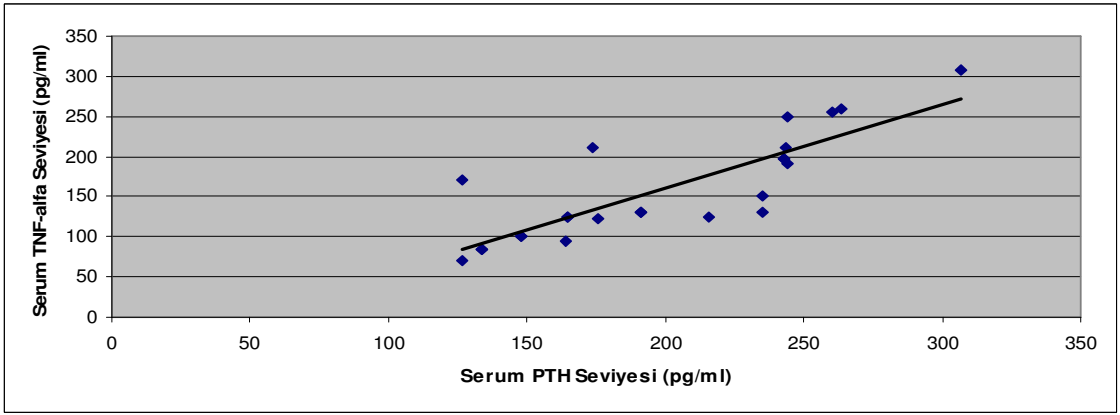
**Tablo 1.** Deneklerin serum PTH, sitokin ve rutin biyokimya değerleri

	<b>HPT Grubu (n=24) Ortalama±SS</b>	<b>Sağlıklı Grup (n=24) Ortalama±SS</b>	<b>p* değeri</b>
<b>PTH (pg/ml)</b>	198.99±51.68	70.84±10.46	0.000
<b>Ca (mg/dl)</b>	9.37±1.07	10,76±1,33	0.000
<b>P (mg/dl)</b>	6.58±1.01	5.21±0.87	0.000
<b>ALP (U/L)</b>	573.58±192.77	639.08±173.18	0.222
<b>Kre (mg/dl)</b>	0.35±0.08	0.40±0.11	0.107
<b>IL-1<math>\beta</math> (pg/ml)</b>	15.42±1.49	10.37±2.87	0.000
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	159.16±64.99	13.57±4.16	0.000

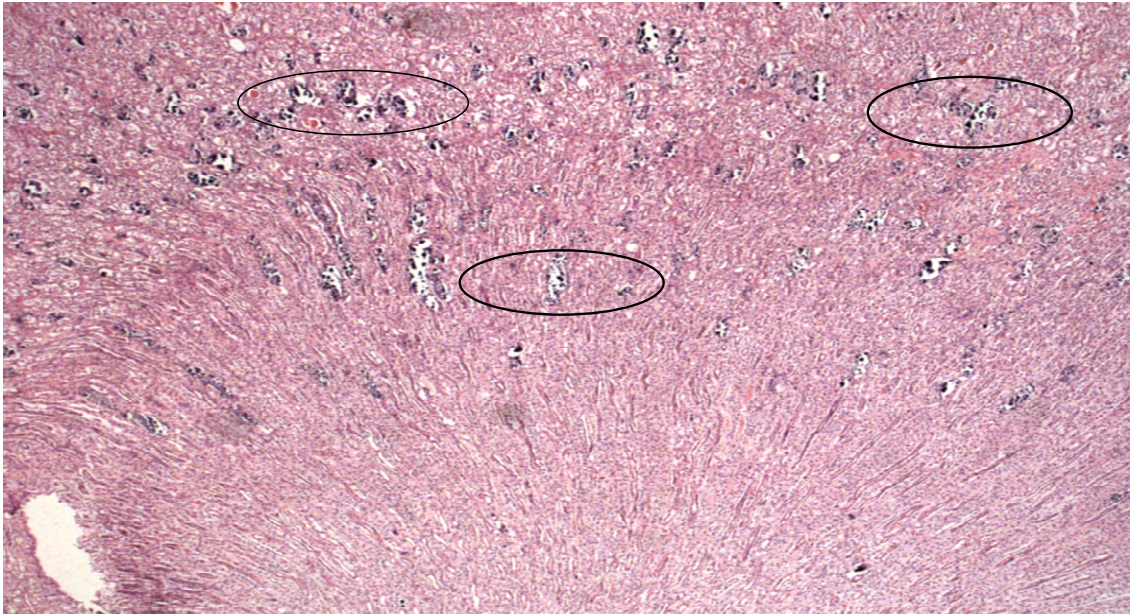
\*Student-t testi, SS: standart sapma



Şekil 7.a. HPT'li grupta serum PTH ve IL-1 $\beta$  seviyeleri arasındaki ilişki



Şekil 7.b. HPT'li grupta serum PTH ve TNF- $\alpha$  seviyeleri arasındaki ilişki



Şekil 8. HPT'li grupta böbrek medullasında gözlenen kalsifikasyonlar

## 4.2. Dişeti IL-1 $\beta$ ve TNF- $\alpha$ Bulguları

Dişeti sitokin seviyelerinin değerlendirildiği sıçan grubunda, periodontitis oluşumunu belirlemek amacıyla çene kemiklerinde direkt olarak yapılan lineer alveoler kemik yıkımı ölçümlerinde; Grup 1'deki yıkımın  $0.40\pm 0.03$  mm, Grup 2'deki yıkımın  $0.99\pm 0.23$  mm, Grup 3'teki yıkımın  $0.70\pm 0.03$  mm ve Grup 4'teki yıkımın  $0.34\pm 0.01$  mm olduğu belirlendi (Tablo 2).

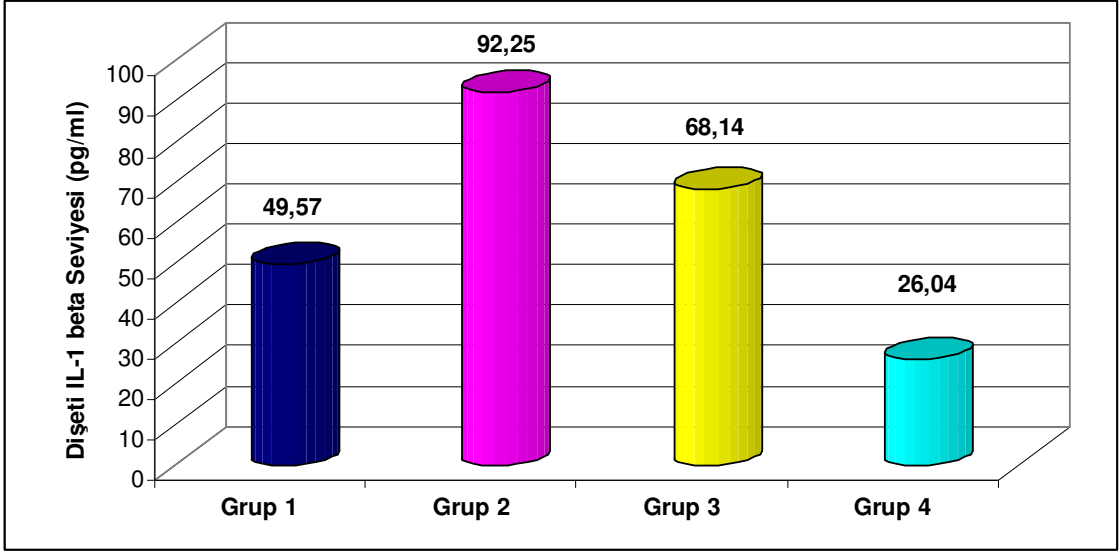
IL-1 $\beta$  seviyeleri çoktan aza doğru sırasıyla Grup 2'de  $92.25\pm 21.68$  pg/ml, Grup 3'te  $68.14\pm 18.13$  pg/ml, Grup 1'de  $49.57\pm 15.59$  pg/ml ve Grup 4'te  $26.04\pm 8.73$  pg/ml olarak tespit edildi (Tablo 2). Grupların karşılaştırmalı değerlendirmesi ile tüm gruplardaki IL-1 $\beta$  seviyeleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 9 a). TNF- $\alpha$  seviyeleri de çoktan aza doğru sıralandığında Grup 2'de  $80.73\pm 15.65$  pg/ml, Grup 3'te  $62.85\pm 20.27$  pg/ml, Grup 1'de  $34.39\pm 11.06$  pg/ml ve Grup 4'te  $18.43\pm 6.49$  pg/ml olarak bulundu (Tablo 2). Karşılaştırmalı olarak değerlendirilen tüm grupların aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 9 b).

Grup 1'de serum PTH seviyesi ile dişeti IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında pozitif ve güçlü ilişki tespit edildi ( IL-1 $\beta$  için  $p<0.001$ ,  $r = 0.93$ ; TNF- $\alpha$  için  $p<0.01$ ,  $r = 0.79$  ) (Şekil 10 a,b).

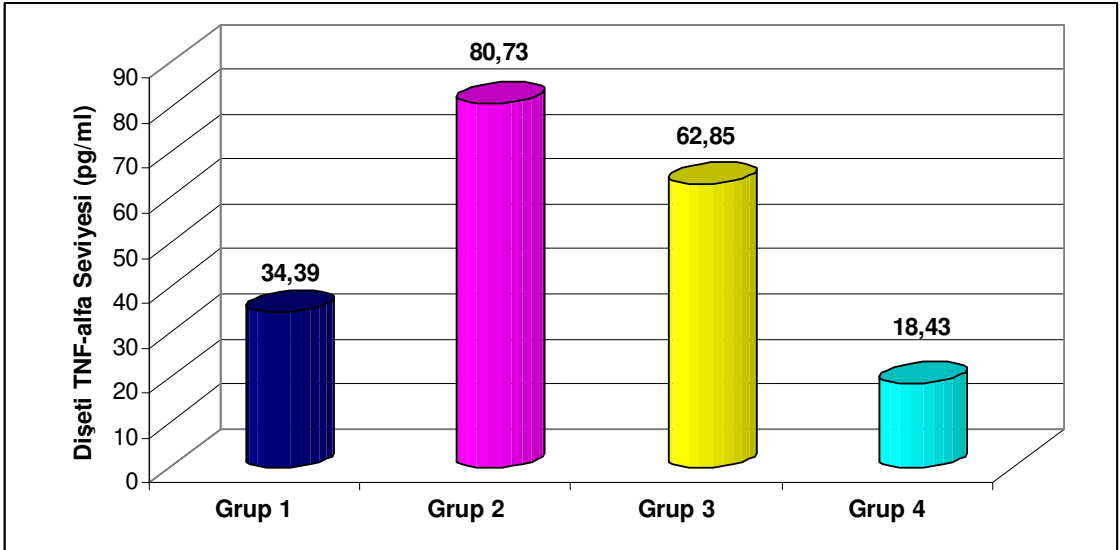
**Tablo 2.** Dişeti proinflatuar sitokin incelemesi yapılan gruplarda alveoler kemik kaybı ve IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri

	Alveoler Kemik Kaybı (mm) Ortalama $\pm$ SS	Dişeti IL-1 $\beta$ Seviyesi (pg/ml) Ortalama $\pm$ SS	Dişeti TNF- $\alpha$ Seviyesi (pg/ml) Ortalama $\pm$ SS
<b>Grup 1 (n=12)</b>	$0.40\pm 0.03$	$49.57\pm 15.59$	$34.39 \pm 11.06$
<b>Grup 2 (n=12)</b>	$0.99\pm 0.24$	$92.25\pm 21.68$	$80.73\pm 15.66$
<b>Grup 3 (n=12)</b>	$0.70\pm 0.03$	$68.14\pm 18.13$	$62.85\pm 20.27$
<b>Grup 4 (n=12)</b>	$0.34\pm 0.01$	$26.04\pm 8.73$	$18.43\pm 6.49$
<b>*p değeri</b>	0.000	0.000	0.000

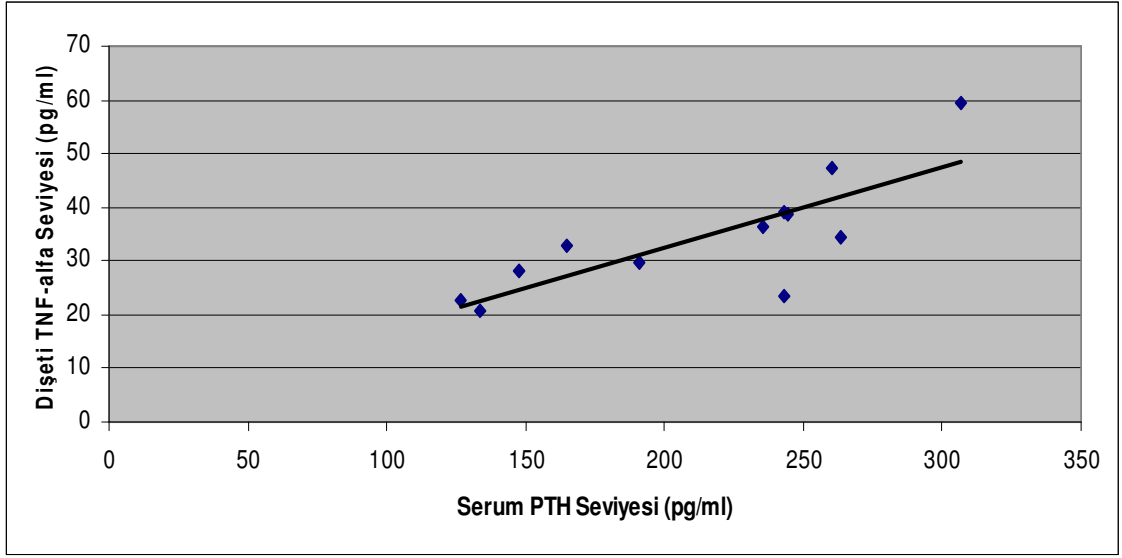
\* Tek Yönlü Varyans Analizi: SS: standart sapma



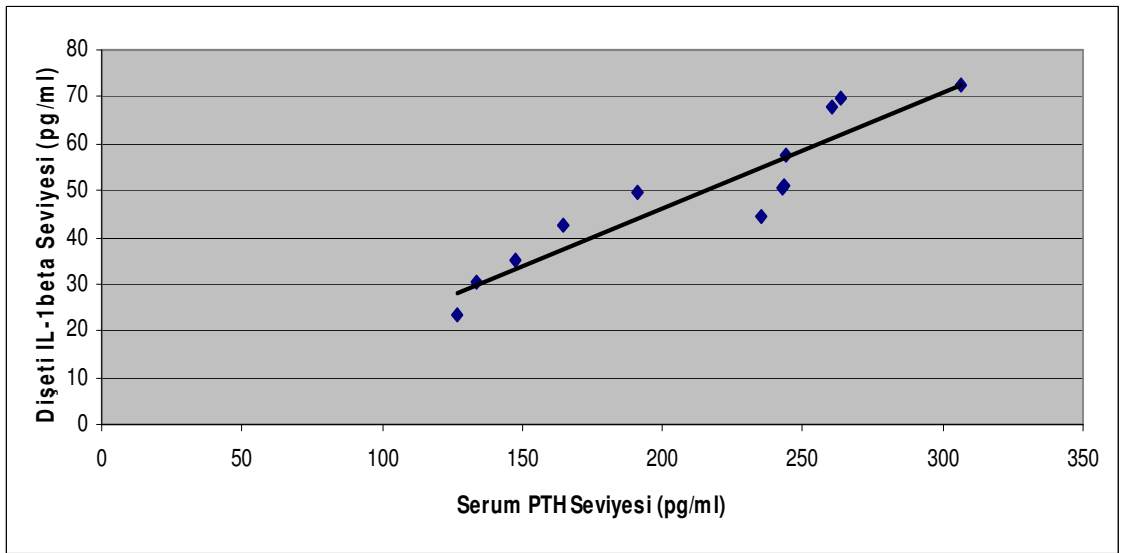
Şekil 9.a. Çalışma gruplarında dişeti IL-1 $\beta$  seviyeleri



Şekil 9.b. Çalışma gruplarında dişeti TNF- $\alpha$  seviyeleri



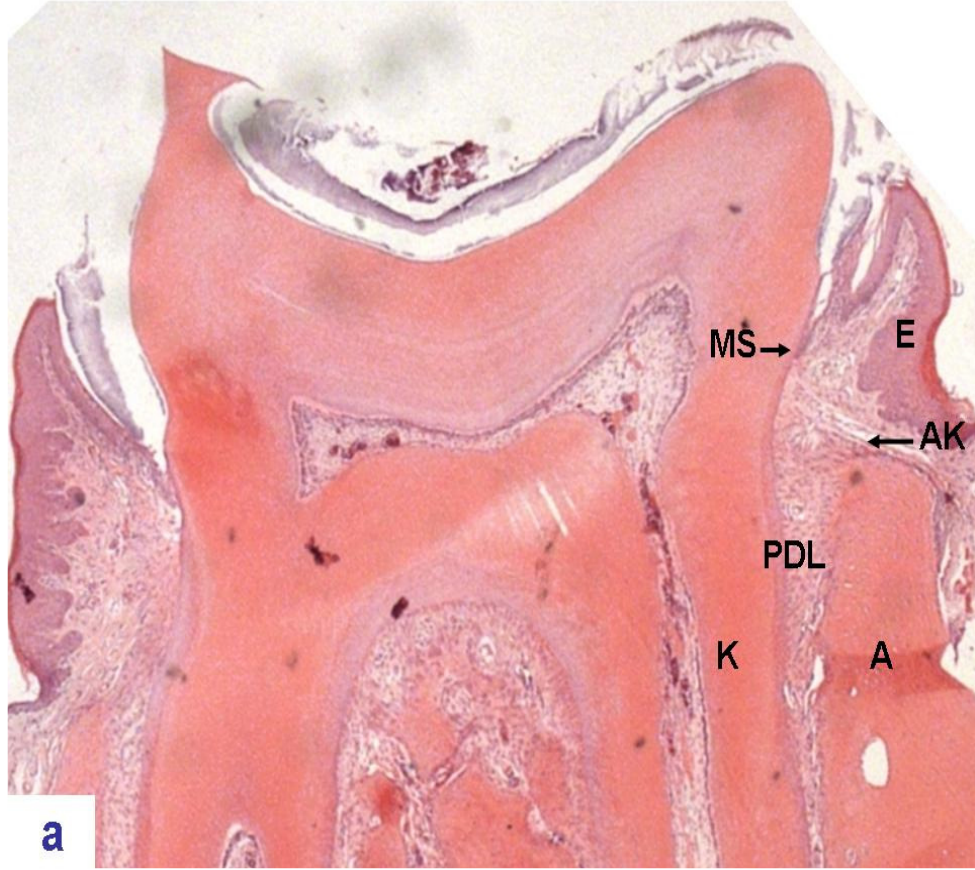
Şekil 10.a. Dişeti IL-1 $\beta$  seviyesi ve serum PTH seviyesi arasındaki ilişki



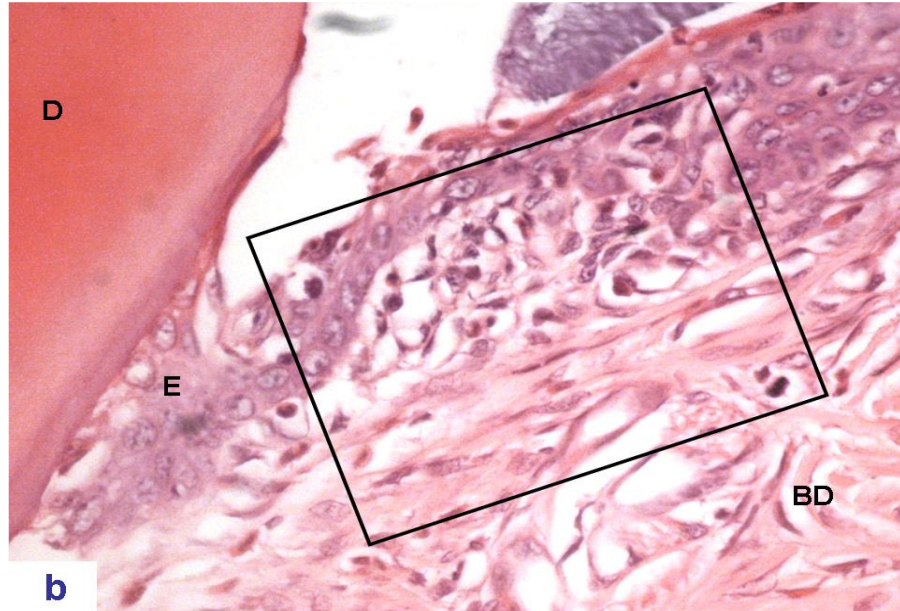
Şekil 10.b. Dişeti TNF- $\alpha$  seviyesi ve serum PTH seviyesi arasındaki ilişki

### 4.3. Histopatolojik ve Histometrik Bulgular

Grup 1’de incelenen 12 hayvanın, 9 tanesinde dişeti epitel hücreleri içinde ve epitele yakın dişeti bağ dokusunda PMNL’lerin hakim olduğu inflamatuvar hücre infiltrasyonu görüldü. Deneklerin 8’inde dişeti epiteli bazal tabakasında vakuolize değişimlerin olduğu tespit edildi. Ancak dişeti kollajen lif sisteminin organizasyonunda herhangi bir bozulma ve periodontal cep oluşumu gözlenmedi. Periodontal ligamentin hücresel ve kollajenöz yapısı normal bulunmakla birlikte 10 hayvanda ligament damarlarında konjesyon tespit edildi. Alveoler kemik ve sementin intakt yapısında ve sharpey lif sisteminde herhangi bir bozulma gözlenmedi, ancak deneklerin 6’sında osteoklast varlığı izlendi (Şekil 11 a-d). Grup 2’deki hayvanların tamamında periodontal cep oluşumu ile birlikte tüm periodontal dokularda yoğun kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu; damarlanma ve damar konjesyonlarının arttığı görüldü. Periodontal ligamentin hücresel ve kollajenöz yapısında bozulma belirlendi. Hayvanların 7’sinde interradiküler bölgede epitelizasyon, kök yüzeyinde epiteliyal ataşman ve abse oluşumu gözlemlendi. Tüm hayvanlarda alveoler kemikte şiddetli yıkım olduğu görüldü ve yoğun osteoklast birikimi belirlendi. Ayrıca bu gruptaki deneklerde sementin intakt yapısının bozulduğu ve yer yer yıkımların olduğu belirlendi (Şekil 12 a-e). Grup 3’teki hayvanların tamamında periodontal cep oluşumu ile birlikte dişeti epiteli ve bağ dokusunda PMNL ve mononükleer hücrelerin oluşturduğu mikst tarzda inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi. Periodontal ligamentin hücresel ve kollajenöz yapısında bozulma, damarlarda konjesyon artışı gözlemlendi. Tüm hayvanlarda alveoler kemikte yıkım görülmesine rağmen, genel olarak sement yüzeyinde veya sementin intakt yapısında belirgin düzensizliklere rastlanmadı. Bu gruptaki tüm deneklerde alveoler kemikte osteoklast varlığı tespit edildi (Şekil 13 a-e). Grup 4’te tüm hayvanlarda periodontal dokular normal ve intakt yapısını korumuş, inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmeyen sağlıklı periodonsiyum izlendi. Gruptaki deneklerin 3’ünde alveoler kemik yüzeyinde osteoklastlara rastlandı (Şekil 14 a,b).

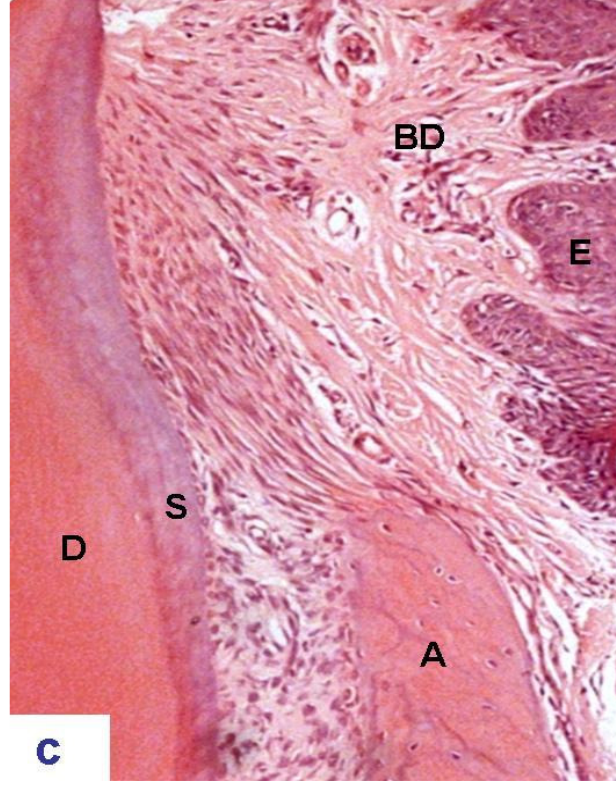


**Şekil 11.a.** Grup 1'e (HPT+endotoksin uygulanmayan) ait bir kesitin genel görüntüsü. MS: mine-sement sınıırı, E: epitel, AK:alveoler kret tepesi, A: alveoler kemik, PDL: periodontal ligament aralığı, K: kök (HE, ×25)

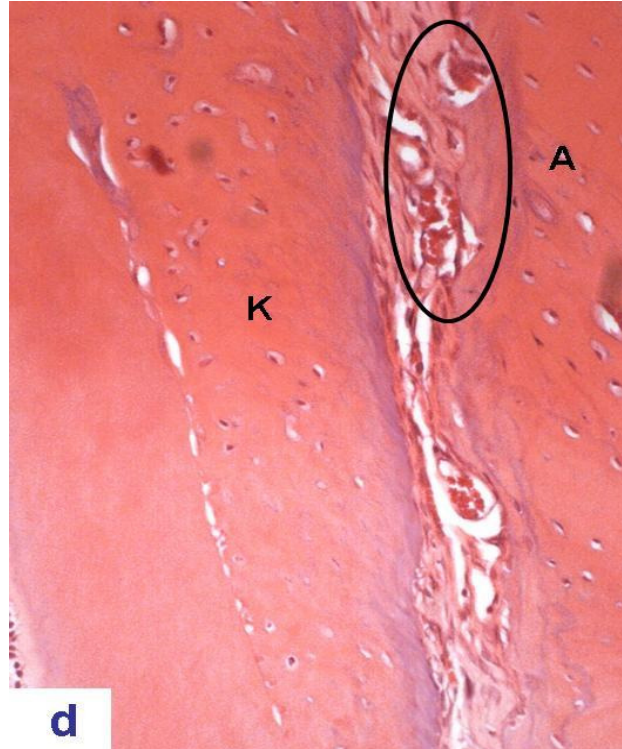


**Şekil 11.b.** Grup 1'e ait bir kesitte dişeti epitelini ve bağ dokusunda inflamatuvar hücreler ve dişeti epitelini bazal tabakasında vakuolize değişimler. D: dentin, E: epitel, BD: bağ dokusu (HE, ×400) (%50 oranında küçültülmüş resim)

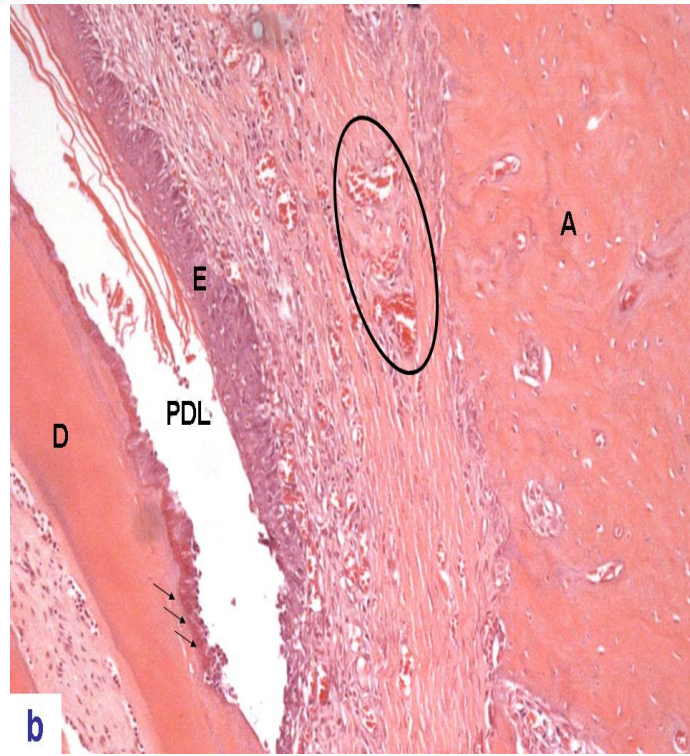
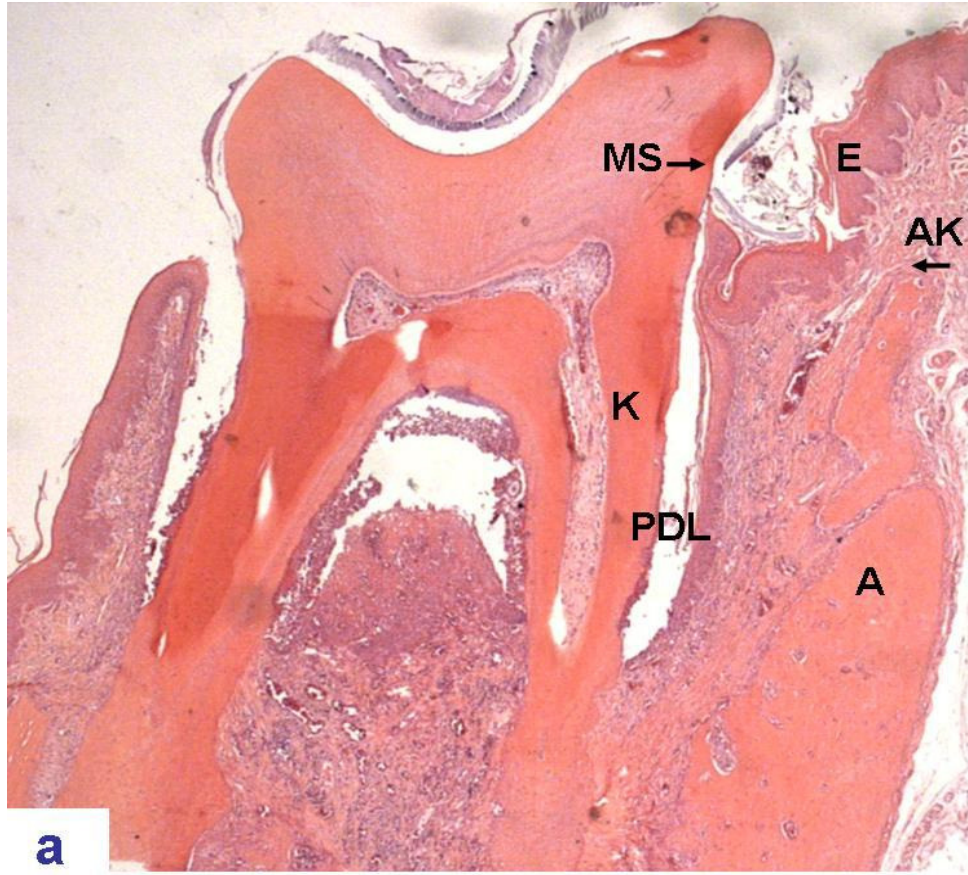




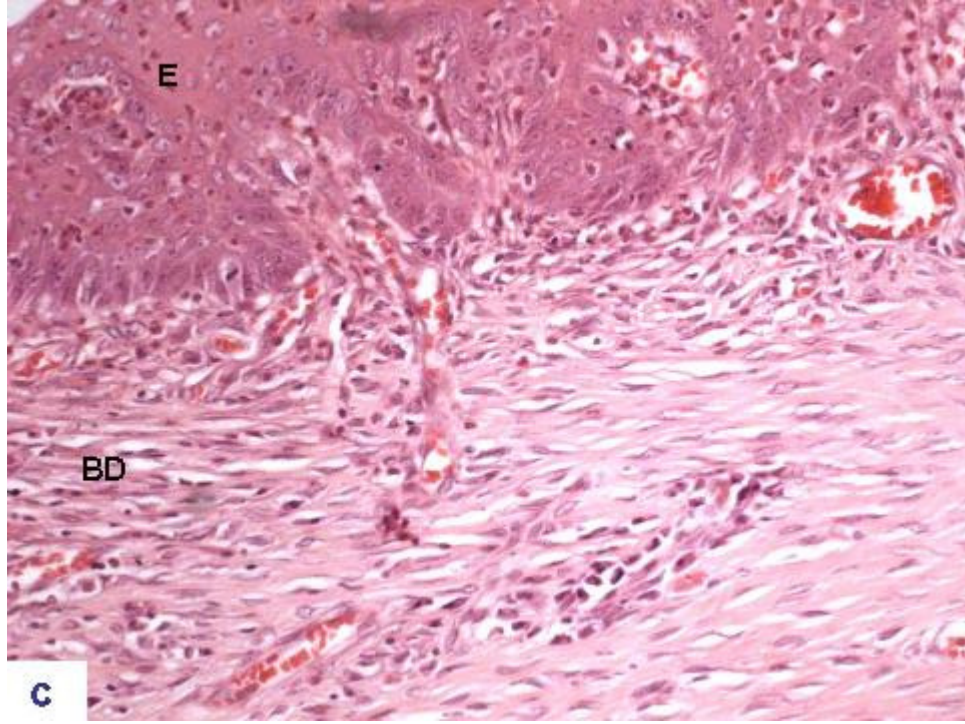
**Şekil 11.c.** Grup 1'de periodontal ligament ve dişeti lifleri. D:dentin, S:sement, A: alveoler kemik, E:epitel, BD: bağ dokusu (HE, ×100) (%50 oranında küçültülmüş resim)



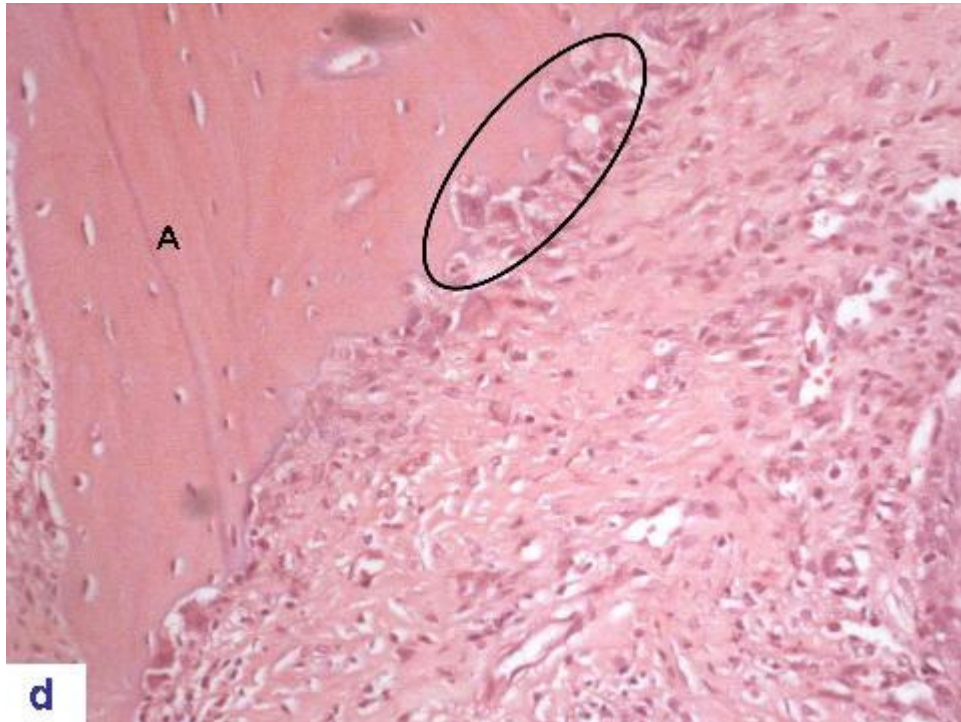
**Şekil 11.d.** Grup 1'de periodontal ligamentte konjeksiyone damarlar. K:kök, A:alveoler kemik (HE, ×400) (%50 oranında küçültülmüş resim)



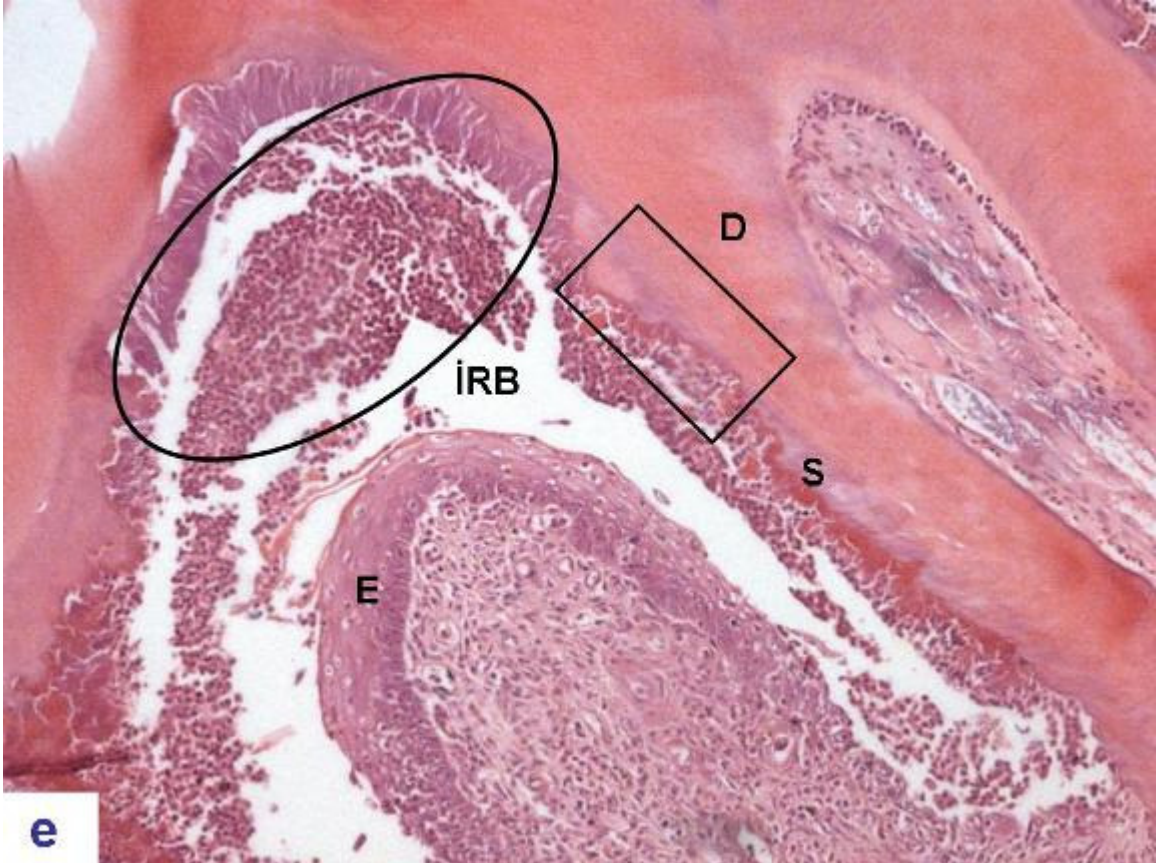
**Şekil 12.** Grup 2'ye (HPT + endotoksin uygulanan) ait bir kesitte: **a.** genel görüntü (HE, ×25), **b.** periodontal cep oluşumu ile birlikte damarlanma ve konjesyon artışı (HE, ×100). MS: mine-sement sınırı E: epitel, AK:alveoler kret tepesi, A: alveoler kemik, PDL: periodontal ligamenti aralığı, K: kök, D: dentin



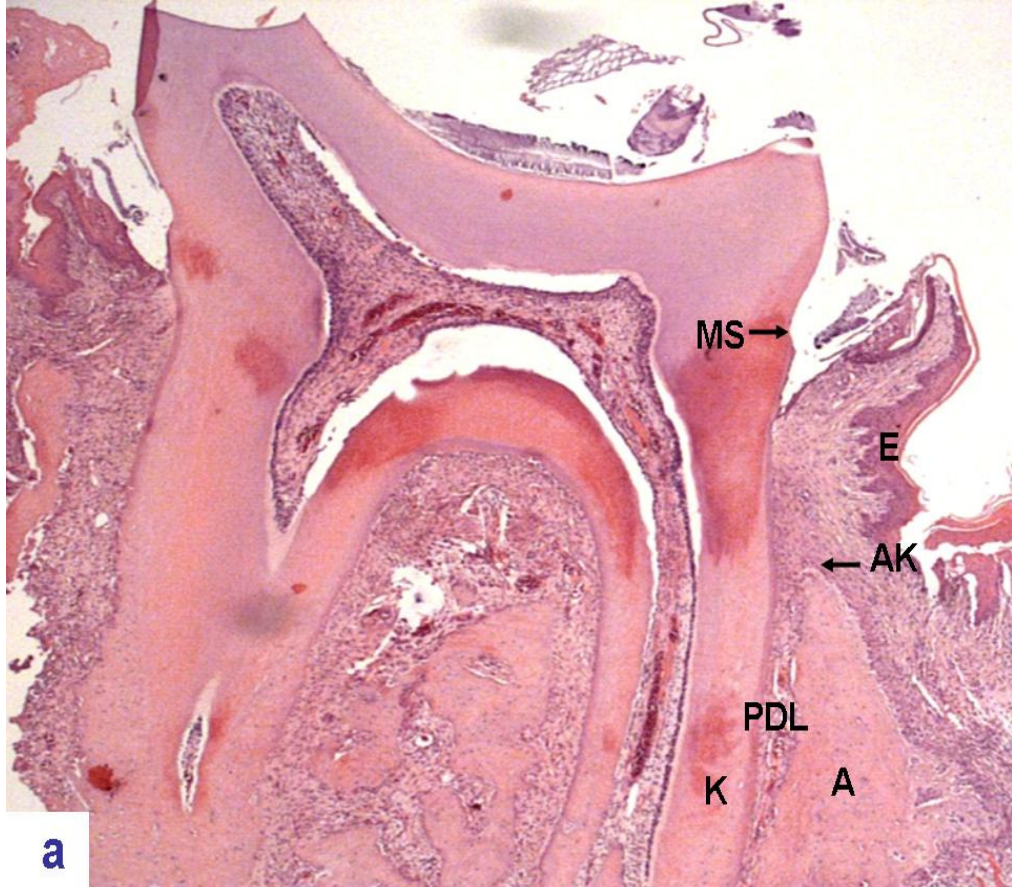
Şekil 12.c. Grup 2'de dişeti epitel ve bağ dokusunda kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu. E: epitel, BD: bağ dokusu (HE,  $\times 200$ ) (%50 oranında küçültülmüş resim)



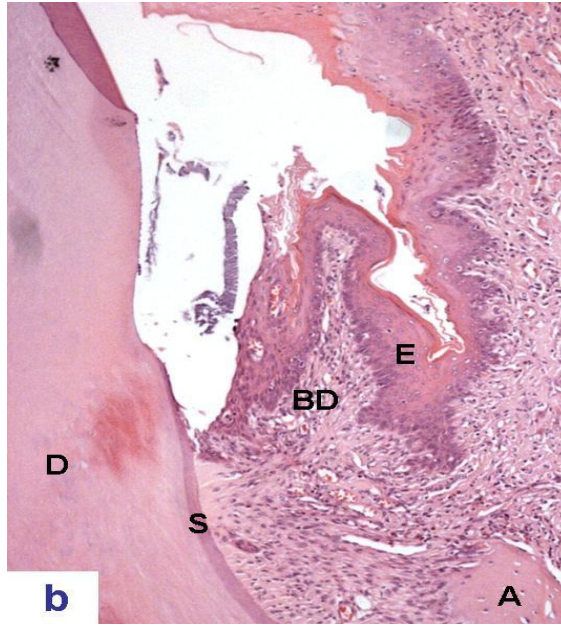
Şekil 12.d. Grup 2'de alveoler kemiğe komşu osteoklastlar, A: Alveoler kemik (HE,  $\times 200$ ) (%50 oranında küçültülmüş resim)



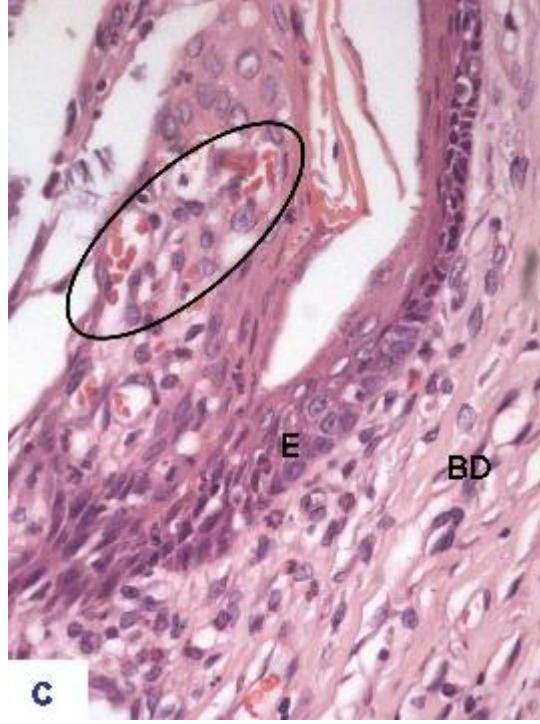
**Şekil 12.e.** Grup 2'de interradiküler bölgede epitelizasyon, abse oluşumu ve sementte oluşan düzensizlikler. İRB: interradiküler bölge, E:epitel, S:sement, D:dentin (HE, ×100) (%40 oranında küçültülmüş resim)



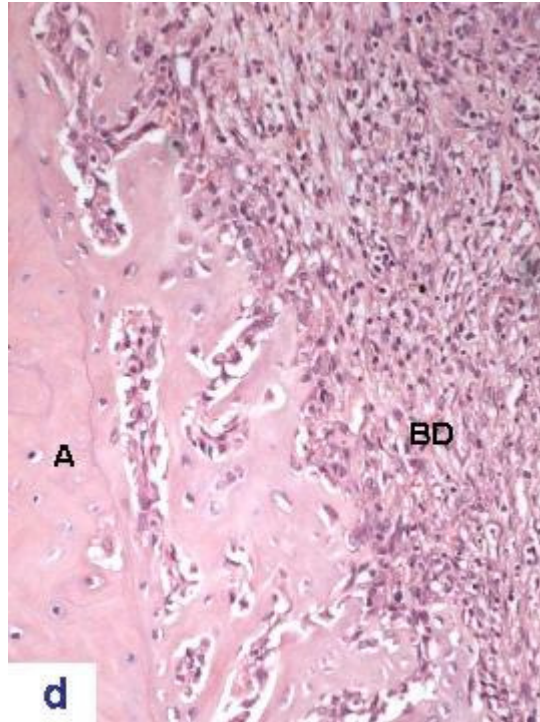
**Şekil 13.a.** Grup 3'e (Sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanan) ait bir kesitte genel görüntü. MS: mine-sement sınırı, E: epitel, AK:alveoler kret tepesi, A: alveoler kemik, PDL: periodontal ligament aralığı, K: kök (HE, ×25)



**Şekil 13.b.** Grup 3'te periodontal cep oluşumu ve epitelin durumu. D:dentin, S:sement, BD: bağ doku, E:epitel, A:alveoler kemik (HE, ×100) (%60 oranında küçültülmüş resim)



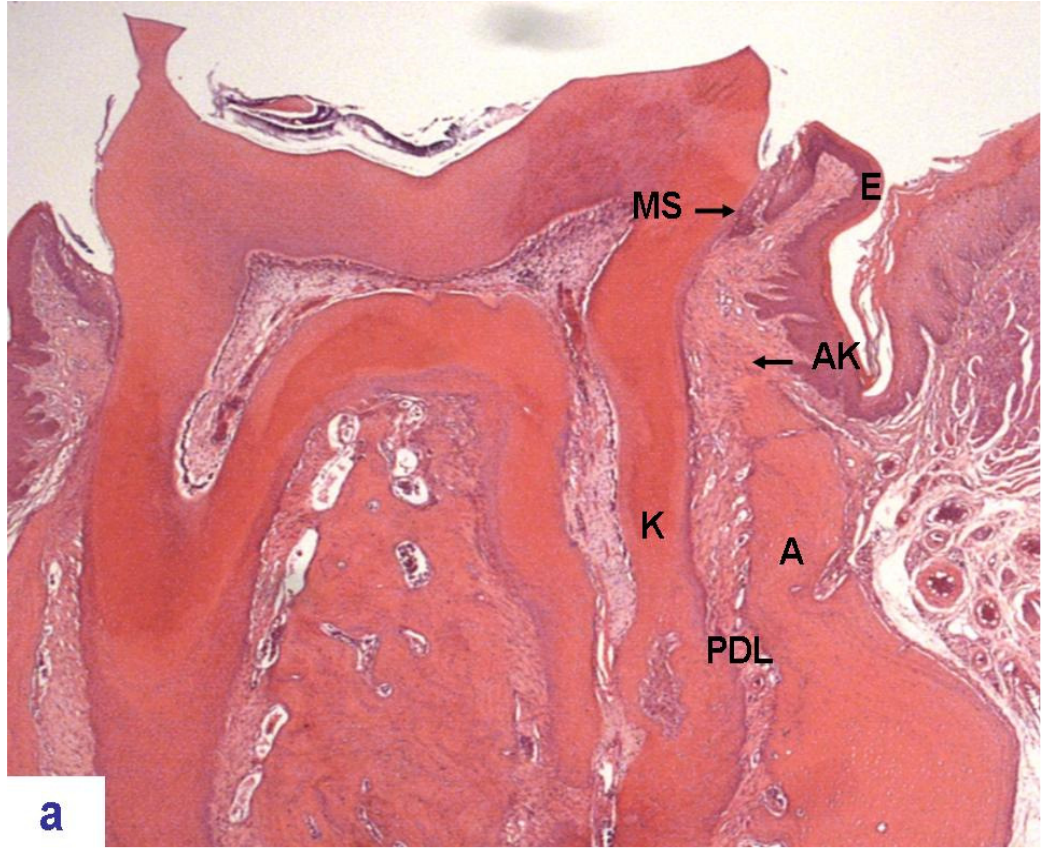
**Şekil 13.c.** Grup 3'te dişeti epitelinde inflamatuvar değişimlerle birlikte konjesyone damarlar. E:epitel, BD: bağ dokusu (HE, ×400) (%50 oranında küçültülmüş resim)



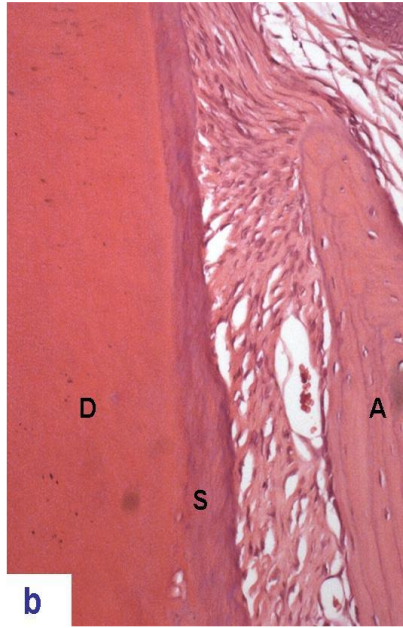
**Şekil 13.d.** Grup 3'te alveoler kemik ve çevre dokulardaki kronik inflamatuvar değişimler. A:alveoler kemik, BD: bağ dokusu (HE, ×100) (%50 oranında küçültülmüş resim)



**Şekil 13.e.** Grup 3'te periodontal ligement ve dişeti liflerinde değişimler ve damarlarda konjesyon. S:sement, A:alveoler kemik, E:epitel (HE,  $\times 100$ ) (%40 oranında küçültülmüş resim)



**Şekil 14.a.** Grup 4'e (sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanmayan) ait bir kesitte genel görüntü. MS: mine-sement sınırı, E:epitel, AK:alveoler kret tepesi, A: alveoler kemik, PDL: periodontal ligament aralığı, K: kök (HE, ×25)



**Şekil 14.b.** Grup 4'te intakt periodontal ligament lifleri. D:dentin, S:sement, A: alveoler kemik (HE, ×200) (%55 oranında küçültülmüş resim)



Histometrik olarak, mine-sement sınırı ile birleşim epitelinin en apikal noktası arasındaki lineer uzunluk (X) ölçülerek kantitiye edilen kök yüzeyindeki epiteliyal ataşman miktarı değerlendirildiğinde bu ölçümün en fazla Grup 2’de (1252.70±789.03 µm) daha sonra da Grup 3’te (652.16±176.55 µm) olacak şekilde; Grup 1 (193.16±112.39 µm) ve 4’ten (141.30±100.7 µm) daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 3) (Şekil 15). Bu farklar Grup 1 ve 4’dekinin dışında (p>0.05) tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Aynı şekilde, mine-sement sınırı ile alveoler kret tepesi arasındaki lineer uzunluk (Y) ölçülerek kemik yıkımı kantitiye edildi ve en fazla Grup 2’de (1023.61±395.94 µm) daha sonra da Grup 3’te (711.97±149.97 µm) olacak şekilde; Grup 1 (422.91±178.18 µm) ve 4’ten (397.58±160.45 µm) fazla kemik kaybı olduğu tespit edildi (Tablo 3) (Şekil 16). Bu farklar Grup 1 ve 4’dekinin dışında (p>0.05) tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

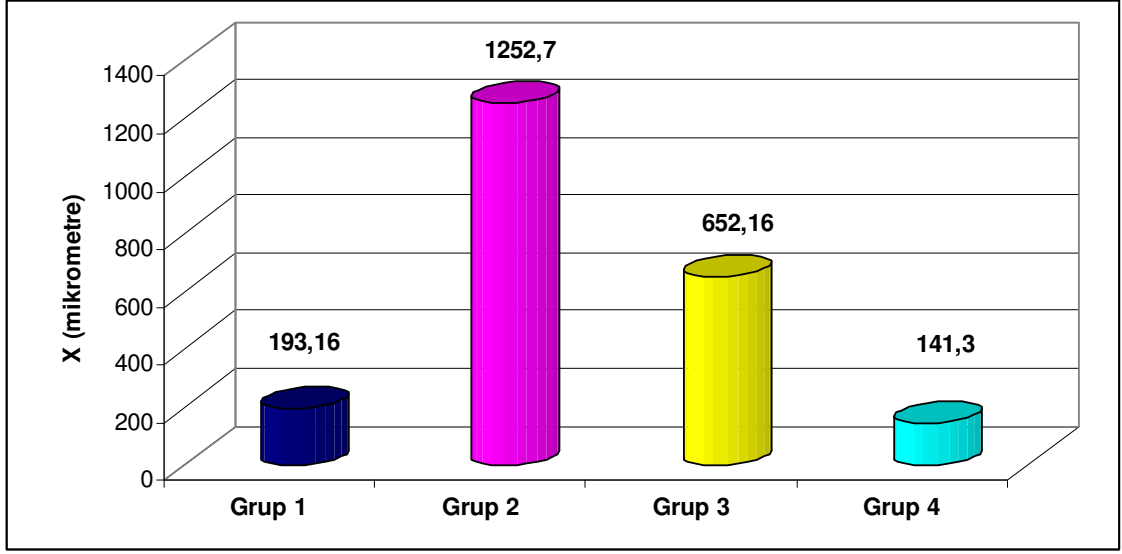
**Tablo 3.** Çalışma gruplarında epiteliyal ataşman ve alveoler kemik yıkım miktarı

	<b>X (µm) Ortalama±SS</b>	<b>Y (µm) Ortalama±SS</b>
<b>Grup 1 (n=12)</b>	193.16±112.39	422.91±178.18
<b>Grup 2 (n=12)</b>	1252.70±789.03	1023.61±395.94
<b>Grup 3 (n=12)</b>	652.16±176.55	711.97±149.97
<b>Grup 4 (n=12)</b>	141.30±100.7	397.58±160.45
<b>p* değeri</b>	0.000	0.000

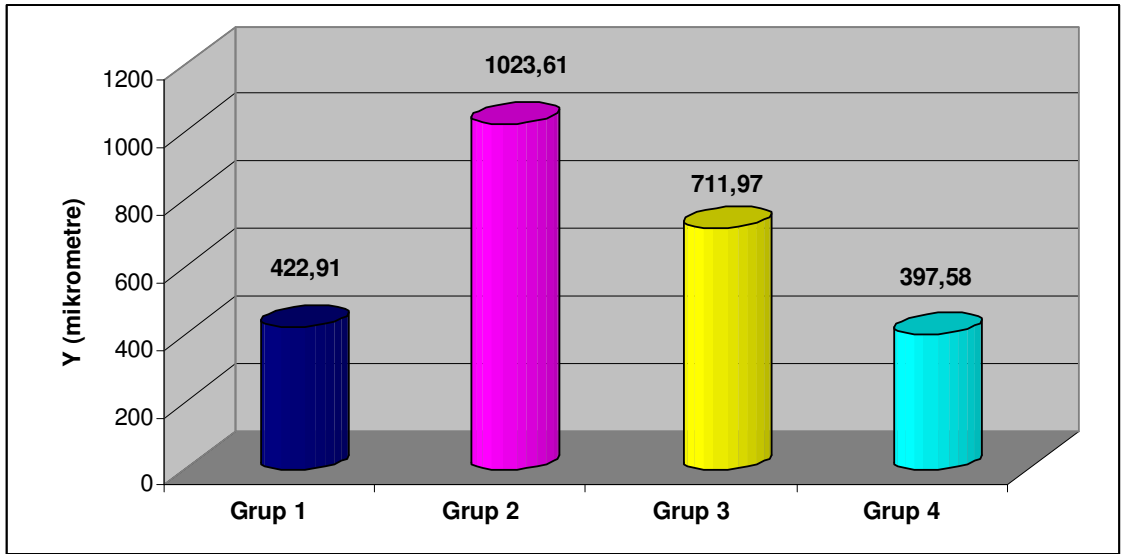
\*Tek Yönlü Varyans Analizi, SS: standart sapma

X: mine-sement sınırı ile birleşim epitelinin en apikal noktası arasındaki lineer uzunluk

Y: mine-sement sınırı ile alveoler kret tepesi arasındaki lineer uzunluk



Şekil 15. Çalışma gruplarında histometrik epiteliyal ataşman seviyesi ölçümleri



Şekil 16. Çalışma gruplarında histometrik alveoler kemik yıkımı ölçümleri

## 5. TARTIŞMA:

Periodontal hastalıklar, şiddeti ile birlikte yaygınlığını da direkt ve/veya indirekt olarak etkileyebilecek değişik risk faktörlerini içerisinde barındıran çok yönlü hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde, periodontal hastalığın özgün bir bakteriyel enfeksiyon olarak ortaya çıktığı ancak, her bireyin bu hastalığın patogenezi ve patolojisine aynı derecede yatkınlık göstermediği ortaya konmuştur (Research, Science and Therapy Committee, AAP, 2001). Risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalığa yatkın bireylerin saptanmasını sağlayarak koruyucu ve tedavi edici hizmetlerin, yöntem ve tekniklerin belirlenmesi ve etkin bir şekilde kullanılması açısından önemlidir. Bu anlamda bireyin/konağın sistemik durumunun ve bu durumun periodonsiyumu gerek yapısal gerekse fonksiyonel olarak nasıl ve ne derece etkilediğinin anlaşılması, hastalığa yatkınlığın ortaya konulmasında belirleyici faktörlerdendir.

PTH'nin geleneksel hedef organları dışında vücutta pek çok doku ve organ sisteminini etkileyebileceği bildirilmiştir (Bro ve Olgaard, 1997). Bazı deneysel çalışmalarda periodonsiyumda ve periodonsiyumdan köken alan hücrelerde de PTH'nin direkt veya indirekt etkileri gösterilmiştir (Lindskog ve ark., 1986; Saito ve ark., 1990a; 1990b; Soma ve ark., 1999; 2000; Ouyang ve ark., 2000; Lossdörfer ve ark., 2005). Dolayısıyla bu veriler ışığında HPT'nin periodontal dokularda patolojik değişimlere yol açabileceği düşünülebilir. Ancak günümüzde, HPT'nin sağlıklı ve hastalıklı periodonsiyumu bir bütün olarak ve periodontal dokuların birbiriyle olan ilişkileri içinde etkilerinin incelendiği araştırmalar sınırlı kalmıştır. Ayrıca, bu araştırmalarda çoğunlukla hormonun aşırı salınımının alveoler kemikte meydana getirdiği patolojik değişimler incelenmiş, periodontal yumuşak dokular bu anlamda çok fazla değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamız, HPT'nin periodontal dokulara etkilerinin hem sağlıklı hem de periodontitis varlığında *in vivo* olarak incelendiği az sayıdaki çalışmalardan biridir.

Proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar sürecin erken safhalarında ortaya çıkarak inflamasyonun şiddetinde, seyrinde ve doku yıkımında belirleyici rol oynarlar. Doğal cevapta oluşan sitokin miktarının kazanılmış cevabın aktivitesini arttırmada önemli etkileri olduğu bilinmektedir (Graves ve Cochran, 2003). Bu anlamda IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ , inflamatuvar cevabın şekillenmesinde önemli proinflamatuvar sitokinlerdir ve bunların miktarının artması herhangi bir dokuda inflamasyonun ve doku yıkımının

oluşmasına yatkınlığı arttırır. Periodontal hastalıkların patogeneğinde ve patolojisinde de bu iki sitokinin rolü kesin bir şekilde ortaya konmuştur (Graves ve Cochran, 2003). Araştırmamızda, HPT'ye bağılı olarak gelişebilecek patolojik değişimler sadece histopatolojik olarak değerlendirilmeyip, dişeti IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri de belirlenerek böylece sağlıklı ve hastalıklı periodonsiyumda inflamasyon ve/veya doku yıkımı yatkınlığının da incelenmesi amaçlandı.

Vücutta Ca/P dengesinin direkt veya indirekt nedenlerle bozulması PTH salınımını etkileyen en önemli faktördür. Serumal Ca seviyesinin düşmesi HPT oluşumunu tetikler. Bu durum, diyetle az miktarda Ca ve/veya aşırı miktarda P alınmasıyla da sekonder olarak uyarılabilir (SHPT). Beslenme periodontal hastalıklar için kesin bir risk faktörü olarak belirlenmiş olmamasına rağmen, diyet içeriğinin periodontal dokuların gelişiminde ve yara iyileşmesinde düzenleyici etkileri olabileceği bildirilmiştir (Alfano ve ark., 1974; Uhrborn ve Jacobson, 1984; Neiva ve ark., 2003; Schifferle, 2005). Lutwak ve ark. (1971), insanlarda Ca eksikliğine bağılı olarak alveoler kemikte oluşan yıkımın periodontal hastalık başlangıcındaki morfolojik değişimleri temsil edebileceğini iddia etmişlerdir. Nishida ve ark. (2000), A.B.D.'de yapılan 3. Milli Sağlık ve Beslenme Taraması'ndaki (National Health and Nutritional Examination Survey-NHANES III) verileri değerlendirdikleri çalışmada, diyetle alınan Ca miktarı ile periodontal hastalık şiddeti arasında ilişki olabileceğini göstermişler ve günde 500 mg'dan daha az Ca alan kadınların %56'sında, 500 mg-800 mg arasında Ca alan kadınların ise %27'sinde periodontal hastalık riskinin arttığını bildirmişlerdir. Bunun nedeninin, bozulan Ca/P dengesine bağılı olarak PTH salınımının artması ve iskelet sisteminden Ca kaybının oluşması sonucu alveoler kemikte yapısal değişimlerin görülmesi olabileceğini iddia etmişlerdir. Ancak günümüzde konu ile ilgili veriler sınırlı kalmış ve periodontal dokular detaylı bir şekilde değerlendirilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda diyetle uyarılan HPT modeli kullanılarak, yüksek P veya düşük Ca içerikli diyetle beslenmenin sağlıklı ve hastalıklı periodonsiyumdaki etkileri incelendi.

Yüksek P içerikli diyetle beslenen HPT grubumuzdaki sıçanlarda 5 ay sonra yapılan değerlendirmede diyete bağılı SHPT'in oluştuğu görüldü. HPT oluşum bulgusu olarak sistemik sağlıklı sıçanlarla yapılan karşılaştırmada serum PTH, P seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış, Ca seviyesinde de istatistiksel olarak anlamlı bir

düşüş tespit edildi. Diyete bağlı SHPT oluşumunda PTH artışı ile birlikte Ca ve P seviyelerinde oluşan değişimle ilgili literatürde çelişkili bulgular vardır. Reiss ve ark. (1970) insanlarda, Katsumata ve ark. (2005, 2006) sığırcılarda bizim bulgumuza benzer olarak yüksek P içerikli diyetle beslenmenin serum Ca seviyesinde düşüş, P seviyesinde ise yükselmeye neden olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte Masuyama ve ark. (2000) ve Koshihara ve ark. (2005) sığırcılarda yüksek P'lu diyetin serum Ca seviyesi değişmese de serum P ve PTH düzeyinin arttırdığını bildirmişlerdir. Yine, Huttunen ve ark. (2007) yüksek P'lu diyetin serum Ca ve P seviyelerinde değişim yaratmadığı halde serum PTH seviyesinde artış olduğunu bulmuşlardır. Bu süreçteki etki mekanizmasının kesin olarak açıklanamamış olmasına rağmen, yüksek P seviyelerinin PTH salınımını ve gen ekspresyonunu arttırdığı, düşük P'in ise azalttığı değişik çalışmalarla gösterilmiştir (Hernandez ve ark., 1996; Slatopolsky ve ark., 1996; 2001; Katsumata ve ark., 2004; Kemi ve ark., 2006)

Diyete bağlı SHPT oluşumunda kriter olarak serum Kre ve ALP seviyeleri de değerlendirildi ve 2 grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Ayrıca HPT'li hayvanlarda böbrek kalsifikasyonları gözlemlendi. ALP artışı, HPT'nin iskeletsel yapıyı etkilediğinin önemli bulgularından biridir (Silverman ve ark., 1962; Vender ve ark., 1971; Doorn ve ark., 1993). Tek başına ALP'nin kemik kalitesinin, kemik dokudaki patolojik değişimlerin ve/veya yıkımların göstergesi olarak kullanımı yeterli olmayabilir. Serumda osteokalsin, kemiğe özgün ALP ve çapraz bağlı C-telopeptidazların; idrarda çapraz bağlı N-telopeptidazların tespiti kemik doku tutulumuyla ilgili kesin bulguların elde edilmesinde önemlidir (Kristensen ve ark., 2005; Kemi ve ark., 2006). Ancak bizim bulgumuz diyete bağlı SHPT'de kemik tutulumunun olmayabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca serum Kre seviyesi değişimi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir kriterdir. Dolayısıyla Kre bulgumuz doğrultusunda diyete bağlı SHPT'nin böbrek fonksiyonlarını etkileyemeyeceği söylenebilir. Bununla birlikte, histopatolojik olarak böbrek kalsifikasyonları yüksek P'lu diyetle beslenmenin bir bulgusu olarak gösterilmiştir (Ritskes-Hoitinga ve ark., 1993; Katsumata ve ark., 2006 ).

PTH artışına bağlı olarak serumal proinflatuar sitokin seviyelerinde de artış olması değişik insan çalışmalarında gösterilmiştir (Grey ve ark., 1996;1999; Türk ve ark., 2002; Borazan ve ark., 2003; İnanır ve ark., 2004). Bizim araştırmamızda da

benzer olarak IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri PTH ile paralel bir şekilde arttığı ve aralarında pozitif güçlü bir ilişki olduğu bulundu. Ancak diğer çalışmalar bu değişimi PHPT veya değişik hastalıklar sonucu gelişen SHPT bulgusu olarak gösterirken, bizim verilerimiz diyete bağlı gelişen SHPT'in serum proinflamatuvar sitokin seviyelerine etkisini değerlendiren ilk bulgulardır. Bu nedenle sonuçlarımız herhangi bir benzer çalışma ile karşılaştırılamamıştır.

Çalışmamızda HPT'nin periodontitisten bağımsız olarak dişeti IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerini arttırdığı ve serum PTH düzeyi ile bu sitokinlerin dişeti seviyeleri arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu görüldü. Ancak tek başına periodontitisin dişeti sitokin seviyelerini HPT'den daha fazla arttırdığı tespit edildi. Dolayısıyla IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  artışı en yüksek HPT+endotoksin uygulanan grupta, daha sonra da sırasıyla sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanan ve HPT+endotoksin uygulanmayan grupta bulundu. HPT'in vücutta farklı dokulardaki proinflamatuvar sitokinlere etkilerini inceleyen araştırmalar sınırlıdır. Benzer şekilde, günümüzde ağız içi dokular veya periodonsiyumda HPT'ye bağlı proinflamatuvar sitokin düzeyi değişimi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Duarte ve ark. (2002), kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda SHPT'e bağlı olarak gelişen osteodistrofilerde iliak kemik biyopsilerinde immünohistokimyasal olarak IL-1 ve TNF- $\alpha$  artışı göstermişlerdir. Santos ve ark. (2003), kronik böbrek yetmezliğinde görülen SHPT'in tedavi edilememesi nedeniyle paratiroidektomi yapılan hastalardan cerrahi öncesi ve sonrası alınan iliak kemik biyopsilerinde immünohistokimyasal olarak IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın serum PTH seviyesine paralel olarak düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte SHPT görülen kronik böbrek yetmezliği hastalarında aterosklerotik değişimlerle birlikte bu sitokinlerin endotelial dokuda artış gösterebileceği belirtilmiştir (Zoccali ve ark., 2003).

PTH'nin, hedef organlar dışında pek çok doku ve organda da etkileri olduğu bilinmektedir (Ritz ve ark., 1995). Dişeti kökenli hücrelere PTH'nin direkt etkisinin olmadığına ilişkin bulgu olmasına rağmen (Ogata ve ark., 1995), bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (Rao ve ark., 1978; Ngan ve ark., 1988). Dolayısıyla PTH ile immün sistem etkileşiminin detaylı bir şekilde incelenmesi, HPT'de değişik dokularda proinflamatuvar sitokinlerin artma mekanizmasının da anlaşılmasında yardımcı olacaktır. Bu konu ile ilgili çalışmalar sınırlı olmakla birlikte; genel olarak hormonun mononükleer inflamatuvar hücrelerde reseptörleri olması

nedeniyle bu hücrelerden sitokin salınımını uyardığı şeklinde açıklamalar yapılmıştır (Schurtz-Swirski ve ark., 1995; Safley ve ark., 2004; Giannini ve ark., 2005; Clowes ve ark., 2005). Ayrıca PTH'nin PMNL'lerin fonksiyonlarını bozucu etkileri olduğu bildirilmiştir (Schurtz-Swirski ve ark., 1995; Deicher ve ark., 2005). Periodontal hastalığa yatkınlığın artmasında en önemli faktör konak yanıtında yapısal ve/veya fonksiyonel olarak defektlerin bulunmasıdır. Özellikle periodontal hastalık şiddetinin ve yıkımının fazla olduğu bu durumlar immün sistemde kalıtsal ve/veya kazanılmış bozukluklar sonucu oluşur (Van Dyke ve Sheilesh, 2005; Kinane ve Bartold, 2007). Dolayısıyla dişeti sitokin bulgularımız PTH'nin immün sistemdeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmaların bulgularıyla desteklendiğinde, diyete bağlı olarak gelişen SHPT'nin periodonsiyumda mikrobiyal dental plağa bağlı oluşacak hastalıklara yatkınlığı arttırabileceğini düşündürmektedir. Bunun sonucunda da oluşacak periodontal hastalığın şiddeti ve görülecek yıkımların sistemik sağlıklı durumdan daha abartılı olabileceği söylenebilir. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın periodontitiste dişetinde ve dişeti oluşu sıvısında periodontal sağlıklı duruma göre artış gösterdiği ve mekanik periodontal tedaviyi takiben seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Ayrıca bu sitokinlerin aktif ataşman kaybının olduğu bölgelerde arttığı ve bu nedenle hastalık şiddeti ve aktivitesinin belirlenmesinde önemli olduğu kabul edilmektedir (Nisengard ve ark., 2007).

Dişeti inflamatuvar hücre infiltrasyonu histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; HPT+endotoksin uygulanmayan gruptaki 9 hayvanda, HPT+endotoksin uygulanan ve sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanan gruptaki tüm hayvanlarda artış olduğu görüldü. HPT+endotoksin uygulanmayan grupta, PMNL'lerden zengin bir görüntü tespit edilirken; HPT+endotoksin uygulanan ve sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanan grupta, mononükleer hücrelerin çoğunlukta olduğu bir yapı izlendi. Bu bulgular HPT'in dişetinde konak hücresel cevabını arttırdığını göstermekte ve sitokin bulgularımızla paralel bir şekilde dişetin diyete oluşan SHPT'de periodontal hastalığa yatkınlığa yol açabileceği fikrini desteklemektedir. Bununla birlikte, HPT+endotoksin uygulanmayan grupta supra-alveoler dişeti lif sisteminde herhangi bir yapısal bozukluk görülmemesine rağmen, inflamatuvar infiltratın özellikle birleşim epiteli ve altındaki bağ dokusunda yoğunlaşması, dişeti epitelinde vakuolize değişimler görülmesi bu grupta dişetin

periodontal cep oluşumuna yatkınlığın arttığına işaret etmektedir. HPT+endotoksin uygulanan ve sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanan gruplardaki inflamatuvar infiltrat ise kronik reaksiyonların hakim olduğunu göstermektedir. Bu iki grupta belirgin periodontal cep oluşumu bulunması ve HPT+endotoksin uygulanan grupta inflamatuvar infiltrasyonun daha yoğun görülmesi, periodontal hastalığın lokal endotoksin enjeksiyonuna bağlı olarak geliştiğini ancak diyete bağlı SHPT'nin hastalığa yatkınlığı arttırdığı fikrini desteklemektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Gençtoy ve ark. (2007), böbrek transplantasyonlu hastalarda kardiyovasküler sistem hastalıkları ve ateroskleroz oluşumunda periodontal sağlığın etkilerini incelemişler ve serum PTH seviyesiyle dişeti inflamasyonunun şiddeti arasında pozitif yönde bir ilişki olabileceğini bildirmişlerdir.

Günümüzde HPT'ye bağlı olarak periodontal ataşman kaybı oluştuğuna dair bir veri bulunmamaktadır. Bissada ve DeMarco (1974) hipokalsemik diyetle beslenen ve periodontitis oluşturulmamış sıçanlarda, normal diyetle beslenen ve yine periodontitis oluşturulmamış sıçanlara göre histopatolojik olarak kök yüzeyinde epitelyal ataşman açısından herhangi bir fark olmadığını göstermişlerdir. Frankenthal ve ark. (2002), SHPT'li böbrek hastalarını sistemik sağlıklı grupta kıyasladığında aralarında klinik ataşman kaybı açısından herhangi bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da HPT ile sistemik sağlıklı grup karşılaştırıldığında epitelyal ataşman açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Periodontal ataşman kaybının periodontitis varlığında HPT'ye bağlı olarak daha fazla artacağına dair çelişkili veriler bulunmaktadır. Bissada ve DeMarco (1974) hipokalsemik ve normal diyetle beslenen 2 grup sıçanda ligatürle uyarılan deneysel periodontitis oluşturulduğunda gruplar arasında histopatolojik olarak bağ dokusu ataşman kaybı açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Padbury ve ark. (2006), periodontitis hastası olan PHPT ve tiroid problemlili iki grupta klinik ataşman kayıpları açısından gruplar arasında fark olmadığını göstermişlerdir. Araştırmamızda, kök yüzeyindeki epitelyal ataşman miktarı (bağ dokusu ataşman kaybı) HPT+endotoksin uygulanan ve sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanan gruplarda, en fazla HPT+endotoksin uygulananda olacak şekilde diğer iki gruptan fazla bulundu. Bissada ve DeMarco (1974)'nin deneysel periodontitis oluşturma yöntemlerinin özellikle sıçanlar için tartışılabilir bir yöntem olması ve Padbury ve ark. (2006)'nın çalışmasında



sistemik sağlıklı periodontitis grubunun olmaması farklı sonuçların alınmasına neden olduğu düşünölebilir. Ancak, Al-Zahrani (2006)'nin A.B.D.'de yapılan 3. Milli Sağlık ve Beslenme Taraması'ndaki (National Health and Nutritional Examination Survey-NHANES III) verileri değerlendirdiği çalışmanın sonuçlarına göre süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile periodontitis prevalansının ters yönde ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bizim bulgularımız diyetle uyarılan HPT sonucu periodonsiyumda bağ dokusu yıkımına yatkınlığın artabileceğini ve bu süreçte PTH salınımının artmasına paralel olarak IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin de artmasının etkili olabileceğini yansıtmaktadır.

Periodontal ligament hücrelerinin osteoblast benzeri bazı yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin olması nedeniyle PTH'nin bu hücelere etkisi çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Büyük bir kısmı *in vitro* kültür çalışması olan bu araştırmalarda genel olarak periodontal ligament hücrelerinin PTH ile uyarılabileceği gösterilmiştir (Saito ve ark., 1990a; 1990b; Nohutçu ve ark., 1995; 1996; Ouyang ve ark., 2000). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda bu bulguyu destekler sonuçlar elde edilmiştir. Lossdörfer ve ark. (2005, 2006a), insan periodontal ligament hücrelerinin PTH'ye osteoblast benzeri yanıt oluşturduğunu ancak, PTH'nin etkisinin hücrelerin olgunlaşma süreci ve PTH uygulama şekline göre değiştiğini bildirmişlerdir. Yine Lossdörfer ve ark. (2006b), hormonun aralıklı uygulanmasının devamlı uygulamanın yarattığı katabolik etkinin (Ma ve ark., 2001; Onyia ve ark., 2005; Horwitz ve ark., 2005) aksine anabolik yönde periodontal ligament hücrelerinde çoğalma ve farklılaşmayı arttırdığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamız, hormonun devamlı uygulamasının incelendiği araştırmalara benzer şekilde, sürekli yüksek P içerikli diyetle beslenmenin periodonsiyumu kronik olarak yüksek PTH etkisi altında bırakmasından dolayı, bu hormonun katabolik etkilerinin ön plana çıkabileceğini düşöndürmektedir.

Alveoler kemik yıkımı periodontitisin tipik özelliklerinden biridir ve yıkım lokal inflamatuvar mekanizmalarla başlar. Ancak sistemik olarak alveoler kemik kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek faktörlerin ve/veya alveoler kemiğin yıkıma yatkın bir özellikte olmasının periodontal hastalığa yatkınlıkta; diğer lokal, sistemik ve çevresel faktörlerden bağımsız olarak etkili olabileceği bilinmektedir. Bu süreçte hem kemik yıkımını hem de kemik yapımını bozan faktörler yaygın olarak kemik kalite ve kantitesini değiştirebilirler. Genel olarak osteoporotik değişimlerin periodontal

hastalıkta oluşan kemik kaybı ve ataşman kaybı üzerinde etkili olabileceği savunulmaktadır (Wactawski-Wende, 2001; Derviş, 2005; Jagelaviciene ve Kubilius, 2006). Bu anlamda HPT'nin kemik dokudaki yıkıcı faaliyetleri uyardığı dikkate alındığında, periodontitis gelişimine yatkınlığı arttıracığı düşünülebilir. Bizim bulgularımızda, HPT+endotoksin uygulanmayan grup ile sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanmayan grup, kemik kaybı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak HPT+endotoksin uygulanan gruptaki kemik kaybının tüm gruplar içinde en fazla olduğu; sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanan grupta ise HPT+endotoksin uygulanmayan gruptan daha fazla alveoler kemik kaybının bulunduğu görüldü. Gruplar arasındaki tüm bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Buna göre diyetle ilgili oluşan HPT'nin tek başına alveoler kemik yıkımını arttırıcı bir etkisi olmadığı söylenebilir. Bu bulgumuzu destekler şekilde Frankenthal ve ark., (2002), SHPT'li böbrek hastalarıyla sistemik sağlıklı bireyleri periodontal sağlık yönünden değerlendirdikleri çalışmalarında iki grup arasında alveoler kemik yıkımı açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Diş hareketlenmelerinin periodonsiyuma etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada Soma ve ark. (1999), uygulanan kuvvetle kronik PTH infüzyonunun sinerjistik etki ile alveoler kemik yıkımını arttırdığını iddia etmişlerdir. Ancak Bissada ve DeMarco (1974), hipokalsemik ve normal diyetle besledikleri sıçanlarda deneysel periodontitis oluşturulduğunda histopatolojik olarak alveoler kemik kaybının gruplar arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada sıçanlarda deneysel periodontitis oluşturma yönteminin tartışmalı olduğunu düşündüğümüzden bulgularımızda farklılık olduğu kanaatindeyiz.

HPT'nin periodontitis varlığında kemik yıkımını aşırı bir şekilde arttırmasının, kemik yapıda PTH'nin devamlı ve aşırı salınımı nedeniyle katabolik faaliyetlerin ve periodontal inflamasyonun sinerjistik etki ile yıkımı hızlandırmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu mekanizmada PTH'nin immün sistem üzerindeki belirtilen etkilerinin de önemli olabileceği söylenebilir. Raisz ve ark. (1981), sıçan kemik kültürlerinde endotoksinin IL-1, PTH ve PGE<sub>2</sub> ile etkileşimini değerlendirdikleri çalışmalarında endotoksin ile beraber uygulanan PTH'nin kemikte yıkıcı cevabı daha da arttırdığını göstermişlerdir. Tatakis ve ark. (1988), sıçan osteoblast kültüründe PTH'nin IL-1 ile sinerjistik etkileşiminin PGE<sub>2</sub> sentezini daha fazla arttırdığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda semental yapıdaki değişimler kantitatif olarak değerlendirilmemesine rağmen, HPT+endotoksin uygulanan grupta sementin intakt yapısının bozulduğu ve yer yer yıkımların oluştuğu belirlendi. Günümüzde PTH'nin direkt olarak sement üzerine etkileri konusunda detaylı bilgi yoktur. Ancak, Ouyang ve ark. (2000), fare sementoblastlarında PTH-I reseptör mRNA ekspresyonunu ve sementoblastların PTH'un etkileyebileceği hücreler olduğunu bildirmişlerdir. Sıçan sementoblastlarında PTH reseptör varlığı da gösterilmiştir (D'Errico ve ark., 1990; Tenorio ve Hughes, 1996).

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Deneysel olarak Ca'a oranla yüksek P'lu diyetle beslenmenin PTH salınımını arttırarak SHPT'e neden olduğu görüldü.

2- Diyetle Ca'a oranla P'un fazla tüketilmesinin, serum total Ca oranında düşüş ve P oranının da yükselmeye neden olurken ALP ve Kre seviyelerine herhangi bir etkisi olmadığı belirlendi.

3- Lokal endotoksin uygulamasının deneysel periodontitis oluşturmada pratik ve atravmatik bir yöntem olarak özellikle sıçanlarda etkin bir şekilde kullanılabilceği tespit edildi.

4- Diyete bağlı oluşan SHPT'de, serum IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin PTH'la pozitif ve güçlü bir ilişki içinde yükseldiği belirlendi.

5- Tek başına diyete bağlı oluşan SHPT'nin dişetinde IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin artmasında etkili olabileceği, ayrıca bu artışın serum sitokin seviyelerindeki artışla pozitif yönde ve güçlü bir ilişki içinde olduğu bulundu.

6- Dişeti IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin HPT+endotoksin uygulanan deneklerde sistemik sağlıklı+endotoksin uygulanan deneklerden daha yüksek olduğunun izlenmesi diyete bağlı oluşan SHPT'in periodontal dokuların periodontal hastalığa yatkınlığında ve hastalık aktivitesinde etkili olabileceğine işaret etmektedir. Özellikle, dişeti ve periodontal ligamentte histopatolojik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonunun gruplar arasında değerlendirilmesi bu sonucu destekler bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

7-Histometrik ölçümler, HPT+endotoksin uygulanan deneklerde periodontal ataşman kaybı ve alveoler kemik yıkımının, sistemik sağlıklı+ endotoksin uygulanan deneklerden daha fazla görülmesi, diyete bağlı oluşan SHPT'nin periodontal hastalık şiddetini arttırmada önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

8- PTH'nun periodontal dokularda reseptör varlığının özellikle *in vivo* modellerde tespitinin ve bu hormonun periodontal dokulardaki aktivitesinin daha çok moleküler düzeyde incelenmesinin, HPT'in hem sağlıklı hem de hastalıklı periodonsiyumdaki etkilerinin ortaya konmasında daha açıklayıcı bilgilerin elde edilmesine yardımcı olabilir.

9- Çalışmamızın bulguları ışığı altında PTH'un immün sistem ve konak üzerine etkilerinin açığa çıkarılmasının bu hormonun hedef organları dışındaki sistemik etkilerinin ortaya çıkarılmasında önemli olduğu kanaatindeyiz.

10-Herhangi bir şekilde oluşan HPT'de PTH'nun periodontal dokularda yaratabileceği patolojik değişimler etiyotropik ve/veya rejeneratif periodontal tedaviler ile dental implant uygulamalarının prognozunu etkileyebilecek bir faktör olarak önemli olabilir. Özellikle diyetle kolay bir şekilde oluşabilecek bu sistemik değişim periodontal tedavi yaklaşımlarında dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- Alfano, M.C. (1976). Controversies, perspectives, and clinical implications of nutrition in periodontal disease. *Dental Clinics of North America*, **20**, 519-548.
- Al-Zahrani, M.S. (2006). Increased intake of dairy products is related to lower periodontitis prevalence. *Journal of Periodontology*, **77**, 289-294.
- Anderson, J.J.B. (1996). Calcium, phosphorus and human bone development. *Journal of Nutrition*, **126**, 1153S-1158S.
- Anderson, J.J.B., Garner, S.C. (2001). Controversy over dietary phosphorus. *Journal of the American College of Nutrition*, **20**, 269-270.
- Armitage, G.C. (1999). Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, **4**, 1-6.
- Aurbach, G.D., Marx, S.J., Spiegel, A.M. (1981). Parathyroid hormone, calcitonin and calciferols. In: *Textbook of Endocrinology, Sixth Edition*, Ed(s), Williams, R.H. W.B. Saunders Company, Japan, 922-1027.
- Bartold, P.M., Narayanan, A.S. (1998). Biology of the periodontal connective tissues. **First Edition**, Quintessence Publishing Co., Illinois.
- Bascones, A., Noronha, S., Gomez, M., Mota, P., Moles, M.A.G., Dorrego, M.V. (2005). Tissue destruction in periodontitis: Bacteria or cytokines fault? *Quintessence International*, **36**, 299-306.
- Bauer, K.D., Griminger, P. (1983). Long-term effects of activity and of calcium and phosphorus intake on bones and kidneys of female rats. *Journal of Nutrition*, **113**, 2111-2121.
- Baylink, D.J., Wergedal, J.E., Yamamoto, K., Manzke, E. (1974). Systemic factors in alveolar bone loss. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, **31**, 486-505.
- Bissada, N.F., DeMarco, T.J. (1974). The effect of hypocalcemic diet on the periodontal structures of the adult rat. *Journal of Periodontology*, **45**, 739-745.
- Björnsson, M.S., Velschow, S., Stoltze, K., Havemose-Poulsen, A., Schou, S., Holmstrup, P. (2003). The influence of diet consistency, drinking water and bedding on periodontal disease in Sprague-Dawley rats. *Journal of Periodontal Research*, **38**, 543-550.
- Bonen, S., Vanderschueren, D., Pelemans, W., Bouillon, R. (2004). Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual. *European Journal of Endocrinology*, **151**, 297-304.

- Borazan, A., Üstün, H., Cefle, A., Sekitmez, N., Yılmaz, A. (2003). Comparative efficacy of oral and intravenous calcitriol treatment in haemodialysis patients: effects on serum biochemistry and cytokine levels. *The Journal of International Medical Research*, **31**, 489-496.
- Boyd, L.D., Madden, T.E. (2003). Nutrition, infection and periodontal disease. *Dental Clinics of North America*, **47**, 337-354.
- Brikedal-Hansen, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of Periodontal Research*, **28**, 500-510.
- Bro, S., Olgaard, K. (1997). Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *American Journal of Kidney Diseases*, **30**, pp 606-620.
- Bryant, R.J., Cadogan, J., Weaver, C.M. (1999). The new dietary reference intakes for calcium: Implications for osteoporosis. *Journal of the American College of Nutrition*, **18**, 406S-412S.
- Buduneli, E., Vardar, S., Buduneli, N., Berdeli, A.H., Türkoğlu, O., Başkesen, A., Atilla, G. (2004). Effects of combined systemic administration of low-dose doxycycline and alendronate on endotoxin-induced periodontitis in rats. *Journal of Periodontology*, **75**, 1516-1523.
- Burns, T.W. (1974). Endocrinology. In: Pathologic Physiology, **Fifth Edition**, Ed(s), Sodeman, W.A. Jr., Sodeman, W.A. W.B. Saunders Comp., Toronto, Canada, 865-914.
- Calvo, M.S. (1993). Dietary phosphorus, calcium metabolism and bone. *Journal of Nutrition*, **123**, 1627-1633.
- Calvo, M.S. (1994). The effects of high phosphorus intake on calcium homeostasis. *Advances in Nutritional Research*, **9**, 183-207.
- Calvo, M.S., Kumar, R., Heath III, H. (1988). Elevated secretion and action of serum parathyroid hormone in young adults consuming high phosphorus, low calcium diets assembled from common foods. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **68**, 823-829.
- Calvo, M.S., Kumar, R., Heath III, H. (1990). Persistently elevated parathyroid hormone secretion and action in young women after four weeks of ingesting high phosphorus, low calcium diets. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **70**, 1334-1340.
- Calvo, M.S., Park, Y.K. (1996). Changing phosphorus content of the U.S. diet: potential for adverse effects on bone. *Journal of Nutrition*, **126**, 1168S-1180S.

- Carmeliet, G., Cromphaut, S.V., Daci, E., Maes, C., Bouillon, R. (2003). Disorders of calcium homeostasis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **17**, 529-546.
- Carranza, F.A. (2002). Bone loss and patterns of bone destruction. In: *Clinical Periodontology*, **Ninth Edition**, Ed(s), Newman, M.G., Takei, H.H., Carranza, F.A.W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 354-370.
- Carroll, M.F., Schade, D.S. (2003) A practical approach to hypercalcemia. *American Family Physician*, **67**, 1959-66.
- Castro, C.E., Koss, M.A., Lopez M.E. (2003). Biochemical markers of the periodontal ligament. *Medicina Oral*, **8**, 322-328.
- Chambers, T.J. (1985). The pathobiology of the osteoclast. *Journal of Clinical Pathology*, **38**, 241-252.
- Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol* 2000;31:167-80.
- Chervu, I., Kiersztejn, M., Alexiewicz, J.M., Fadda, G.Z., Smogorzewski, M., Massry, S.G. (1992). Impaired phagocytosis in chronic renal failure is mediated by secondary hyperparathyroidism. *Kidney International*, **41**, pp. 1501-1505.
- Chesnut III, C.H. (2001). The relationship between skeletal and oral bone mineral density: An overview. *Annals of Periodontology*, **6**, 193-196.
- Clark, W.B., Loe, H. (1993). Mechanisms of initiation and progression of periodontal disease. *Periodontology* 2000, **2**, 72-82.
- Clowes, J.A., Riggs, B.L., Khosla, S. (2005). The role of immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunological Reviews*, **208**, 207-227.
- Cole, A.S., Eastoe, J.E. (1989). *Biochemistry and Oral Biology*. **Second Edition**, Reed Educational and Professional Publishing Ltd, Oxford.
- Cook, S.D., Skinner, H.B., Haddad R.J. (1983). A quantitative histologic study of osteoporosis produced by nutritional secondary hyperparathyroidism in dogs. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **175**, 105-120.
- De Francisco A.L.M. (2004). Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. *Clinical Therapeutics*, **26**, 1976-1993.
- Deicher, R., Kirsch, B., Müllner, M., Kaczirek, K., Niederle, B., hörl, W.H. (2005). Impact of parathyroidectomy on neutrophil cytosolic calcium in chronic kidney disease patients: a prospective parallel group trial. *Journal of Internal Medicine*, **258**, 67-76.



- Delaleu, N., Bickel, M. (2004). Interleukin-1 $\beta$  and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation. *Periodontology 2000*, **35**, 42-52.
- Demeter, J.G., De Jong, S.A., Oslapas, R., Ernst, K., Hessel, P., Jarosz, H., Smith, M., Nayyar, R., Lawrence, A.M., Paloyan, E. (1991) High phosphate diet-induced primary hyperparathyroidism: An animal model. *Surgery*, **110**, 1053-60.
- Dennison, D.K., Van Dyke, T.E. (1997). The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontology 2000*, **14**, 54-78.
- D'Errico, J.A., Berry, J.E., Ouyang, H., Strayhorn, C.L., Windle, J.J., Somerman, M.J. (1990). Employing a transgenic animal model to obtain cementoblasts in vitro. *Journal of Periodontology*, **71**, 63-72.
- Derviş, E. (2005). Oral implications of osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, **100**, 349-56.
- Diamond, A.G., Gonterman, R.M., Anderson, A.L., Menon, K., Offcutt, C.D., Weaver, C.H., Philbrick, W.M., Foley, J. (2006). Parathyroid hormone-related protein and the PTH receptor regulate angiogenesis of the skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, **126**, 2127-34.
- Dixon, D.R., Bainbridge, B.W., Darveau, R.P. (2004). Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology 2000*, **35**, 53-74.
- Doorn, L.V., Lips, P., Netelenbos, J.C., Hackeng, W.H.L. (1993). Bone histomorphometry and serum concentrations of intact parathyroid hormone (PTH(1-84)) in patients with primary hyperparathyroidism. *Bone and Mineral*, **23**, 233-242.
- Duarte, M.E.L., Carvalho, E.F., Cruz, E.A.S., Lucena, S.B.G., Andress, D.L. (2002). Cytokine accumulation in osteitis fibrosa of renal osteodystrophy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **35**, 25-29.
- Dumitrescu, A.L., Abd El-Alem, S., Morales-Aze, B., Donaldson, L.F. (2004). A model of periodontitis in the rat: effect of lipopolysaccharide on bone resorption, osteoclast activity and local peptidergic innervation. *Journal of Clinical Periodontology*, **31**, 596-603.
- Ekuni, D., Yamamoto, R., Tachibana, K., Watanabe, T. (2003). Proteases augment the effects of lipopolysaccharide in rat gingiva. *Journal of Periodontal Research*, **38**, 591-596.
- Estepa, J.C., Aguilera-Tejero, E., Lopez, I., Almaden, Y., Rodriguez, M., Felsenfeld, A.J. (1999). Effect of phosphate on parathyroid hormone secretion in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*, **14**, 1848-1854.

- Fenesy, K.E. (1998). Periodontal disease: An overview for physicians. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, **65**, 362-369.
- Fiehn, N-E., Klausen, B., Evans, RT. (1992). Periodontal bone loss in Porphyromonas gingivalis-infected specific pathogen-free rats after preinoculation with endogeneous Streptococcus sanguis. *Journal of Periodontal Research*, **27**, 609-614.
- Figueredo, C.M.S., Ribeiro, M.S.M., Fisher, R.G., Gustafsson, A. (1999). Increased interleukin-1 $\beta$  concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *Journal of Periodontology*, **70**, 1457-1463.
- Fitzpatrick, L.A., Bilazikian, J.P. (1996). Actions of parathyroid hormone. In: *Principles of Bone Biology*, Ed(s), Bilazikian, J.P., Raisz, L.G., Rodan, G.A. Academic Press, California, 339-355.
- Flemmig, T.F. (1999). Periodontitis. *Annals of Periodontology*, **4**, 32-37.
- Frankenthal, S., Nakhoul, F., Machtei, E.E., Green, J., Ardekian, L., Laufer, D., Peled, M. (2002). The effect of secondary hyperparathyroidism and hemodialysis therapy on alveolar bone and periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*, **29**, 479-483.
- Garcia, G.I., Henshaw, M.M., Krall, E.A. (2001). Relation between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000*, **25**, 21-36.
- Gemmell, E., Marshall, R.I., Seymour, G.J. (1997). Cytokines and prostoglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000*, **14**, 112-143.
- Genco, R.J. (1996). Current view of risk factors for periodontal disease. *Journal of Periodontology*, **67**, 1041-1049.
- Gençtoy, G., Özbek, M., Avcu, N., Kahraman, S., Kırkpantur, A., Yılmaz, R., Kansu, O., Arıcı, M., Altun, B., Erdem, Y., Bakkaloğlu, M., Yasavul, U., Turgan, C., Kansu, H. (2007). Gingival health status in renal transplant recipients: relationship between systemic inflammation and atherosclerosis. *International Journal of Clinical Practice*, **61**, 577-582
- Giannini, S., Nobile, M., Sella, S., Carbonare, L.D. (2005). Bone disease in primary hypercalciuria. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **42**, 229-248.
- Gorrel, C. (1998). Periodontal disease and diet in domestic pets. *Journal of Nutrition*, **128**, 2712S-2714S.
- Graves, D.T. (1999). The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clinical Infectious Diseases*, **28**, 482-490.

- Graves, D.T., Cochran, D. (2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, **74**, 391-401.
- Grey, A., Mitnick, M. A., Masiukiewicz, U., Sun, B. H., Rudikoff, S., Jilka, R. L., Manolagas, C. S., Insogna, K. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo (1999). *Endocrinology*, **140**, 4683-4690.
- Grey, A., Mitnick, M. A., Shapse, S., Ellison, A., Gundberg, C., Insogna, K. (1996). Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption-a clinical research study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **81**, 3450-3454.
- Haake, S.K., Newman, M.G., Nisengard, R.J., Nisengard, R.J., Sanz, M. (2002a). Periodontal Microbiology. In: *Clinical Periodontology*, **Ninth Edition**, Ed(s), Newman, M.G., Takei, H.H., Carranza, F.A.W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 96-112.
- Haake, S.K., Nisengard, R.J., Newman, M.G., Miyasaki K.T. microbial interactions with the host in periodontal diseases. . In: *Clinical Periodontology*, **Ninth Edition**, Ed(s), Newman, M.G., Takei, H.H., Carranza, F.A.W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 132-152.
- Hayes, C.W., Conway, W.F. (1991). Hyperparathyroidism. *Radiologic Clinics of North America*, **29**, 85-96.
- Heaney, R.P., Nordin B.E.C. (2002). Calcium effects on phosphorus absorption: Implications for prevention and co-therapy of osteoporosis. *Journal of the American College of Nutrition*, **21**, 239-244.
- Hernandez, A., Concepcion, M.T., Rodriguez, M., Salido, E., Torres, A. (1996). High phosphate diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney International*, **50**, 1872-1878.
- Heymann, D., Guicheux, J., Passuti, N., Daculsi, G. (1998). Cytokines, growth factors and osteoclasts. *Cytokine*, **10**, pp 155-168.
- Hirai, T., Ishijima, T., Hashikawa, Y., Yajima, T. (1993). Osteoporosis and reduction of residual ridge in edentulous patients. *Journal of Prosthetic Dentistry*, **69**, 49-56.
- Holmlund, A., Hanström, L., Lerner, U.H. (2004). Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, **31**, 475-482.
- Hortwitz, M.J., Tedesco, M.B., Sereika, S.M., Syed, M.A., Garcia-Ocana, A., Bisello, A., Hollis, B.W., Rosen, C.J., Wysolmerski, J.J., Dann, P., Gundberg, C., Stewart, A.F. (2005). Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of

- bone formation and discordant effects on 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D. *Journal of Bone and Mineral Research*, **20**, 1792-1803.
- Hou, L-T., Liu, C-M., Lin, S-J., Liao, C-S, Rossomando, E.F. (2003). Interleukin-1 $\beta$ , clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *Journal of Periodontal Research*, **38**, 247-254.
- Huttunen, M.M., Pietila, P.E., Viljakainen, H.T., Lamberg-Allardt, C.J.E. (2006). Prolonged increase in dietary phosphate intake alters bone mineralization in adult male rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **17**, 479-84.
- Huttunen, M.M., Tillman, I., Viljakainen, H.T., Tuukkanen, J., Peng, Z., Pekinen, M., Lamberg-Allardt, C.J.E. (2007). High dietary phosphate intake reduces bone strength in the growing rat skeleton. *Journal of Bone and Mineral Research*, **22**, 83-92.
- İnanır, A., Özorun, K., Tutkak, H., Mermerci, B. (2004). The effects of calcitriol therapy on serum interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  concentrations in post-menopausal patients with osteoporosis. *The Journal of International Medical Research*, **32**, 570-582.
- Jaeger, P., Jones, W., Kashgarian, M., Baron, R., Clemens, T.L., Segre, G.V., Hayslett, J.P. (1987). Animal model of primary hyperparathyroidism. *American Journal of Physiology*, **252**, E790-E798.
- Jagelaviciene, E., Kubilus, R. (2006). The relationship between general osteoporosis of the organism and periodontal diseases. *Medicina (Kaunas)*, **42**, 613-618.
- Jiang, Y., Mehta, C.K., Hsu, T-Y., Alsulaimani, F.F.H. (2002). Bacteria induce osteoclastogenesis via an osteoblast-independent pathway. *Infection and Immunity*, **70**, 3143-3148.
- Jordan, H.V. (1971). Rodent model systems in periodontal disease research. *Journal of Dental Research*, **50**, 236-242.
- Kaffee, A., Tamse, Schwartz Y, Buchner A, Littner MM. (1982). Changes in the lamina dura as a manifestation of systemic diseases: report of a case and review of the literature. *Journal of Endodontics*, **8**, 467-470.
- Karp, H.J., Vaihia, K.P., Karkkainen, M.U.M., Niemistö, M.J., Lamberg-Allardt, C.J.E. (2007). Acute effects of different phosphorus sources on calcium and bone metabolism in young women: A whole-foods approach. *Calcified Tissue International*, **80**, 251-258.
- Katagiri, T., Takahashi, N. (2002). Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Diseases*, **8**, 147-159.

- Katsumata, S., Masuyama, R., Koshihara, M., Matsuzaki, H., Uehara, M., Suzuki, K. (2004). High phosphorus diet changes phosphorus metabolism regardless of PTH action in Rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, **68**, 243-246.
- Katsumata, S., Masuyama, R., Uehara, M., Suzuki, K. (2005). High-phosphorus diet stimulates receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand mRNA expression by increasing parathyroid hormone secretion in rats. *British Journal of Nutrition*, **94**, 666-674.
- Katsumata, S., Matsuzaki, H., Uehara, M., Suzuki, K. (2006). Effects of lowering food intake by high phosphorus diet on parathyroid hormone actions and kidney mineral concentration in rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, **70**, 528-531.
- Kemi, V.E., Karkkainen, M.U.M., Lamberg-Allardt, C.J.E. (2006). High phosphorus intakes acutely and negatively affect Ca and bone metabolism in a dose-dependent manner in healthy young females. *British Journal of Nutrition*, **96**, 545-552.
- Kilav, R., Silver, J., Naveh-Many, T. (1995). Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *Journal of Clinical Investigation*, **96**, 327-333.
- Kim, J., Amar, S. (2006). Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*, **94**, 10-21.
- Kinane, D.F. (2000). Regulators of tissue destruction and homeostasis as diagnostic aids in periodontology. *Periodontology 2000*, **24**, 215-225.
- Kinane, D.F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, **25**, 8-20.
- Kinane, D.F., Bartold, P.M. (2007). Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontology 2000*, **43**, 278-293.
- Kinane, D.F., Lindhe, J. (2003). Chronic Periodontitis. In: *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, Forth Edition*, Ed(s), Lindhe, J., Karring, T., Lang, N.P. Blackwell Publishing Comp., Oxford, 209-215.
- Klausen, B. (1991). Microbiological and immunological aspects of experimental periodontal disease in rats: a review article. *Journal of Periodontology*, **62**, 59-73.
- Klemetti, E., Collin, H-L., Fors, H., Markanken, H., Lassila, V. (1994). Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, **21**, 184-188.
- Kornman, K.S. (2001). Patients are not equally susceptible to periodontitis: Does this change dental practice and the dental curriculum. *Journal of Dental Education*, **65**, 777-784.

- Kornman, K.S. (2006). Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms, and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *American Journal of Clinical Nutrition*, **83(Suppl)**, 475S-83S.
- Kornman, K.S., Page, R.C., Tonetti, M.S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, **14**, 33-53.
- Koshihara, M., Katsumata, S., Uehara, M., Suzuki, K. (2005). Effects of dietary phosphorus intake on bone mineralization and calcium absorption in adult female rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, **69**, 1025-1028.
- Krall, E.A., Garcia, R.I., Dawson-Hughes, B. (1996). Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcified Tissue International*, **59**, 433-437.
- Krempl, G.A., Medina, J.E. Current issues in hyperparathyroidism (2003). *Otolaryngologic Clinics of North America*, **36**, 207-215.
- Kribbs, P.J., Chesnut, H.C., Ott, S.M., Kilcoyne, R.F. (1989). Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, **62**, 703-707.
- Kritensen, M., Jensen, M., Kudsk, J., Henriksen, M., Molgaard, C. (2005). Short-term effects on bone turnover of replacing milk with cola beverages: a 10 day interventional study in young men. *Osteoporos International*, **16**, 1803-1808.
- Kuhr, A., Popa-Wagner, A., Schmoll, H., Schwahn, C., Kocher, T. (2004). Observations on experimental marginal periodontitis in rats. *Journal of Periodontal Research*, **39**, 101-106.
- Lee, S-K., Lorenzo, J. (2006). Cytokines regulating osteoclast formation and function. *Current Opinion in Rheumatology*, **18**, 411-418.
- Lekkas, C. (1989). Systemic bone diseases and reduction of the residual ridge of the mandible; primary hyperparathyroidism. A preliminary report. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, **62**, 546-550.
- Lindskog, S., Blomlöf, L., Hammarström, L. (1987). Comparative effects of parathyroid hormone on cementoblasts and osteoblasts. *Journal of Clinical Periodontology*, **14**, 386-389.
- Llavaneras, A., Ramamurthy, N., Heikkilä, P., Teronen, O., Salo, T., Rifkin, B.R., Ryan, M.E., Golub, L.M., Sorsa, T. (2001). A combination of chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced periodontal breakdown in rats. *Journal of Periodontology*, **72**, 1069-1077.

- Lossdörfer, S., Götz, W., Jager, A. (2005). PTH(1-34) affects osteoprotegerin production in human PDL cells in vitro. *Journal of Dental Research*, **84**, 634-638.
- Lossdörfer, S., Götz, W., Jager, A. (2006a). Parathyroid hormone modifies human periodontal ligament cell proliferation and survival in vitro. *Journal of Periodontal Research*, **41**, 519-526.
- Lossdörfer, S., Stier, S., Götz, W., Jager, A. (2006b) Maturation-state dependent response of human periodontal ligament cells to an intermittent parathyroid hormone exposure in vitro. *Journal of Periodontal Research*, **41**, 62-72.
- Lotinun, S., Sibonga, J.D., Turner, R.T. (2005). Evidence that the cells responsible for marrow fibrosis in a rat model for hyperparathyroidism are preosteoblasts. *Endocrinology*, **146**, 4074-4081.
- Lutwak, L., Krook, L., Henrikson, P.A., Uris, R., Whalen, J., Coulston, A., Lesser, G. (1971). Calcium deficiency and human periodontal disease. *Israel Journal of Medical Science*, **7**, 504-505.
- Ma, Y.L., Cain, R.L., Halladay, D.L., Yang, X., Zeng, Q., Miles, R.R., Chandrasekhar, S., Martin, T.J., Onyia, J.E. (2001). Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology*, **142**, 4047-4054.
- MacDonald, B.R. (1986). Parathyroid hormone, prostaglandins and bone resorption. *World Review of Nutrition and Dietetics*, **47**, 163-201.
- Madianos, P.N., Bobetsis, Y.A., Kinane, D.F. (2005). Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *Journal of Clinical Periodontology*, **32 (Suppl. 6)**, 57-71.
- Mariotti, A. (1999) Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of Periodontology*, **4**, 7-17.
- Masi, L., Brandi, M.L. (2001). Physiopathological basis of bone turnover. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, **45**, 2-6.
- Massry, S.G., Smogorzewski, M. (2001). Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia: role of parathyroid hormone. *Kidney International*, **59**, S195-S196.
- Masuyama, R., Uehara, M., Suzuki, K. (2000). High P diet induces acute secretion of parathyroidhormone without alteration of serum calcium levels in rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, **64**, 2316-2319.
- McCauley, L.K., Nohutcu, R.M. (2002). Mediators of periodontal osseous destruction and remodelling: principles and implications for diagnosis and therapy. *Journal of Periodontology*, **73**, 1377-1391.

- Meikle, M.C., Heath, J.K., Reynolds, J.J. (1986). Advances in understanding cell interactions in tissue resorption. Relevance to pathogenesis of periodontal diseases and a new hypothesis. *Journal of Oral Pathology*, **15**, 239-250.
- Mohammad, A.R., Hooper, D.A., Vermilyea, S.G., Mariotti, A., Preshaw, P.M. (2003). An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post-menopausal Asian-American women. *International Dental Journal*, **53**, 121-125.
- Mundy, G.R. (1993). Role of cytokines in bone resorption. *Journal of Cellular Biochemistry*, **53**, 296-300.
- Nair, S.P., Meghji, S., Wilson, M., Reddi, K., White, P., Hendrson, B. (1996). Bacterially induced bone destruction: Mechanisms ana misconceptions. *Infection and Immunity*, **64**, 2371-2380.
- Nakamura, I., Jimi, E. (2006). Regulation of osteoclast differentiation and function by interleukin-1. *Vitamins and Hormones*, **74**, 357-370.
- Neiva, R.F., Steingenga, J., Al-Shammari, K.F., Wang, H-L. (2003). Effects of specific nutrients on periodontal disease onset, progression and treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, **30**, 579-589.
- Ngan, P.W., Crock, B., Varghese, J., Lanese, R., Shanfeld, J., Davidovitch,Z. (1988). Immunohistochemical assessment of the effect of chemical and mechanical stimuli on cAMP and prostaglandin E levels in human gingival fibroblasts in vitro. *Archieves of Oral Biology*, **33**, 163-174.
- Nisengard, R.J., Hake, S.K., Newman, M.G., Miyasaki, K.T. (2007). Microbial interactions with the host in periodontal diseases. In:*Clinical Periodontology*, **Tenth edition**, Ed(s), Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R., Carranza, F.A. Saunders Comp., St. Louis, Missouri, 228-250.
- Nishida, M., Grossi, S. G., Dunford, R. G., Ho, A.W., Trevisan, M., Genco, R. J. (2000). Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. *Journal of Periodontology*, **71**, 1215-1223.
- Nohutçu, R.M., McCauley, L.K., Horton, J.E., Capen, C.C., Rosol, T.J. (1993). Effects of hormones and cytokines on stimulation of adenylate cyclase and intracellular calcium concentration in human and canine periodontal-ligament fibroblasts. *Archieves of Oral Biology*, **38**, 871-879.
- Nohutçu, R.M., McCauley, L.K., Shigeyama, Y., Somerman, M.J. (1996). Expression of mineral associated proteins by periodontal ligament cells: in vitro vs. ex vivo. *Journal of Periodontal Research*, **31**, 369-372.



- Nohutçu, R.M., Somerman, M.J., McCauley, L.K. (1995). Dexamethasone enhances the effects of parathyroid hormone on human periodontal ligament cells in vitro. *Calcified Tissue International*, **56**, 571-577.
- Nojima, N., Kobayashi, M., Shionome, M., Takahashi, N., Suda, T., Hasegawa, K. (1990). Fibroblastic cells derived from bovine periodontal ligaments have the phenotypes of osteoblasts. *Journal of Periodontal Research*, **25**, 179-185.
- Oates, T.W., Graves, D.T., Cochran, D.L. (2002). Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF- $\alpha$  antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **29**, 137-143.
- Ogata, Y., Niisato, N., Sakurai, T., Furuyoma, S., Sugiya, H. (1995). Comparison of the characteristic of human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *Journal of Periodontology*, **66**, 1025-1031.
- Onyia, J.E., Helvering, L.M., Gelbert, L., Wei, T., Huang, S., Chen, P., Dow, E.R., Maran, A., Zhang, M., Lotinun, S., Lin, X., Halladay, D.L., Miles, R.R., Kulkarni, N.H., Ambrose, E.M., Ma, Y.L., Frolik, C.A., Sato, M., Bryant, H.U., Turner, R.T. (2005). Molecular profile of catabolic versus anabolic treatment regimens of parathyroid hormone (PTH) in rat bone: an analysis by DNA microarray. *Journal of Cellular Biochemistry*, **15**, 403-418.
- Ouyang, H., McCauley, L.K., Berry, J.E., D'Errico, J.A., Strayhorn, C.L., Somerman, M.J. (2000). Response of immortalized murine cementoblasts/periodontal ligament cells to parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein in vitro. *Archives of Oral Biology*, **45**, 293-303.
- Padbury, A.D., Tözüm, T.F., Taba, M., Ealba, E.L., West, B.T., Burney, R.E., Gauger, P.G., Giannobile, W.V., McCauley, L.K. (2006). The impact of primary hyperparathyroidism on the oral cavity. *The Journal of Endocrinology & Metabolism*, **91**, 3439-3445.
- Palacios, C. (2006). The role of nutrients in bone health, from A to Z. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **46**, 621-628.
- Paquette, D.W., Williams R.C. (2000). Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, **24**, 239-252.
- Pettinato, A.A., Loud, K.J., Bristol, S.K., Feldman, H.A., Gordon, C.M. (2006). Effects of nutrition, puberty, and gender on bone ultrasound measurements in adolescents and young adults. *Journal of Adolescent Health*, **39**, 828-834.
- Piche, J.E., Carnes, D.L., Graves, D.T. (1989). Initial characterization of cells derived from human periodontia. *Journal of Dental Research*, **68**, 761-767.

- Raisz, L.G., Klaus N., Cynthia B.A., Ronald G.C. (1981). Interactions between bacterial endotoxin and other stimulators of bone resorption in organ culture. *International Journal of Periodontal Research*, **16**, 1-7.
- Rao, L.G., Moe, H.K., Heersche, J.N. (1978). In-vitro culture of porcine periodontal ligament cells: response of fibroblast-like and epithelial-like cells to prostaglandin E1, parathyroid hormone and calcitonin and separation of a pure population of fibroblast-like cells. *Archives of Oral Biology*, **23**, 957-64.
- Rawlinson, A., Dalati, M.H., Rahman, S., Walsh, T.F., Fairclough, A.L. (2000). Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, **27**, 738-743.
- Reiss, E., Canterbury, J.M., Bercovitz, M.A., Kaplan, E.L. (1970). The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. *The Journal of Clinical Investigation*, **49**, 2146-2149.
- Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology (2001). Treatment of plaque induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. *Journal of Periodontology*, **72**, 1790-1800.
- Reynolds, J.J., Meikle, M.C. (1997). Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, **14**, 144-157.
- Ritskes-Hoitinga, J., Mathot, J.N., Lemmens, A.G., Danse, L.H., Meijer, G.W., Van Tintelen, G., Beynen, A.C. (1993). Long-term phosphorus restriction prevents corticomedullary nephrocalcinosis and sustains reproductive performance but delays bone mineralization in rats. *Journal of Nutrition*, **123**, 754-763.
- Ritz, E., Stefanski, A., Rambašek, M. (1995). The role of parathyroid glands in the uremic syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*, **26**, 808-813.
- Roberts, W.E. (1975). Cell population dynamics of periodontal ligament stimulated with parathyroid extract. *The American Journal of Anatomy*, **143**, 363-370.
- Robinson, M., Hart, D., Pigott, G.H. (1991). The effects of diet on the incidence of periodontitis in rats. *Laboratory Animals*, **25**, 247-253.
- Safley, S. A., Villinger, F., Jackson, E. H., Tucker-Burden, C., Cohen, C., Weber, C. J. (2004). Interleukin-6 production and secretion by human parathyroids. *Clinical and Experimental Immunology*, **136**, 145-156.
- Saito S, Rosol TJ, Saito M, Ngan PW, Shanfeld J, Davidovitch Z. (1990a). Bone-resorbing activity and prostaglandin E produced by human periodontal ligament cells in vitro. *Journal of Bone Mineral Research*, **5**, 1013-8.
- Saito S, Saito M, Ngan P, Lanese R, Shanfeld J, Davidovitch Z. (1990b). Effects of parathyroid hormone and cytokines on prostaglandin E synthesis and bone

- resorption by human periodontal ligament fibroblasts. *Archives of Oral Biology*, **35**, 845-855.
- Sancho, J.J., Duh, Q.Y., Oms, L., Sitges-Serra, A., Hammond, M.E., Arnaud, C.D., Clark, O.H. (1989). A new experimental model for secondary hyperparathyroidism. *Surgery*, **106**, 1002-8.
- Santos, F.R.L., Moyses, R.M.A., Montenegro, F.L.M. (2003). IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , and bFGF expression in bone biopsies before and after parathyroidectomy. *Kidney International*, **63**, 899-907.
- Sasaki, T., Watanabe, C., Shimizu, T., Bedari, K., Segawa, K. (1990). Possible role of cementoblasts in the resorbant organ of human deciduous teeth during root resorption. *Journal of periodontal Research*, **25**, 143-151.
- Sax, L. (2001). The institute of medicine's 'dietary reference intake' for phosphorus: A critical perspective. *Journal of the American College of Nutrition*, **20**, 271-278.
- Saygin, N.E., Giannobile, W.V., Somerman, M.J. (2000). Molecular and cell biology of cementum. *Periodontology 2000*, **24**, 73-98.
- Schenkein, H.A. (2002). Finding genetic risk factors for periodontal disease: is the climb worth the view? *Periodontology 2000*, **30**, 79-90.
- Schifferle, R.E. (2005). Nutrition and periodontal disease. *The Dental Clinics of North America*, **49**, 595-610.
- Schurtz-Swirski, R., Shkolkik, T., Shasha, S.M. (1995). Parathyroid hormone and the cellular immune system. *Nephron*, **70**, 21-24.
- Schwartz, Z., Goultschin, J., Dean, D.D., Boyan, B.D. (1997). Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, **14**, 158-172.
- Shapiro, R., Heaney, R.P. (2003). Co-dependence of calcium and phosphorus for growth and bone development under conditions of varying deficiency. *Bone*, **32**, 532-540.
- Sie, T-L., Draper, H.H., Bell, R.R. (1974). Hypocalcemia, hyperparathyroidism and bone resorption in rats induced by dietary phosphate. *Journal of Nutrition*, **104**, 1195-1201.
- Silver, J. (2001). Cycling with parathyroid. *Journal of Clinical Investigation*, **107**, 1079-1080.
- Silver, J., Kilav, R., Sela-Brown, A., Naveh-Many, T. (2000). Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Pediatric Nephrology*, **14**, 626-628.

- Silverman, S., Gordan, G., Grant, T., Steinbach, H., Eisenberg, E., Manson, B.A. (1962). The dental structures in primary hyperparathyroidism. *Oral Surgery, Oral Medicine & Oral Pathology*, **15**, 426-436.
- Sjöström, S., Hanström, L., Lerner, U.H. (2000). The bone resorbing activity released by gingival fibroblasts isolated from patients with periodontitis is independent of interleukin-1. *Journal of Periodontal Research*, **35**, 74-84.
- Slatopolsky, E., Brown, A., Dusso, A. (1999a) Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney International. Supplement*, **73**, S14-19.
- Slatopolsky, E., Brown, A., Dusso, A. (2001). Phosphate control and osteodystrophy; role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *American Journal of Kidney Diseases*, **37** (Suppl2), pp S54-S57.
- Slatopolsky, E., Dusso, A., Brown, A. (1999b). The role of phosphorus in the development of secondary hyperparathyroidism and parathyroid cell proliferation in chronic renal failure. *The American Journal of Medical Sciences*, **317**, 370-376.
- Slatopolsky, E., Finch, J., Denda, M., Ritter, C., Zhong, M., Dusso, A., MacDonald, P.N. (1996). Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth; high phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, **97**, 2534-2540.
- Soma, S., Iwamoto, M., Higuchi, Y., Kurisu, K. (1999). Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, **14**, 546-554.
- Soma, S., Matsumoto, S., Higuchi, Y., Takano-Yamamoto, T., Yamashita, K., Kurisu, K., Iwamoto, M. (2000). Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *Journal of Dental Research*, **79**, 1717-1724.
- Spencer, H., Kramer, L., Osis, D. Do protein and phosphorus cause calcium loss. *Journal of Nutrition*, **118**, 657-660.
- Stashenko, P., Jandinski, J.J., Fujiyoshi, P., Rynar, J., Socransky, S.S. (1991). Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *Journal of Periodontology*, **62**, 504-509.
- Sterrett, J.D. (1986). The osteoclast and periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **13**, 258-269.
- Suda, T., Udagawa, N., Nakamura, I., Miyaura, C., Takahashi, N. (1995). Modulation of osteoclast differentiation by local factors. *Bone*, **17**, 87S-91S.
- Takeda, E., Taketani, Y., Sawada, N., Sato, T., Yamamoto, H. (2004). The regulation and function of phosphate in the human body. *Biofactors*, **21**, 345-355.

- Taniegra, E.D. (2004). Hyperparathyroidism. *American Family Physician*, **69**, 333-340.
- Tatakis, D.N. (1993). Interleukin-1 and bone metabolism: A review. *Journal of Periodontology*, **64**, 416-431.
- Tatakis, D.N., Kumar, P.S. (2005). Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dental Clinics of North America*, **49**, 491-516.
- Tatakis, D.N., Schneeberger, G., Dziak, R. (1988). Recombinant interleukin-1 stimulates prostoglandin E<sub>2</sub> production by osteoblastic cells: synergy with parathyroid hormone. *Calcified Tissue International*, **42**, 358-362.
- Tatakis, D.N., Trombelli, L. (2004). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. *Journal of Clinical Periodontology*, **31**, 229-238.
- Tenorio, D., Cruchley, A., Hughes, F.J. (1993). Immunocytochemical investigation of the rat cementoblast phenotype. *Journal of Periodontal Research*, **28**, 411-419.
- Tenorio, D., Hughes, F.J. (1996). An immunohistochemical investigation of parathyroid hormone receptors in rat cementoblasts. *Archives of Oral Biology*, **41**, 299-305.
- Tian, J., Smogorzewski, M., Kedes, L., Massry, S.G. (1993). Parathyroid Hormone-Parathyroid Hormone Related Protein receptor Messenger RNA is present in many tissues besides kidney. *American Journal of Nephrology*, **13**, 210-213.
- Triantafillidou, K., Zouloumis, L., Karakinaris, G., Kalimeras, E., Iordanidis, F. (2006). Brown tumors of the jaws associated with primary or secondary hyperparathyroidism. A clinical study and review of the literature. *American Journal of Otolaryngology*, **27**, 281-286.
- Trombelli, L., Scapoli, C., Tatakis D.N., Minema, L. (2006). Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: response in aggressive periodontitis subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, **33**, 79-85.
- Türk, S., Akbulut, M., Yıldız, A., Gürbilek, M., Gönen, S., Tombul, Z., Yeksan, M. (2002). Comparative effect of oral pulse and intravenous calcitriol treatment in hemodialysis patients: The effect on serum IL-1 and IL-6 levels and bone mineral density. *Nephron*, **90**, 188-194.
- Uhrbom, E., Jacobson, L. (1984). Calcium and periodontitis: clinical effect of calcium medication. *Journal of Clinical Periodontology*, **11**, 230-41.
- Uribarri, J., Calvo, M.S. (2003). Hidden sources of phosphorus in the typical american diet: Does it matter in nephrology? *Seminars in Dialysis*, **16**, pp.186-188.
- Van Dyke, T.E., Sheilesh, D. (2005). Risk factors for periodontitis. *Journal of International Academy of the Periodontology*, **7**, 3-7.

- Vender, I., Lovely, F.W., York S.E. (1971). Lamina dura and other metabolic changes in hyperparathyroidism. *Journal of the Canadian Dental Association*, **7**, 261-264.
- Von Wovern, N., Westergaard, J., Kollerup, G. (2001). Bone mineral content and bone metabolism in young adults with severe periodontitis. *Journal Clinical Periodontology*, **28**, 583-588.
- Wactawski-Wende, J. (2001). Periodontal diseases and osteoporosis: Association and mechanisms. *Annals of Periodontology*, **6**, 197-208.
- Wactawski-Wende, J., Grossi, S.G., Trevisan, M., Genco, R.J., Tezal, M., Dunford, R.G., Ho, A.W., Hausmann, E., Hreshchyshyn, M.M. (1996). The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *Journal of Periodontology*, **67**, 1076-1084.
- Wang, Q., Palnitkar, S., Parfitt, A.M. (1996). Parathyroid cell proliferation in the rat: effect of age and phosphate administration and recovery. *Endocrinology*, **137**, 4558-4562.
- Whalen, J.P., Krook, L. (1996). Periodontal disease as the early manifestation of osteoporosis. *Nutrition*, **12**, 53-54.
- Wood, C., Gonzales, E.A., Martin, J.K. (2005). Challenges in the therapy of secondary hyperparathyroidism. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **9**, 4-8.
- Yoshihara, A., Seida, Y., Hanada, N., Miyazaki, H. (2004). A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *Journal of Clinical Periodontology*, **31**, 680-684.
- Zeni, S., Weisstaub, A., Di Gregorio, S., Ronanre de Ferrer, P., de Portela, M.L. (2003). Bone mass changes in vivo during the entire reproductive cycle in rats feeding different dietary calcium and calcium/phosphorus ratio content. *Calcified Tissue International*, **73**, 594-600.
- Zhang, C.Z., Young, W.C., Li, H., Clayden, A.M., Garcia-Aragon, I., Waters, M.J. (1992). Expression of growth hormone receptor by immunocytochemistry in rat molar root formation and alveolar bone remodeling. *Calcified Tissue International*, **50**, 541-546.
- Zocalli, C., Mallamaci, M., Tripepi, G. (2003). Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Blood Purification*, **21**, 29-36.

## ÖZGEÇMİŞ

13.09.1978 yılında Ankara'da doğdum. İlk öğrenimimi Samsun Özel Ar İlkokulu'nda, ortaokul ve lise öğrenimimi Samsun Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında girdiğim Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2001 yılında mezun oldum ve aynı sene Eylül ayında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. Yabancı dilim İngilizcedir.