

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA PERİODONTAL DURUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Yeşim ÖZDEMİR

**Periodontoloji Programı
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2017**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**AKROMEGALİ HASTALARINDA PERİODONTAL DURUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Yeşim ÖZDEMİR

**Periodontoloji Programı
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Rahime M. NOHUTCU**

**ANKARA
2017**

ONAY SAYFASI

28/06/2017

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına

Dt. Yeşim Özdemir'in 28.06.2017 tarihinde jürimiz önünde yaptığı savunmasında "Akromegali Hastalarında Periodontal Durumunun Değerlendirilmesi" başlıklı çalışması jürimiz tarafından Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Ezel BERKER

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Rahime M. NOHUTCU

Üye : Prof. Dr. Nilgün Özlem ALPTEKİN

ONAY : Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mustafa Yiğit SAYSEL
Dekan Vekili

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü/Dekanlık tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan *“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”* kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

28/06/2017

YEŞİM ÖZDEMİR



ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof.Dr. M. Rahime Nohutcu danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dt. Yeşim Özdemir

TEŞEKKÜR

Periodontoloji eğitimim ve tezimin her aşamasında bana daima yol gösterip destek olan sevgili danışman hocam Prof. Dr. M. Rahime Nohutcu başta olmak üzere, Prof. Dr. Ezel Berker, Yard. Doç. Dr. H. Gencay Keçeli' ye

Tez çalışmama katkıları olan; Prof. Dr. Tomris Erbaş ve Dr. Nafiye Helvacı Yıldız'a

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik ve akademik tecrübelerini paylaşan Periodontoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer üyeleri Prof. Dr. Feriha Çağlayan, Prof. Dr. Dilek İlhan, Prof. Dr. Nermin Yamalık, Prof. Dr. Alev Akalın, Prof. Dr. Burak Demiralp, Prof. Dr. Tolga F. Tözüm, Prof. Dr. Güliz N. Güncü, Doç. Dr. Abdullah C. Akman, Doç. Dr. Erhan Dursun, Yard. Doç. Dr. H. Burak Kutlu, Dr. Yağmur Deniz İlarıslan, Dr. Tuğba Duruel ve Uzm. Dt. Buket Acar'a

Çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dt Nil Yakar, Dt. Merva Parlak Dt. Meltem Özdemir, Dt. Selcen Özcan, Dt. Elnur Comerdiv, Dt. Birtan Tolga Yılmaz, Dt. Bünyamin Çalışan, Dt. Onurcem Duruel, Dt. Mehmet Özgür, Dt. Buğra Çakın, Dt. Tuğrul Gür, Dt. Ege N. Aytaç,

Bana her zaman destek olan canım aileme ve dostlarıma

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Özdemir Yeşim, Akromegali Hastalarında Periodontal Durumun Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Programı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Akromegali, bağ dokusu ve kemik doku metabolizmasını etkileyen karmaşık bir sendromdur. Akromegali hastalarında büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1), artmış olarak görülmektedir. Bu grup hastalarda periodontitis görülme sıklığı ile ilgili çalışmaların kısıtlı olduğu saptanmıştır. Araştırmamız 30 periodontitisli, 30 akromegalili ve 30 sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireyler üzerinde yürütülmüştür. Tüm grupların klinik periodontal değerlendirmeleri yapılmıştır. Ayrıca tüm gruplardan biyokimyasal analizler için DOS ve kan örnekleri alınmıştır. DOS örneklerinde ELİSA yöntemi ile sitokin düzeyleri ve serum örneklerinde rutin biyokimyasal analizler değerlendirilmiştir. Gruplar arasında GH, prolaktin, ICTP, IL-1 β , IL-10 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre akromegali hastalarında ileri periodontal harabiyetin görülme riskinin düşük olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Periodontitis, akromegali, dişeti oluğu sıvısı, inflamasyon, kemik metabolizması

ABSTRACT

Özdemir Yeşim, Evaluation of Periodontal Status in Acromegaly Patients Hacettepe University, Faculty of Dentistry, Periodontology Program, Specialization Thesis in Periodontology, Ankara, 2017. Acromegaly is a complex syndrome that effects the connective tissue and bone metabolism. Acromegaly patients have increased growth hormone (GH), insulin like growth factor-1 (IGF-1) levels. Studies on the frequency of periodontitis in this group of patients have been limited. ur study was conducted on 30 periodontitis, 30 acromegaly and 30 systemic and periodontally healthy individuals. Clinical periodontal evaluations of all groups were performed. DOS and blood samples were also taken from all groups for biochemical analyzes. Routine biochemical analyzes of cytokine levels and serum samples were evaluated by ELISA method in DOS samples. There were statistically significant differences between the groups in GH, prolactin, ICTP, IL-1 β , IL-10 levels. According to the results of our study, it was observed that the risk of occurrence of advanced periodontal destruction was low in acromegaly patients.

Keywords: Periodontitis, acromegaly, gingival crevicular fluid, inflammation, bone metabolism

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Periodontal Dokular	4
2.1.1. Dişeti	4
2.1.2. Alveol Kemigi	5
2.2. Periodontal Hastalıklar.....	6
2.2.1. Gingivitis.....	7
2.2.2. Kronik Periodontitis	7
2.2.3. Periodontal Hastalıkların Etyolojisi	8
2.2.4. Kronik Periodontitis için Risk Faktörleri.....	9
2.2.5. Kronik Periodontitis ve İnflamasyon	11
2.2.6. Kronik Periodontitis ve Kemik Metabolizması	12
2.3. Kemik Metabolizması Belirteçleri	13
2.3.1. İnterlökin 1 β (IL-1 β)	13
2.3.2. İnterlökin 4	14
2.3.3. İnterlökin 6	14
2.3.4. İnterlökin 10	14
2.3.5. Tip 1 Kolajenin Pridinolin Çapraz Bağlı Karboksiterminal Telopektidi (Pyridinoline Cross-Linked Carboxyterminal Telopectide Of Type I Collagen, ICTP)	15
2.3.6. Vitamin D.....	15
2.3.7. Paratiroid Hormon.....	16

2.3.8. Kemik Alkalen Fosfataz.....	16
2.3.9. Osteokalsin.....	17
2.3.10. Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör- $\kappa\beta$ (RANK) ve Ligandı (RANKL) / Osteoprotegerin (OPG)	17
2.4. Akromegali.....	18
2.4.1. Büyüme Hormonu (GH)	19
2.4.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)	20
2.4.3. Prolaktin (PRL)	23
2.4.4. Akromegali Teşhisi	23
2.4.5. Akromegali Tedavisi.....	26
3. BİREYLER ve YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	28
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	28
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	28
3.2. Sosyodemografik Veriler ve Tıbbi Hikaye	29
3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve İncelenen Serum Parametreleri.....	29
3.4. Dental Hikaye ve Ağız İçi Muayene.....	29
3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması ve Saklanması.....	30
3.6. Klinik Periodontal Değerlendirme	30
3.6.1. Plak İndeksi.....	30
3.6.2. Gingival İndeks	31
3.6.3. Cep Derinliği.....	32
3.6.4. Sondlamayı Takiben Kanama	32
3.6.5. Klinik Ataçman Kaybı	32
3.7. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Biyokimyasal Analizler İçin Hazırlanması.....	33
3.7.1. Dişeti Oluğu Sıvısında Hormon, Sitokin ve Diğer Belirteç Seviyelerinin Belirlenmesi.....	33
3.8. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR	35
4.1. Sosyodemografik Veriler	35
4.2. Serum Parametreleri.....	36

4.3. Dental Hikaye ve Ağız İçi Muayene	38
4.4. Periodontal Değerlendirme	38
4.5. DOS Parametreleri	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	59
Ek-1. Etik Kurul Onay Belgesi.....	59



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
ALS	: Asit labil subunit
C3a	: Kompleman faktör
CKR	: Cyber-knife radyocerrahi
DM	: Diabetes mellitus
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast kaynaklı büyüme faktörü
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GH	: Büyüme hormonu
GHBP	: Büyüme hormonu bağlama proteini
GHR	: Büyüme hormonu reseptörü
GKR	: Gama-knife radyocerrahi
ICTP	: Pridinolin Cross-linked karboksterminal Telopektit Tip I Kollajen
IGF1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	: İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IL-1	: İntelökin 1
IL-10	: İnterlökin 10
IL-1RA	: İnterlökin 1 reseptör antagonisti

IL-2	: İnterlökin 2
IL-4	: İnterlökin 4
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin8
Kda	: Kilo Dalton
LH	: Luteinize hormon
MCP1	: Monosit kemoatraktan faktör
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NF-kB	: Nükleer faktör kappa B
NUG	: Nekrotizan ulseratif gingivitis
OGTT	: Oral glikoz tolerans testi
OPG	: Osteoprotegerin
OST	: Osteokalsin
PDGF	: Platalet kaynaklı büyüme faktörü
PGE2	: Prostaglandin E2
PMNL	: Polimorfo nukleik lökosit
PRL	: Prolaktin hormonu
PrRP	: Hipotalamik prolaktin salgılatıcı peptid
PTH	: Parathormon
RANK	: NF-kB'nın antikor reseptörü
RANKL	: NF-kB'nın antikor reseptörü ligandı

RNT	: Reaktif nitrojen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
RT	: Radyoterapi
TC2	: T sitotoksik2
TGFβ	: Transforming büyüme faktörü
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
TLRs	: Toll like reseptör
TNFα	: Tumor nekroz faktör
TR1	: T reseptör1
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
VIP	: Vasoaktif intestinal peptid

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Akromegalinin belirtileri.....	25
4.1. Sosyodemografik bilgiler	35
4.2. Serum parametreleri-1.....	36
4.3. Serum parametreleri-2.....	37
4.4. Periodontal parametreler	38
4.5. DOS parametreleri	39



1. GİRİŞ

Periodontitis, diş destek dokularının etkilendiği kronik iltihabi bir hastalıktır. Periodontal hastalıkta, bakteriyel plağın konak iltihabi cevabını uyarması ile doku kaybı ve kemik yıkımı oluşmaktadır. Periodontitis, erişkin popülasyonda diş kayıplarının ikinci en önemli nedenidir ve bazı olgularda sistemik hastalıklar da tabloya eşlik edebilmektedir [1]. Periodontitisin, diyabet, kardiovasküler hastalıklar, pulmoner hastalıklar, erken doğum ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olduğu bilinmektedir [1]. Periodontitis tanısı ve şiddetinin belirlenmesinde periodontal cep derinliği, sondlamada kanama, klinik ataçman seviyesi gibi parametreler kullanılmaktadır.

Periodontal hastalıkta, bakteriyel plak primer etyolojik ajan olmasına karşın, bakteriyel plağa cevap tüm bireylerde aynı değildir veya plak miktarı ile diş çevreleyen dokulardaki yıkım orantılı olmayabilir. Bazı kişilerde çok az miktardaki bakteriyel plak belirgin doku cevabına ve ciddi alveol kemik yıkımına neden olurken, bazı kişilerde çok daha yoğun plak birikimi daha az kemik yıkımı ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca pek çok sistemik hastalık, periodontitis için risk faktörü veya risk göstergesi olarak kabul edilmektedir [1].

Dişeti oluğu sıvısı (DOS), serumdan köken alan, diş ve dişeti kenarı arasında yer alan, değişken içeriğe sahip bir sıvıdır [2]. Antikorlar, sitokinler, enzimler ve doku yıkım ürünleri; DOS’da bulunan konak kaynaklı maddelerdir [4, 5]. Sağlıklı sulkusta DOS miktarı oldukça azdır, iltihapla birlikte DOS miktarı artmaktadır. Bu artış bazal membranın incilmesi, hatta bazı yerlerde kısmen kaybolmasına ve aynı zamanda birleşim epitelinin geçirgenliğinin artmasına bağlıdır [3]. DOS’daki özgün maddelerin incelenmesi bireyin periodontal sağlık durumunu yansıtmakta ve lokal hücresel metabolizmanın değerlendirilmesini sağlamaktadır [5]. DOS’daki artış aynı zamanda dişeti iltihabının erken bir bulgusudur [4]. DOS periodontal durumun belirlenmesi ve doku yıkım mekanizmaları için iyi bir araç olarak kabul edilmektedir. Çünkü ilgili çevre dokulardan geçerek oluşmakta ve böylece dokuda süregelen olaylara ilişkin belirteçler içermektedir[5].

Akromegali, hipofizden GH'nun kontrolsüz bir biçimde salgılandığı, nadir görülen bir hastalıktır. Akromegali hastalığının sistemik bulguları, büyümüş el ve ayaklar, frontal kemiğin belirginleşmesi, kardiovasküler hastalıklar, osteoartrit, uyku apnesi, tiroid hormonu dengesizliği ve glikoz intoleransı olarak bilinmektedir [2]. Akromegali hastalarında GH, insülin benzeri büyüme faktörü (insulin like growth factor; IGF-1), IGF-1 bağlayıcı protein (insulin-like growth factor-binding protein; IGFBP)-3 ve kalsitrol düzeyi yüksektir. Bu faktörler direkt olarak kemik hücrelerini ve bağ dokusunu etkileyen faktörlerdir [1].

Akromegali hastalarının tipik ağız bulguları ise, prognatizm, makroglossi, ödematöz dudaklar, interdental aralıkta artış ve diş mobilitesinde artış olarak bilinmektedir [1]. Daha nadir bir bulgu olarak ise dişeti büyümesi görülebilmektedir [1]. Akromegali hastalarında, diş mobilitesindeki artış ve klinik ağız bulguları periodontitis tablosunun eşlik ettiğini düşündürebilmektedir. Lima ve ark. 2007 yılında Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada 16 akromegali hastası ile 20 sağlıklı kontrol bireyini değerlendirmiş, akromegali hastalarında periodontitis bulgusuna rastlamamıştır. Kontrol grubunda 10 birey periodontal açıdan sağlıklı, 6 birey hafif ve 4 birey ileri periodontitis olarak tanımlanmıştır. Çalışma bulgularına dayanılarak, akromegali hastalarının periodontal hastalığa daha az yatkın olabileceği ileri sürülmüştür [1]. Başçıl ve ark. [2] 2014 yılında Türkiye'de yaptıkları bir araştırmada, 23 akromegali hastası ve 60 kontrol bireyi değerlendirilmiştir. Akromegali hastalarının serum GH, IGF, IGFBP-3 düzeyleri tayin edilmiştir. Ayrıca, adrenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin hormonu (PRL), folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyeleri de belirlenmiştir. Hastalık aktivitesi Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) baskısı altında GH ölçümü ile belirlenmiştir. Akromegali hastaları ve kontrol grubu bireylerin periodontal durumları ağız içi klinik parametrelerle değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 23 akromegali hastasının oluşturduğu grupta, aktif dönemde olan 12 hastanın 10'unda kronik periodontitis teşhis edilmiştir. İyileşmiş ya da inaktif dönemde olan 11 hastanın 3'ünde kronik periodontitis tablosu tanımlanmıştır. Tüm hasta ve kontrol bireyleri değerlendirildiğinde, akromegali hastalarının %4,3'ünde (1/23), kontrol grubu bireylerin ise %43,3'ünde (26/60) ileri düzeyde periodontal hastalık kaydedilmiştir.

Bu bulgulara dayanarak akromegali hastalarında kronik periodontitis sıklığının önemli ölçüde daha az olduğu, şiddetli periodontitis görülme oranının ise akromegali hastalarına kıyasla sağlıklı gönüllülerde 10 kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır [2].

Tüm bu bilgiler ışığında, literatürde akromegali hastalarının periodontal durumlarını belirleyen çok az sayıda araştırma olduğu ve bu hastalara ilişkin periodontal tabloyu ve kemik dokusunu etkileyebilecek mekanizmalarla ilgili bilginin yetersiz olduğu söylenebilir. Ayrıca akromegali hastalarında periodontal durumu etkileyen belirli faktörlerin ayırt edilmesi çok zor olmasına karşın, akromegali hastalarında periodontal durumun belirlenmesi, hem bu etkileşimde rol oynayan muhtemel faktörün tanımlanması hem de periodontisteki doku yapım/yıkım mekanizmalarının daha iyi anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı akromegali hastalarında klinik parametrelerle periodontitis varlığı ve derecesi değerlendirilerek, DOS ve serumda kemik yapım/yıkım belirteç düzeylerinin akromegali hastaları ile sistemik açıdan sağlıklı olup periodontitis tanısı bulunan ve sistemik açıdan sağlıklı, periodontitis tanısı bulunmayan bireylerle karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Dokular

Periodonsiyum; dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiği olmak üzere dört yapıdan oluşmaktadır.

2.1.1. Dişeti

Dişeti, alveol kemiğini bukkal ve lingual/palatinal bölgede tümüyle saran ve dişlerin mine-sement sınırına kadar uzanan çığneyici mukoza bölümüdür. Dişetinin görevi altındaki yapıları korumaktır. Yetişkin bireylerde sağlıklı dişeti alveol kemiği ile mine sement birleşiminin koronalinde olacak şekilde diş köklerinin etrafını sarmaktadır. Dişeti anatomik olarak üç bölgeye ayrılmaktadır; *marjinal dişeti*, *yapışık dişeti* ve *interdental dişeti*. Dişeti kalınlığı, histolojik özellikleri ve farklılaşma kapasitelerine göre kişiden kişiye veya bölgeden bölgeye farklılık gösterebilmektedir. Dişeti, mekanik ve mikrobiyal ataklara karşı koyabilecek özelliğe sahiptir [5].

Marjinal veya serbest dişeti, diş yaka şeklinde örtmektedir [6]. Diş yüzeyinden bir sond yardımıyla kolaylıkla ayrılabilir. Genellikle 1 mm genişliğinde olan serbest dişeti gingival sulkusun yumuşak doku duvarını da oluşturmaktadır. Serbest dişetinin komşu dişlerin temas noktaları altında kalan boşluğu (embraşur) dolduran kısmına *interdental papil*, iki papil arasını birleştiren bölgeye ise vadi (*col*) adı verilmektedir. Dişeti oluşu, diş yüzeyi ile gingival dişetinin serbest kenarı arasında kalan yüzeysel bir oluk şeklindedir. İnsanlarda sağlıklı dişeti incelendiğinde sulkus derinliği histolojik olarak 0,6 mm civarında olup, klinik olarak sağlıklı sulkus derinliği ortalama 1,8-3,0 mm arasındadır [7-9].

Yapışık dişeti ise marjinal dişetinin apikalinde yer alan; altta yatan alveol kemiğin periostuna sıkıca bağlanan ve alveolar mukozadan mukogingival birleşimle ayrılan dişeti bölümüdür. Yapışık dişetinin genişliği klinik durum açısından önemli bir kriterdir. Yapışık dişetinin genişliği ağzın çeşitli bölgelerinde farklı değerlere sahiptir [10]. En geniş olduğu bölge kesici dişler bölgesinde (maksilla: 3,5-4,5 mm, mandibula:

3,3-3,9 mm), en dar olduğu bölge ise premolar bölgesindedir (1,9 mm maksilla, 1,8 mm mandibula) [6]. Yapışık dişeti genişliği yaş ilerledikçe, dişlerin erüpsiyonuyla beraber artış göstermektedir [11].

İnterdental dişeti, interproksimal boşluktaki dişeti embrasurunda yer almaktadır. İnterdental dişeti piramidal (dişetin ucu kontak noktasının hemen altında bulunmaktadır) veya col (fasiyal ve lingual papillayı birbirine bağlayan konkav şekilli dişeti) formundadır. Bu yapı iki komşu diş arasındaki interdental boşluğun formuna göre şekil almaktadır [12].

Mikroskopik özellikleri olarak dişeti epiteli oral, sulkuler ve birleşim epiteli olarak üç bölgeye ayrılmaktadır. Dişeti epitelinin ana hücresi keratinositlerdir. Diğerleri ise langerhans hücreleri, merkel hücreleri ve melanositler gibi non-keratinosit hücrelerdir. Dişeti epitelinin ana fonksiyonu oral çevreyle seçici değişime olanak sağlayarak derin dokuları korumaktır. Bu koruma mekanizması keratinositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasına dayanmaktadır.

Oral kaviteye doğru süren diş, karşıtı ile temasa geçtikten sonra da erüpsiyon hayat boyu devam etmektedir. Bu süreç aktif ve pasif erüpsiyon olmak üzere iki şekilde incelenmektedir. Aktif erüpsiyon dişin okluzal yöndeki hareketine bağlı, pasif erüpsiyon ise serbest dişeti kenarının apikale migrasyonu sonucu oluşmaktadır. Ancak karşıt ark ile temasta olmayan dişlerin uzamaya devam ettiğı birçok bireyde klinik olarak gözlenmektedir [13]. Dişetin apikal yönde migrasyonu ile dişin kök yüzeyinin açılmasına “dişeti çekilmesi” veya “atrofi” ismi verilmektedir. Bu yüzden yaşa bağlı olarak görülen dişeti çekilmeleri normal sayılmaktadır ve “fizyolojik çekilme” olarak isimlendirilmektedir. Fakat bazı araştırmacılar bu tanımı kabul etmemekte ve aşırı kök yüzeyi görünümünü “patolojik çekilme” olarak adlandırmaktadır [14].

2.1.2. Alveol kemiğı

Alveol kemiğı, maksilla ve mandibula çene kemiklerinin diş köklerinin çevresini saran ve diş destekleyen kısımdır. Kortikal ve spongioz olmak üzere 2 kısımdan oluşmaktadır: *Kortikal kemik*; osteon veya havers kanallar sistemi adı verilen

çok sayıdaki yapıdan meydana gelmektedir. Havers kanalı sistemin ortasında yer almaktadır ve içerisinden kan ve lenfatik damarlar ile sınırlar geçmektedir. *Spongios kemik*; trabekül olarak adlandırılan ince kemik ipliklerinden oluşmaktadır [15].

Alveol kemiği %35 oranda organik ve %65 oranda inorganik yapıdan oluşmaktadır. Alveol kemiğinde hayat boyu devam eden bir apozisyon ve rezorpsiyon vardır. Apozisyonunda genel olarak osteoblastlar, rezorbsiyonda ise osteoklastlar aktiftir. Kemiğin ana hücresi olan osteositler ise kemik rezorbsiyonu sırasında aktif osteoblastlara dönüşerek kemik yapımında rol almaktadır.

Fonksiyonel adaptasyonun sonucu olarak alveol kemiği, alveol (diş soketi) ve destek kemik olmak üzere iki kısımda incelenmektedir. Alveol, kök yüzeyini çevreleyen ince kortikal kemikten oluşmaktadır. Periodontal ligamente ait lifler bu kortikal kemik yapısına giriş yapmakta ve giriş yaptıkları bölgede *sharpey lifleri* ismini almaktadır. Bundan dolayı alveol kemiğinin diş köküne bakan yüzüne *bundle kemik* ismi verilmektedir. Radyografik olarak ise alveol ince radyoopak bir çizgi olarak görülmekte ve *lamina dura* olarak isimlendirilmektedir. Destek kemik, alveol kemiğinin vestibüler ve oral kortikal kemikleri ile bu kemiklerin arasında yer alan trabeküler kemikten meydana gelmektedir. Çok köklü bir dişin kökleri arasındaki kemik *alveoler septum* olarak adlandırılmaktadır. Septumun içi spongios kemikten, dışı ise kortikal kemikten oluşmaktadır. Sağlıklı periodonsiyuma sahip bir bireyde alveol kreti ile mine-sement sınırı arasında klinik olarak 1-3 mm, radyografik olarak ise 1-1,5 mm mesafe bulunmaktadır. Alveol kemik kaybı da periodontitis gibi kronik bir hastalık için karakterize bir durumdur.

2.2. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalığın kullanılan genel tanımı dişeti epiteli, bağ dokusu ve devamında diğer periodontal dokuların, mikroorganizma ve plak birikimine verdiği iltihabi yanıttır. Bu yanıt temelde iki gruba ayrılmaktadır; *gingivitis* ve *periodontitis*. Periodontal hastalık plağa bağlı olarak gelişen iltihap sonucunda diş ile bağlantısının bozulmasına yol açmaktadır. Periodontitis, plak kaynaklı iltihabi yanıt sonucu diş çevreleyen bağ dokusu ve dişlerde kayıpla sonuçlanmaktadır [16]. 30.10.1999 –

02.11.1999 tarihleri arasında “Periodontal Hastalıkların ve Koşulların Sınıflandırılması” amacıyla bir çalıştay kurulmuş ve bu çalıştay sonucunda periodontal hastalıklar sınıflanmıştır [17].

2.2.1. Gingivitis

Gingivitis, belirlenebilen klinik ataçman veya kemik kaybı olmadan, gingival inflamasyon varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Gingivitise ait bazı karakteristik bulgular vardır. Kızarıklık ve gingival dokularda ödem, sondlamada kanama, kontur değişikliği, diş taşı yada plak varlığı, ve radyografik incelemede krestal kemik kaybı görülmemesidir. Tedavisinde etkenin, plak, diş taşı ve diğer retantif faktörlerin ortadan kaldırılması vardır [18].

2.2.2. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis öncelikle dental plak mikroorganizmaların sebep olduğu, diğer lokal ve sistemik faktörlerin de hastalığın gelişimini etkilediği, multifaktoriyel bir hastalıktır. Periodontitis, kronik iltihaba verilen immunoinflamatuvar yanıt sonucunda periodontal dokularda yıkım ile sonuçlanmaktadır. Konak duyarlılığı, hem hastalığın başlaması hem de ilerlemesi açısından önem taşımaktadır [19]. Periodontitis hastalarında alveoler kemik kaybı, periodontal ligamentte yıkım, patolojik cep formasyonu, cep epitelinde ülserasyon ve diş mobilitesi gibi bulgular görülmektedir. Ayrıca klinik olarak dişetinde renk değişikliği, sondlamada kanama, dişeti bıçak sırtı formunun bozulması ve dişeti pürüklülüğünde kayıp görülmektedir. Ağrı genellikle azdır veya görülmez. Dişetinde ödem ve kaşıntı hissi mevcuttur. Ancak hastalarda, dişeti çekilmesiyle beraber diş köklerinin açığa çıkmasından dolayı dentin hassasiyeti ile karşılaşılabilir. Periodontal abse oluşur ise akut ağrı meydana gelebilmektedir [17, 18, 20].

Periodontitisin sıklıkla ileri yaşlarda (≥ 35) görülmesine karşın, çocuklarda da periodontal hastalığa rastlanabilmektedir. Yıkımın miktarı lokal faktörlerle doğru orantılıdır. Mikrobiyal patern ise değişkenlik göstermektedir. Hastalarda subgingival diştasına sık rastlanmaktadır. Yıkım yavaştan ortaya değişen bir hızda ilerlemektedir

ancak olası hızlı ilerleme periyotları ile de karşılaşılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kronik periodontitisin kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus (DM) gibi sistemik hastalıklar için potansiyel bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [21]. Periodontitis yayılımına göre lokalize (ağızdaki mevcut dişlerin %30'undan az) ve generalize (ağızdaki mevcut dişlerin %30'undan fazla), hastalığın şiddetine göre ise hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır [17, 18]:

- Hafif düzeyde kronik periodontitis; iki ya da daha fazla interproksimal yüzeyde (aynı diş olmamak kaydıyla) $\geq 3\text{mm}$ ataçman kaybı, 2 ya da daha fazla interproksimal alanda $\geq 4\text{mm}$ ve ya bir interproksimal alanda $\geq 5\text{mm}$ sondlama derinliği olarak tanımlanmıştır

- Orta düzeyde kronik periodontitis; iki ya da daha fazla interproksimal yüzeyde (aynı diş olmamak kaydıyla) $\geq 4\text{mm}$ ataçman kaybı, 2 ya da daha fazla interproksimal alanda $\geq 5\text{mm}$ sondlama derinliği

- İleri kronik periodontitis; iki ya da daha fazla interproksimal yüzeyde (aynı diş olmamak kaydıyla) $\geq 6\text{mm}$ ataçman kaybı, 1 ya da daha fazla interproksimal alanda $\geq 5\text{mm}$ sondlama derinliği [22].

2.2.3. Periodontal Hastalıkların Etyolojisi

Periodontal hastalıklar multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Periodontal patojenler, konak cevabı, çevresel ve sistemik faktörler gibi birçok etkenler hastalığa neden olabilmektedir. Biyofilm kaynaklı periodontal hastalıklar, diş destekleyen dokularda spesifik mikroorganizmalar veya grupları tarafından oluşturulan, diş destek dokularının çeşitli derecelerde etkilenmesi sonucu izlenen iltihabi hastalıklardır [17].

Biyofilm varlığı periodontal hastalığın en temel etkenidir. Diş taşı, maloklüzyon, hatalı, puberte restorasyonlar, ortodontik aletler, ilaçların oluşturduğu hormonal değişiklikler, C vitamini eksikliği, diabet, lösemi, nötropeni sigara ve genetik etkenler periodontitis gelişimine neden olan faktörler arasında

sayılabilmektedir. Dişeti hastalığının çeşitli lokal ve sistemik riskleri de bulunmaktadır [23].

2.2.4. Kronik Periodontitis için Risk Faktörleri

Periodontal hastalığın başlaması, ilerleme hızı ve şiddetini etkileyen birçok sistemik ve lokal risk faktörü bulunmaktadır [24]. Diabetes mellitus, kardiyometabolik olaylar, kalp-damar hastalığı, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum, romatizmal artrit ve felç periodontitisin ilişkili olduğu sistemik risk faktörleri içerisinde yer almaktadır [25-31]. Kişisel risk faktörleri olarak ise cinsiyet, genetik yatkınlık, obezite, osteoporoz, kalsiyum diyeti, sigara-alkol kullanımı ve stres sayılabilmektedir. Erkeklerin periodontal hastalığa yakalanma olasılıkları kadınlardan fazla bulunmuştur [24]. Uzun yıllar boyunca diyabetli kişilerin, diyabeti olmayan kişilere göre periodontal enfeksiyonlara ve daha kötü ağız sağlığına sahip oldukları görülmüştür [32, 33]. Diyabet ve periodontal hastalık arasındaki ilişki çift yönlüdür. Kontrol altında olmayan diyabetli hastalarda iltihabi periodontal hastalık riski artış göstermekle beraber iltihap, diyabet ve periodontal hastalığın her ikisinde de bulunmaktadır. İnterlökin-1 β ve prostaglandin E2'nin (PGE2) incelendiği bir çalışmada yapılan ölçümler diyabetli hastalarda, sağlıklılara göre daha fazla miktarda bulunmuştur [24].

Obezite; bel/kalça oranı, bel çevresi, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi ölçüleri değerlendirilerek tanımlanmaktadır. Fazla kilo ve obezitenin, insülin direnci ve kronik inflamasyon durumu ile genel sağlık üzerinde olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir. [24]. Obezite, kalp-damar hastalıkları, kanser, periodontitis gibi, birçok kronik hastalıklar ile yakından ilişkilidir [34]. Metabolik sendromun nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen, insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yaş, ırk, obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve polikistik over sendromu gibi metabolik sendroma ait risk faktörlerinin periodontal hastalık ile ortak faktörler olduğu görülmektedir. Ayrıca metabolik sendrom tanısı almış kişilerde periodontal iltihabi yanıt daha şiddetli ve kronik olarak seyretmektedir [24].

Sigara kullanımının ise periodontal hastalık ve diş kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sigara; periodontal patojenleri, dişeti kan akımını, ve periodontal iyileşmeyi etkilemektedir [35]. Alkol kullanımında ise, doza bağımlı bir şekilde klinik ataçman kaybının şiddeti etkilenebilmektedir [36].

Martinez-Maestre ve ark. [37] osteoporozlu hastalarda periodontitis, diş kaybı ve çene atrofisini incelemiş ve aralarında pozitif bir ilişki olduğunu açığa çıkarmışlardır. Menopoz sonrası kadınlarda östrojen seviyesi ve alveol kemik yoğunluğu değişimi arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir [38]. Menopoz ile ortaya çıkan osteoporoz, alveol kemiği trabeküllerini zayıflatarak kemiğin yıkıma direnebilmesini engellemektedir [39].

2000 yılında Nishida ve ark. [40] bir çalışmada; yetersiz kalsiyum (gerekli miktarın yarısından az) alımı olan özellikle kadınlarda, periodontal hastalığın şiddetinin arttığı tespit edilmiştir. Aynı etki erkeklerde daha hafif görülmektedir. Çeşitli çalışmalar osteoporozu önlemek veya tedavi etmek için kullanılan kalsiyum ve D vitamini takviyelerinin dişlerin ağızda kalma süresini artırıcı etkileri olduğunu göstermektedir [61].

Periodontal hastalık ile psikolojik stres arasında da bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Özellikle de stresin nekrotizan ülseratif gingivitis üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir. Ancak son dönemde yapılan araştırmalar stresin kronik periodontal hastalıkların da hem şiddetini hem de ilerleme hızını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Araştırmacılar bu etkiyi oklüzal travma ile açıklamaktadır [61].

Klinisyenler periodontal hastalığa yatkın bireylerin genel sağlığının iyileştirilmesinin oldukça faydalı olduğu gerçeğinde fikir birliğine varmaktadır [24]. Periodontal hastalık ve sistemik hastalık arasındaki çift yönlü ilişki hastaya anlayabileceği şekilde anlatılmalı, yaşamını bu doğrultuda düzenlenmesi sağlanmalıdır. Bununla birlikte periodontal sağlığın kazandırılması ve korunması da sistemik sağlık üzerinde olumlu etki yarattığı artık bilinen bir gerçektir ve üzerinde durulması gerekmektedir.

2.2.5. Kronik Periodontitis ve İnflamasyon

Mikrobiyal dental plak, dişler ya da ağız içindeki tüm katı yüzeyler üzerine yapışan mikroorganizma topluluğudur ve ekstraselüler bakteriyel polimerler, tükürük ve DOS'dan oluşan bir matriks içine yerleşen bakterilerden meydana gelmekte ayrıca ortama asit, endotoksin ve antijen gibi iritanlar salgılayarak zamanla dişlerin çürümesine ve destek dokularda kayıplara neden olmaktadır[41].

Konak doku ve biyofilm arasındaki ilişki dengeli ise dişeti sağlığı korunabilmektedir. Ancak biyofilmin diş yüzeyinde birikmeye başlamasını takiben denge biyofilm yönünde bozulduğunda immün sistemin doğal ve adaptif formlarını içeren iltihabi cevap gelişmektedir. İltihabi yanıt ise başlangıçta yalnız dişeti ile sınırlı olan gingivitis ve bazı olgularda diğer periodontal dokuları da içerisine alarak periodontitise sebep olabilmektedir [42]. Hastalık gelişmesi durumunda periodontal doku bütünlüğünün devam etmesi için çeşitli mekanizmalar görev yapmaktadır. Bu savunma mekanizmalarından ilki dişeti epitelidir. Epitel mikroorganizmalar ve ürünleri için mekanik bariyer olarak görev yapmasının yanı sıra yüksek turnover özelliği [43] ve güçlü birinci basamak antimikrobiyal savunma sistemleri sayesinde konağa ait olmayan hücreleri tanımakta ve yıkıma uğratabilmektedir. Antimikrobiyal savunma sistemini tükürükte bulunan α -defensin, β -defensin ve α -2 makroglobulin gibi antimikrobiyal peptidler ve epitel hücreleri arasına yerleşmiş nötrofiller oluşturmaktadır [44]. α -defensinler birleşim epitelinin polimorfonükleer lökositler (PMNL) ile ilişkili olduğu bölgelerde yoğun olarak görülmektedir. PMNL'ler ise sulkus ve bağlantı epitelinde var olan interlökin-8 (IL- 8) etkisiyle gingival sulkusa doğru sürekli migrasyon gösterme eğilimindedir [45].

Devamında doğal immün cevabın bir parçası olarak toll-like reseptörler (TLRs) ve nükleer faktör kappa B (NF-kB)'nin aktivasyonu ile reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) meydana getirilmektedir. Bu aktivasyonda sitokinler (interlökin-1 (IL-1), IL-12 ve tümör nekroz faktör (TNF- α)) ve kemokinler (IL-8, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)) rol oynamaktadır. Sitokin ve kemokinler, biyofilmdeki mikroorganizmalar ve ürünleri tarafından etkilenen bölgede iltihabi yanıtı başlatmakta ve damar içerisindeki lökositlerin bölgeye gelmesini sağlamaktadır

[46]. Damar içerisinde yer alan lökositlerin damar duvarına yaklaşması, tutunması, diapedezi ve dokuya ulaşmasında özellikle C3a olmak üzere kompleman faktörleri önemli rol oynamaktadır.

Oluşan iltihabi yanıt sonucunda artan histamin salınımı vazodilatasyon ve damar permeabilitesinde artışa sebep olmaktadır. Bu durum damardan hücre geçişinin yanı sıra ekstraselüler alanda sıvı birikimini artıran ve dolayısıyla DOS'un hem akışını artıran hem de içeriğinin değişmesine sebep olan bir faktördür [47]. Periodontal hastalık sonucu oluşan lezyonun erken safhasında dişetinin biyofilme yakın kısmında PMNL'lerin baskın olduğu iltihabi infiltrat olduğu görülmektedir. Potansiyel bakteriyel ürünleri yıkıma uğratmak için, PMNL'ler tarafından ortama oldukça güçlü ROT ve RNT'lerin yanı sıra proteazlar, prostaglandinler ve diğer proinflatuar moleküller salınmaktadır. Bu bileşikler yalnız mikroorganizmaları değil konak dişeti bağ dokusunu da yıkıma uğratmaktadır. İltihabi cevabın başarılı olması durumunda enfeksiyöz ajanlar elimine edilmekte ve doku tamiri süreci başlamaktadır. Ancak ısrarlı inflamasyonun sonucu olarak enfeksiyon devam ederse makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından adaptif immün sistem hücreleri aktive edilmekte ve lezyon kronik sürece geçmektedir. Adaptif immün yanıtta T-hücreleri ve B-hücreleri aktif rol oynamakta ve lezyon ilerledikçe bu hücreler baskın hale geçmektedir [48]. T helper-1(Th1) hücreleri durağan periodontal lezyonlarda baskın iken Th2 hücrelerinin yoğun olarak yer alması plazma hücrelerinin baskınlığı ile birlikte ilerleyen lezyona doğru bir değişimi ifade etmektedir [49].

2.2.6. Kronik Periodontitis ve Kemik Metabolizması

Periodontitis oluşumu bağ dokusunda iltihabi yanıt gelişimi sonucunda alveoler kemiğin rezorpsiyonuna yol açmaktadır [50]. Makrofajlar spesifik immün yanıtın aktivasyonu için antijenlere ek olarak kemik rezorpsiyonunu indükleyen sitokinleri ve enzimleri de üretmektedir. Kemik rezorpsiyon süreci temel olarak üç molekül/reseptör etkileşimi ile gerçekleşmektedir. Bu molekül/reseptörler tümör necrosis faktör ailesinin üç üyesi olan NF- κ B'nin aktivatör reseptörü (RANK), NF- κ B'nin aktivatör reseptör ligandı (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG)'dir. RANKL osteoblastlarda bulunmakta ve ayrıca iltihabi infiltrattaki mevcut lenfositler tarafından

salınmaktadır. RANK olgunlaşmış osteoklastlarda bulunmakta ve kemik rezorbsiyonunu aktive etmektedir. OPG ise progenitör hücreler ve mezenkimal hücreler tarafından sentezlenmekte, sürecin yapım yönünde rol oynamakta ve kemik remodelinginde görev almaktadır. RANK ve RANKL etkileşimi, osteoklastların farklılaşmasını ve kemik rezorbsiyonunu başlatmaktadır.

2.3. Kemik Metabolizması Belirteçleri

2.3.1. İnterlökin 1 β (IL-1 β)

IL-1 β , doğal immünite ve inflamasyonda anahtar rol oynayan, doku yıkımına ve iltihabi değişikliklere katkıda bulunan diğer medyatörlerin sekresyonunu ve sentezini indükleyen proinflamatuvar sitokindir. IL-1, ayrı genler tarafından kodlanan, IL-1 α ve IL-1 β adıyla iki aktif formda bulunur. Her ikisi de güçlü proinflamatuvar moleküllerdir ve osteoklast aktive edici faktörlerin ana bileşenleridirler. IL-1; fibroblastlar, keratinositler, B hücresi ve osteositlerin yanı sıra esas olarak monositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından üretilmektedir [51]. IL-1'in proinflamatuvar etkileri, lökosit takviyesini kolaylaştıracak endotelial hücreleri uyarmak, makrofajlar ve dişeti fibroblastları tarafından üretilen prostoglandin E2'yi indüklemektir [52]. Çeşitli çalışmalar IL-1 β 'in dişeti dokularında ve DOS'taki düzeylerinin periodontal hastalıktaki inflamatuvar durum arasında bir ilişki bildirmiştir. İnterlökin-1 β (IL-1 β) enflamatuvar yanıtın önemli bir mediatörüdür ve hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptoz ve periodontitis patofizyolojisi ile ilgilidir [53]. Bazı araştırmacılar IL-1 seviyesi ile ölçülen cep derinliği ve filtreli şeritlerle toplanan (DOS) hacmi arasında bir korelasyon bulamamışlardır. Ancak aynı hastanın farklı bölgelerinden alınan örneklerde IL-1 seviyeleri farklı ölçülmüştür. Nitekim bazı araştırmacılar ise DOS'daki IL-1 β konsantrasyonunun periodontitisin etkilediği diş bölgelerinde artmakta [54] ve IL-1 β 'nin doku seviyesi klinik olarak periodontal hastalık şiddeti ile korelasyon göstermekte olduğunu ifade etmektedir [55]. IL-1 α ve IL-1 β 'nin mutlak seviyeleri periodontal terapi (kök düzeltmesi ve antiseptik kullanımı) sonrası azalmıştır. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek IL-1 β miktarı ve gingival dokularda IL-1 β mRNA'sı saptanmıştır. Aynı durum IL-1 α için geçerli değildir [56].

2.3.2. İnterlökün 4

IL-4 ‘Prototip immün düzenleyici protein’ olarak nitelendirilmekte, 129 aminoasit içermekte ve Th2 lenfositlerinden salgılanmaktadır. B hücre büyüme faktörü 1 (BCGF-1) veya B hücre uyarıcı faktör-1 (BSF-1) olarak da bilinmektedir. B lenfositlerinin IgE üretimi açısından rol oynamaktadır. T hücreleri üzerinde büyüme ve farklılaşma konusunda rol oynamaktadır [57].

2.3.3. İnterlökün 6

IL-6 ağırlığı 21-28 kDa arası değişen bir glikoproteindir. Bakteriyal ürünler ve viral enfeksiyonlar gibi iltihabi uyaranlara karşı cevap olarak T ve B lenfositleri, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, osteoblastlar, keratinositler, endotel hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilmektedirler [58]. IL-6; inflamasyon, konak savunması, doku hasarı ile ilişkili birçok hücreler ve hümmoral immün sisteme etkileri olan çok fonksiyonlu bir sitokindir [59]. IL-6 kemik rezorbsiyonunun otokrin ve parakrin mediyatörü olup öncü hücrelerden osteoklastların gelişimini stimüle etmektedir. IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir ve seviyesinin kronik periodontitiste yüksek olduğu, tedavi sonrası ise azaldığı konu ile ilgili yapılan çalışmalarda görülmüştür [60]. Yapılan çalışmalarda IL-6’nın DOS seviyeleri derin periodontal ceplerde daha sıkı ceplere göre fazla bulunmuştur. Yine de bu sitokin IL-1 e göre daha az belirgin proinflamatuvar etkiler göstermektedir [56].

2.3.4. İnterlökün 10

IL-10 uzun süre sitokin sentezinde bir inhibitör faktör kabul edilmiş ancak son bilgilerimize göre bağışıklık düzenlemeye destekleyici olduğu tespit edilmiştir. IL-10 un aşırı ekspresyonu da eksikliği de otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur. IL-10 ana kaynağı makrofajlardır ancak bazı T-hücre alt kümeleri (Th2, TC2 , TR1), monositler ve B hücrelerinin de IL-10 ürettikleri bilinmektedir. IL-10, interferon-gama (IFN)- γ üretiminin engellenmesi ile Th1 / Th2 dengesini tip2 sitokin yönünde değiştirmektedir. IL-10’un diğer bilinen özellikleri; monositlerin antijen sunan hücrelere farklılaşmasını baskılamak, inflamasyonda rol oynayan

uyarılabilirliği yüksek olan kemokinlerin ekspresyonunu inhibe etmek, PGE2 üretimini inhibe etmek ve antiinflamatuvar mediatorler olan interleukin1 reseptör antagonisti IL-1RA ve çözülebilir TNF- α reseptörlerinin üretimini artırmaktır [61]. IL-10 periodontal dokuların sağlığının sağlanmasında ve sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır.

2.3.5. Tip 1 Kollajenin Pridinolin Çapraz Bağlı Karboksiterminal Telopektidi (Pyridinoline Cross-Linked Carboxyterminal Teloptide Of Type I Collagen, ICTP)

Tip I kollajen, kemiğin organik matrisinin % 90'ını oluşturmaktadır ve kemik dokusunda en fazla bulunan kollajendir. Birçok osseoz ve metabolik hastalıkta kemik turn-over'ı sırasında ortaya çıkan kollajen yıkım ürünleri önemli belirteçlerdir. Pridinolin, içerisinde deokspiridinolin, N-telopektidler ve C-telopektidler'in de yer aldığı çapraz bağlı kollajen parçalayıcı moleküllerin bir sınıfını temsil etmektedir [62]. Pridinolin ve deokspiridinolin kollajenin olgun moleküller arası çapraz bağlarıdır. Osteoklastik kemik rezorbsiyonu ve kollajen matriks yapısının bozulmasından sonra piridinolin, deokspiridinolin, tip 1 kollajenin amino- ve karboksi-terminal çapraz bağlı telopektidi dolaşıma salınmaktadır. Çünkü çapraz bağlar ve çapraz bağlı telopektidler kollajen moleküllerinin post-traslasyonel modifikasyonu ile oluştuğundan kollajen üretimi sırasında tekrar kullanılamazlar ve bu nedenle kemik erimesine özgü olarak nitelendirilirler. Kemik rezorbsiyonuna özgüllükleri göz önüne alındığında, pridinolin çapraz bağları periodontoloji için değerli bir tanı aracıdır çünkü kemik yıkımı için spesifik biyokimyasal belirteçler aktif periodontal ve peri-implant kemik yıkımının dişeti iltihabından ayırt edilmesinde yararlı olmaktadır. ICTP konsantrasyonu menopoz sonrası osteoporoz, miksödem, tirotoksikoz ve primer hiperparatiroidizm gibi birçok sistemik metabolik kemik hastalıklarında tanı belirteci olarak kullanılmaktadır [63].

2.3.6. Vitamin D

D vitamini inflamasyon ile ilgili sitokinlerin ekspresyonunu etkileyerek pek çok kronik iltihabi hastalıkta önemli rol oynamaktadır [21]. D vitamini, potansiyel

anti-inflamatuar etkiye sahiptir ve aktif metaboliti olan 1, 25 dihidroksi-vitamin D, sitokin üretimini inhibe etmektedir. D vitamini eksikliğinde immünmodulator etkiler vasıtasıyla artmış inflamasyon ve kemik kaybı görülmektedir [64].

2.3.7. Paratiroid Hormon

Parathormon (PTH) paratiroid bezleri içerisindeki şef (chief) hücrelerinde üretilip depolanan ve serum kalsiyum seviyesinde azalma eğilimi olması halinde fizyolojik olarak salgılanan 84 aminoasitlik bir proteindir [65]. PTH salınımı başlangıç olarak ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır, salgılanmasını kontrol eden bir tropik hormon yoktur. Asıl uyarı kanın kalsiyum seviyesidir. Serum PTH ve kalsiyum seviyeleri arasında ters sigmoidal bir ilişki mevcuttur ve serum kalsiyum seviyesindeki küçük değişiklikler sonrasında PTH sekresyonu artar veya azalır [66]. PTH kemikler üzerine doğrudan osteoblastların farklılaşmasını artırarak ve apoptozisi azaltarak etki etmektedir. Böylelikle PTH'nin osteoblastlar üzerine etkisi ile kemik formasyonuna anabolik yönde katkı oluşturur. Osteoklastların PTH reseptörleri bulunmamaktadır. PTH'nin kemikte rezorpsiyon etkisi büyük ihtimalle direkt osteoklast aktivasyonu ile olmamakta; kemikte osteoklast farklılaşmasını sağlayan hücre uyarıcı molekülleri (cell signalling molecules) artırarak sağlanmaktadır. Bu konuda en iyi tanımlanmış mekanizma RANKL sistemidir. RANKL tümör nekrozis ailesinden bir ligandır [67].

2.3.8. Kemik Alkalen Fosfataz

ALP tüm vücut dokularında bulunan non-spesifik hidrolaz enzimidir. Fakat daha çok karaciğer böbrek ve kemikte yoğunlaşmıştır. ALP periodonsiyumda, normal periodontal ligament turn-overı, kök sement oluşumu ve idamesi ile kemik homeostazının bir parçasıdır. Kalsifikasyon süreci ile ilişkili olarak gelişen aktif kemik remodelingi ile ALP seviyeleri artmaktadır. ALP ile periodontitis ve deneysel gingivitis oluşturulmuş bir çalışmada ALP ve cep derinliği ayrıca ALP ve inflamasyon açısından anlamlı ilişki bulunmuştur [68]. Periodontal tedavi planlaması ve takibi ALP kullanışlı bir belirteç olarak hizmet edebilir. Gibert ve ark. kontrol hastaları ile kronik periodontal hastalığı olan hastalardan alınan serum ALP seviyelerini analiz etmiş ve

ataçman kaybı ile serum ALP seviyelerinde düşüş arasında pozitif ilişki bulmuştur [69]. ALP periodontal tedavi planlaması ve izlenmesi için de bir belirteç olarak hizmet edebilir.

2.3.9. Osteokalsin

Osteokalsin olarak adlandırılan kemik Gla-proteini küçük (5,4 kDa) kalsiyum bağlayan kemik proteinidir ve minaralize dokularda en fazla bulunan nonkollajenoz proteindir [70]. OST ağırlıklı olarak osteoblastlar odontoblastlar ve hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenmektedir ve kemik erimesi ve mineralizasyonun her ikisinde de önemli bir role sahiptir. Serum OST günümüzde kemik döngüsü içinde kemik rezorpsiyonu ve formasyonu beraber olduğunda geçerli bir belirteç olarak ve rezorpsiyon ve formasyon birlikte olmadığında özel bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Bazen yeni oluşmuş kemik bölgelerine osteoklastların toplanmasını sağlayarak negatif regülatör görev yapabilmektedir. Serum OST seviyeleri, osteoporoz, multiple myelom, ve kırık tamiri gibi hızlı kemik döngüsü dönemleri sırasında bulunmuştur. Kunimatsu ve ark. periodontitis ve gingivitis hastalarında yaptıkları kesitsel bir çalışmada DOS osteokalsin, N-terminal peptid seviyeleri ile klinik parametreler arasında pozitif bir korelasyon rapor etmiştir [71]. Ayrıca çalışmacılar gingivitiste OST bulunmadığını bildirmişlerdir, Nakashima ve ark. [76] periodontitis ve diş eti iltihabı hastalarında anlamlı DOS OST düzeyleri bildirmiştir. OST seviyeleri de önemli ölçüde, cep derinliği ve gingival indeks skorları ile ilişkili bulunmuştur, OST DOS seviyeleri de ALP ve PGE2 gibi cep derinliği ve gingival indeks skorları ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur [72].

2.3.10. Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör- κ B (RANK) ve Ligandı (RANKL) / Osteoprotegerin (OPG)

OPG 380 aminoasitten oluşan çözünür bir glikoproteindir. Osteoklastogenezisi inhibe eden bir sitokin reseptörüdür. RANKL'ın tuzak reseptörüdür. OPG osteoklast gelişiminin önemli bir hücre dışı anahtarıdır, kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir [73]. RANKL proteolitik yıkımla membrandan oluşan, hem membrana bağlı hem de çözünür formu bulunan, tip II homotrimerik transmembran bir proteindir. Hücreye

bağlı formu, birçok hücre çeşidi tarafından eksprese edilir. Stromal hücrelerden ve osteoblastlardan RANKL ekspresyonu, osteoklast oluşmasını ve aktivasyonunu uyaran faktörler tarafından gerçekleştirir [74]. RANKL, RANK ile osteoklast aktivasyonu için son derece önemli olan bir etkileşime girmektedir. RANKL olmadığında kemik rezorpsiyonunun azaldığı görülmüştür. RANKL'in etkinliğinin bloke edilmesi, çözülebilir tuzak reseptörü OPG tarafından gerçekleştirilir. OPG RANKL ile ters biyolojik etkilere sahip olup RANKL etkileşimini baskılayan bir inhibitör gibi davranarak osteoklastogeneziste azalmaya neden olan protein olarak tanımlanabilir [75]. OPG/RANKL oranının kemik kütlesini belirleyen nisbi oran olduğu belirtilmiştir. Osteoblastlar sentezledikleri RANKL miktarını değiştirebilirler ve RANKL sentezini indükleyen pek çok faktör osteoblastlarda OPG sentezini de düzenler. RANKL seviyesindeki artma OPG seviyesindeki azalma ile birlikte gözlenir [76].

2.4. Akromegali

Akromegali, vakaların büyük çoğunluğunun hipofiz adenomuna bağlı olarak GH'nun aşırı salgılanmasıyla karakterize hormonal bozukluktur [77]. Kontrol altına alınamayan vakalarda mortalite oranı yüksektir fakat yeterli biyokimyasal kontrol yapılan durumlarda mortalite normal düzeye inebilmektedir. Tanı genellikle dördüncü ve beşinci dekatta konmaktadır. Kadın ve erkeklerde görülme olasılığı eşittir. 74 tedavi edilmemiş akromegali hastasında (E/K 27/47, yaş aralığı 22-86 yaş.) çalışılmıştır. Kadın ve erkek katılımcılar arasında serum GH seviyeleri farklı bulunmamış iken (6.1' e 8.7 ng/mL), serum IGF-I seviyeleri, IGF-I/GH oranı kadınlarda erkeklerden düşük çıkmıştır. GH ölçümlerine dair test sonuçları kadın ve erkeklerde benzerdir. IGF-I / GH oranı kadınlarda özellikle akromegalili genç hastalarda erkeklerden daha düşüktü. Bu veriler düşündürmektedir ki, cinsiyet, büyük ihtimalle kadınlarda seks steroidleri, kısmen de olsa akromegali hastalarında dolaşımdaki IGF-I ile GH düzeyleri arasındaki ilişkiyi düzenlemektedir [78].

Birçok olgu hipofiz bezi adenomuna bağlı olarak değişken GH salgılanması nedeni ile gelişmektedir [79]. Ayrıca akromegali McCune-Albright sendromu, multiple endokrin neoplazi sendromu, Carney Kompleks gibi endokrin

anormalliklerinin görüldüğü hastalıklarla birlikte görülebilir [79]. GH gençlerde epifizyal füzyon oluşmadan önce fazla salgılanırsa gigantizm meydana gelmektedir [79]. Akromegali insidansı genelde milyonda 3-4/yıl olarak bilinmektedir. Prevalansı ise milyonda 40 ila 70 kadardır. Vakaların 1/4'ünde asidofilik kök hücrelerin bulunması sebebiyle GH'ye ek olarak PRL de fazla salgılanmaktadır. Nadiren diğer ön hipofiz hormonlarının [tiroid stimüle edici hormon (TSH), adrenokortikotropik hormon (ACTH)] da fazla salgılandığı plurihormonal adenomlar ortaya çıkabilmektedir [80]. Akromegali hormon salınımındaki artışların yanı sıra IGF-1'in miktarının da arttığı bir hastalıktır.

GH'nin kemik dokusuna anabolik etkisi vardır. Bu nedenle, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında tedavi edilmemiş hipogonadizm de mevcut değilse kemik kütlesi genellikle artar. Bununla birlikte, yeni bir literatür meta-analizi, aktif akromegalide yüksek bir kemik kütlesi olmasına rağmen yüksek bir vertebra kırığı riski ortaya koymuştur. Bu tablo da kemik kalitesindeki muhtemel düşüşü düşündürmektedir [78].

Serum GH seviyesi ilerleyen yaş ile birlikte azalır ve 6. dekada en düşük seviyesine gelir [81]. Yaşlı erkeklerde günlük GH sentezlenme miktarı genç erkeklerin 1/5, 1/20'si seviyesinde ölçülmüştür [82]. GH salımı erkeklerde kadınlardan 2 kat daha hızlı düşer ve 50 yaş sonrası salınımı kadınlarda erkeklerden 2 kat fazladır [83, 84].

2.4.1. Büyüme Hormonu (GH)

Ön hipofiz hormonları içerisinde sentezi en fazla yapılan hormondur. GH disülfid bağları ihtiva eden, 191 aminoasitten oluşan, tek zincirli bir peptiddir [85]. Bu yapı PRL ile dikkate değer benzerlik göstermektedir [85]. Yarılanma ömrü 20 dk'dır. Anterior hipofizden somatotrop hücreler tarafından sentezlenmektedir. GH sekresyonunun kontrolü hipotalamik ve periferik faktörlerle kompleks bir şekilde yürütülmektedir. GH pulsatif olarak salgılanmaktadır. Pulsatif salınım gece uyku başlangıcı ile uyumlu düzey yükselmeleri göstermektedir. Bu dalgalanmalar kadınlarda östrojenin etkisi nedeni ile erkeklerden daha yüksektir. GH dolaşımında GHBP isimli spesifik bir bağlanma proteinine bağlı olarak yer almaktadır. Bu protein,

GH reseptörünün extraselüler kısmını (GHR) ihtiva etmektedir. GHR yaygın olarak birçok dokuda mevcuttur.

GH sentezi yaş ile beraber azalmakta ve orta yaş diliminde pubertal yaş seviyesinin %15'ine inmektedir. Buna paralel olarak kas kitlesi de azalmaktadır. Derin uykunun birinci saati, egzersiz, travma, sepsis, emosyonel ve cerrahi stres, hipoglisemi, başlıca arginin olmak üzere aminoasitler, yağ asitleri GH salınımını artırmaktadır. Östrojen GH'nin salınımını artırırken, glukokortikoid baskılamaktadır.

GH, metabolizma ve büyümeden sorumludur. GH hücre membranından aminoasit transportunu artırarak protein sentezini artırmaktadır. Yumuşak doku, kıkırdak ve kemik dokusunun gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Kas dokusunda serbest yağ asitlerinin tutulmasını arttırmaktadır. Yağ dokusunda lipolitik etki göstermektedir. Böylece vücuttaki yağ dokusu azalırken yağsız vücut kitlesi artmakta ve pozitif nitrojen balansı oluşmaktadır. Karaciğerde glikojenolizi uyarmakta ve insülin etkisini antagonize etmektedir.

2.4.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)

GH ile uyarılan önemli proteinlerden birisi IGF-1'dir. IGF-1 serumda %99'dan fazlası IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlı olarak bulunan küçük bir peptiddir. Birçok mezenkimal hücre tipi tarafından sentezlenmektedir. IGF-1'in yarı ömrü 10 dakikanın altındadır. Serum konsantrasyonunda pulsatif değişim yoktur. IGF-1 reseptörleri vücutta çok geniş bir dağılım göstermektedir. Böylece bütün organ ve dokularda dengeli bir büyüme gerçekleşmektedir. Bunun yanında yara iyileşmesinde ve tek taraflı nefrektomideki karşı taraftaki böbrekte olan büyümede olduğu gibi dengesiz bir büyümeden de sorumlu olduğu bilinmektedir. IGF-1, IGF-2 ve insülin genleri aynı ailenin üyesidir [86]. Olgun IGF-1, 70 aminoasit içermektedir. Proinsülin ise uzun bir C peptid bölgesine sahiptir ve olgun insülin 51 aminoasitten oluşmaktadır. IGF-1 reseptörü (IGF-1R) IGF-1'in fizyolojik etkisinde rolü olan primer reseptördür. IGF-1R'ü birçok hücre tipi ve dokuda bulunmakta ve reseptör sayısı GH, tiroksin, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi

faktörlerle her hücre için 20-35000 arasında olacak şekilde değiştirilebilmektedir. Bazı tümör hücrelerinde bu reseptörler fazla eksprese edilebilmektedir.

IGF-1'nin %1'i plazmada serbest halde bulunur. IGF-1 ve IGF-2'nin reseptörlerine bağlanmalarını kontrol eden, IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) IGF-1 ve IGF-2'ye, IGF-1 reseptöründen daha yüksek afinite ile bağlanabilen proteinlerdir. IGFBP'lerin temel fonksiyonları IGF transportudur. IGFBP-3 plazmada en çok bulunan formudur ve satüre halde bulunmaktadır. IGF-1'in %75'ini IGFBP-3 bağlamaktadır. IGFBP-3 düzeyi GH tarafından artırılmaktadır. IGFBP-3 plazmada asit labil subunit (ALS) denen bir başka proteine de bağlanmakta ve böylece IGFBP-3'ün yarı ömrünü 16 kata kadar uzayabilmektedir. Böylelikle IGF-1 stabilizasyonu sağlanmaktadır. IGFBP-2 ise miktar olarak ikinci sırada yer almaktadır ve IGF-1'e afinitesi IGFBP-3'den az, yarı ömrü IGFBP-3'e göre kısadır (90 dakika-16 saat) Buna rağmen IGFBP-2'nin serbest IGF-1 üzerinde hızlı düzenleyici etkisi vardır. IGFBP-2 konsantrasyonu GH ve insülin tarafından kontrol edilmektedir. Beslenme kısıtlaması durumunda IGFBP-2'de artış ve dolayısıyla serbest IGF-1'de azalma görülmektedir. IGFBP-1 ise çok az miktarda bulunmasına rağmen satüre olmamış formda bulunması nedeniyle serum IGF-1 seviyesinde önemli değişikliklere yol açabilmektedir (24 saat içinde 4 kata kadar dalgalanmalara yol açabilir). IGFBP-1'in düzeyi GH tarafından regüle edilmektedir. Açlıkta seviyesi 5-6 kat artabilir. IGFBP-1 artışı insülin salınımını inhibe etmektedir. İnsülin direnci durumlarında artan IGFBP-1 seviyesi, insülin duyarlılığı konusunda değerli bir belirteç olarak kullanılabilir [87].

IGFBP'lerin ve asit labil subunit'in (ALS) plazma konsantrasyonları GH tarafından artırılmaktadır. Testosteron, östrojen, tiroksin gibi diğer hormonlar da IGFBP-3 sentezini artırabilmektedir. Gebelikte serumda artan bir proteaz hızla IGFBP-3'ü non-IGF bağlayıcı fragmanlara dönüştürebilmektedir. Plazma IGF-1'in % 75'inin kaynağı karaciğerdir ve sentezinin temel regülatörü GH'dir. Plazma IGF-1 seviyesi doğumla birlikte 20-60 ng/mL gibi çok düşük konsantrasyonlardan 7 kat artış göstermekte ve pubertede en yüksek düzeylerine ulaşmaktadır. İkinci dekada hızla düşmekte ve 20 yaşında pubertedeki pik değerinin % 40-50'sine ulaşmaktadır. 60 yaşına kadar ise yavaş yavaş azalarak 20'li yaşlardaki düzeyin % 50'sine inmektedir. IGF-1 genindeki polimorfizmler normal popülasyonlardaki IGF-1 konsantrasyonunun

çeşitliliğini açıklamaktadır. Akromegali hastalarındaki IGF-1 düzeyi yaşa göre düzeltilmiş normal değerlere göre ortalama 7 kat fazladır [88] .

IGF-1 regülasyonunun iki majör mekanizması vardır. Bunlar karaciğerde GH etkisi ile sentez ve sekresyonu ve kemik gibi periferel dokularda çevre hücrelerin otokrin ve parakrin etkisi sonucu olan sekresyonudur. Klasik endokrinoloji bilgilerimize göre karaciğer kaynaklı IGF-1, GH'nin etkilerinin tamamından olmasa da büyük çoğunluğundan sorumludur. Lokal olarak üretilen IGF-1'in başlıca biyolojik etkileri hücre proliferasyonunu arttırmak ve apoptozisi inhibe etmektir [81]. Ayrıca, belki de hipofiz cerrahisinin bir neticesi olarak ciddi GH eksikliği olan hastalarda, genellikle düşük veya normal aralığın alt ucunda IGF-1 seviyeleri ölçülmektedir. Böylece GH'nin tek efektör kabul edilmesinin aksine serum IGF-1 değerleri akromegali için daha hassas bir belirteç olarak kabul edilebilir. Dolaşımdaki IGF-1, aralıklı olarak GH salgılanmasında negatif feed-back görevi yaparak GH salgılanmasını baskılamaktadır [85].

IGF-1 düzeyini etkileyen önemli bir parametre de beslenme durumudur. Normal IGF-1 düzeyi için günlük alınması gereken minimum kaloringin 20 kcal/kg ve alınması gereken minimum protein miktarının 0,6 g/kg olduğu hesaplanmıştır. 7 günlük açlık, plazma IGF-1 düzeyinde %50 düşmeye yol açmaktadır. Malnutrisyon, karaciğer yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda da plazma IGF-1 düzeyleri düşmektedir. Hipotiroidizm durumunda plazma IGF-1 düzeyi düşmekte ancak T4 hormonu replasmanı ile tekrar normale dönmektedir. Östrojenin ise IGF-1 üzerindeki etkisi minimaldir. Kemik dokuda PTH ve GH, IGF-1 genindeki transkripsiyonu regüle ederek osteoblast ve kondrositlerdeki büyümeyi düzenlemektedir. Eritropoietin, eritrosit hücre prekürsörlerindeki IGF-1 sentezini regüle etmektedir. Overde FSH tarafından IGF-1 sentezi regüle edilmektedir. İskelet kası, kalp kası, böbreklerde IGF-1 için önemli lokal kaynaklardır.

IGF-1'in etkileri, kan glukoz düzeyinde düşme, glomerüler filtrasyon hızında %25 artış, tüm vücutta protein sentezinde artış, proteolizde azalma, glukokortikoidlerin protein sentezi üzerindeki katabolik etkisinin tersine çevrilmesi ve kemikler üzerinde anabolik etkidir [89] . Tip 2 diyabetli hastalara IGF-1 uygulaması

ile insülin duyarlılığında 3-4 kat artış geliştiği gözlenmiştir . GH duyarsızlığı ya da GH reseptör mutasyonu olan hastalarda ise IGF-1 tedavisi etkili olabilmektedir [85].

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) 23, serum fosfat ve 1,25-dihidroksivitamin D düzeylerini düzenleyen bir hormondur. Hiperfosfatemi bazen akromegali olan hastalarda görülürken, bu anormal fosfat metabolizmasının ayrıntılı mekanizması açıklığa kavuşturulmamaktadır. Ameliyat öncesinde ve sonrasında 18 akromegali hastasında FGF23 düzeylerini ölçülmüştür. Serum GH, IGF-I ve fosfat düzeyleri ameliyat sonrası belirgin olarak azalmıştır. Buna ek olarak, FGF23'te ameliyattan sonra azalmıştır. Bu sonuçlar, akromegalili hastalarda FGF23'ün yetersiz etkisinin bozulmuş fosfat metabolizmasına neden olmadığını göstermektedir [90].

2.4.3. Prolaktin (PRL)

PRL, hipofiz ön lobunun asidofil hücreleri tarafından salgılanır. PRL ve PRL reseptörleri kadınlarda ve erkeklerde bulunmaktadır. Plazma PRL düzeyi gebelik ve emzirme dönemleri dışında 10 – 30 ng/ml'dir. Pulsatil salınır, sabah erken saatlerde pik yapmaktadır. PRL reseptörleri; meme, hipofiz bezi, karaciğer, böbrekler, prostat, overler, testisler, kemik hücreleri, pankreatik adacık hücreleri gibi vücudun pek çok hücresinde bulunmaktadır. PRL salınımını tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), vazoaaktif intestinal peptid (VIP), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), hipotalamik PRL salgılatıcı peptid (PrRP) artırırken, transforming büyüme faktörü-beta (TGF- β) , endotelin-1 ve hipotalamus kaynaklı kalsitonini baskılamaktadır [91].

2.4.4. Akromegali Teşhisi

Akromegalinin biyokimyasal tanısı sürekli olarak serumda GH ve IGF-1 seviyelerinin yüksek ölçümünü gerektirmektedir. GH ve IGF-1 serum seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu pek çok durumda biyokimyasal tanı basittir. Ancak vakaların küçük bir kısmında, özellikle hafif aktif hastalığı olanlarda değerlendirme zor olabilmektedir. Tanıda altın standart GH ölçümünün OGTT altında yapılandır ve IGF-1'in kuşku veya yüksek ölçümlerinde tanıyı doğrulamak için kullanılmalıdır

[92]. Tablo 2.1'deki belirtilerin incelenmesi vakaların %35'inde pozitif tanıyı vermektedir. Akromegali hastaları kliniğe sıklıkla baş ağrısı, aşırı terleme, yüzde kabalaşma, ekstremitelerde büyüme yakınmaları ile başvurmakta ve birçok hastanın tanısı hastalar için sürpriz olmaktadır [93]. Klinik bulguları hipofiz bezi komşuluğundaki tümörün direkt etkisiyle ve GH / IGF-1 artışına bağlı olarak gelişmektedir. GH ve IGF-1 yüksekliğinin derecesi, tümör büyüklüğü, tümör invazyonunun derecesi ve tanı öncesi belirtilerin toplam süresi belirti ve bulguların varlığı ve şiddeti ile doğru orantılıdır. Hastalık sürecinde çok sayıda sistemin etkilenmesinin önemli bir nedeni vücutta GH ve IGF-1 reseptörlerinin geniş dağılımı nedeniyledir [94]. Tanının son basamağında anterior hipofiz yerleşimli tümörün tespit edilmesi bulunmaktadır. Yüksek çözünürlüklü kontrastlı hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), 2 mm ve üzeri büyüklüğe sahip adenomların tespitine olanak tanımaktadır ve lezyonun lokal yayılımının değerlendirilebilmesi için en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir [95].

Tablo 2.1. Akromegalinin belirtileri

Etkilenen sistem/organ	Belirti
Somatik değişiklikler (%96-98)	Prognatizm
	Frontal kabarıklık
	Akrall genişleme
	Artralji, osteoartrit (%24)
	İşitme kaybı
Kardiyovasküler	Miyopati
	Düşük kemik kalitesi, vertebral kırıklar
	Arterial hipertansiyon (%40)
	Kardiyomiyopati
	Ventriküler hipertropi
Metabolik	Aritmi
	Konjestif kalp yetmezliği
	Diyabetes mellitus
Sindirim sistemi	Glikoz intoleransı
	Kolon polipleri
	Dental değişiklikler (diastemalar, maloklüzyon)
Solunum sistemi	Uyku apnesi
	Üst solunum yolu darlığı
	Makroglossi
Viseromegali	Guatr
	Makroglossi
	Kardiyomegali
	Hepatomegali
	Splenomegali
Nörolojik	Karpal tünel sendromu
	Serebral anevrizmalar
	Baş ağrısı (%55)
Genel	Düşük yaşam kalitesi
Yerel tümör etkileri	Görsel (görme alanı defektleri, kranial sinirler felci)

2.4.5. Akromegali Tedavisi

Akromegalinin tedavisi komplikedir ama temel olarak aşırı hormon düzeyini düşürmeyi, hastalık komplikasyonlarını azaltmayı ve semptomları kontrol etmeyi amaçlamaktadır. Cerrahi tedavi akromegali hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. Fakat anestezi için yüksek risk taşıyan, kontrolsüz diyabet, ciddi hipertansiyon ve solunum yolu problemleri, kardiyomiyopati gibi hastalıkları olan kişilerde medikal tedavi ilk tedavi olarak tercih edilmelidir. Bu hastalarda medikal tedavi ile klinik bulgulara klinik düzelme sağlandıktan sonra hastalar cerrahi açıdan tekrar değerlendirilmelidir. Mikroadenomu olan hastalarda cerrahi başarı oranı %70-80'e kadar çıkmaktadır. Makroadenom varlığında ise bu oran %50'lere inmektedir. Başarılı cerrahi sonrası ilk saatte serum GH düzeyi hızla kontrol altına alınmaktadır. Ancak operasyondan sonraki üçüncü ay kontrolü, kür açısından değerlendirmenin yapılacağı en uygun zamandır. GH düzeyinin 2,5 µg/L'nin altına düşmesi, OGTT sırasında en düşük GH düzeyinin 1 µg/L'den düşük olması ve IGF-1 düzeyinin normal olması kür kriterleri olarak kabul edilmiştir (44). Cerrahi sonrası IGF-1 ve GH değerleri normal olan ancak OGTT'de GH düzeyleri 1 µg/L'nin altında olmayan hastaların tamamen iyileşmediği ancak hastalığının kontrol altına alındığı kabul edilmektedir. Akromegalinin medikal tedavisinde somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid), dopamin agonistleri, GH reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Bazı hastalarda primer tedavi olarak başlanabileceği gibi medikal tedavi genelde cerrahi sonrası dönemde kullanılmaktadır. Radyoterapi (RT) ise cerrahi tedavi sonrası hala devam eden GH hipersekresyonu olan hastalarda, hastalığın kontrolü amacıyla medikal tedaviye ilave olarak uygulanmaktadır. Artık günümüzde konvansiyonel cerrahi yöntemlerden çok gamma-knife radyocerrahi (GKR) ve cyber-knife radyocerrahi (CKR) gibi yeni cerrahi yöntemler ön plana çıkmaktadır [94].

Akromegali hastalarının büyük çoğunluğu için ilk tedavi seçeneği olan cerrahi rezeksiyonun transsfenoidal ve transkranyal olmak üzere iki farklı uygulaması mevcuttur. Ameliyat sonrası komplikasyonlar daha az olduğu için %90'dan fazla hastada transsfenoidal yöntem tercih edilmektedir. Özellikle orta ve posterior fossaya doğru genişleyen büyük tümörlerde kraniyotomi uygulanmaktadır. Deneyimli bir cerrah tarafından gerçekleştirilen bir kraniyotomi ile mikroadenomlarda %66-90

arasında remisyon elde edilirken makroadenomlarda bu oran %40-50 arasındadır. Karotid sinüs invazyonu ve ekstrasellar uzanım var ise bu oran çok daha fazla düşmektedir. Rezidüel tümör varlığı cerrahi operasyondan 3 ay sonra hipofiz MRG ile değerlendirilmektedir. Cerrahi rezeksiyondan 3 ay sonra OGTT ile bakılan GH seviyeleri ve IGF-1 düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek ise hastalığın biyokimyasal olarak aktif olduğu sonucuna varılmaktadır. Bu durumda reoperasyon, destek ilaç tedavisi veya RT seçeneklerinden birisi planlanmaktadır [96]. Akromegali hastalığında ilk tedavi seçeneği cerrahidir fakat mikroadenomu olan hastaların %20'sinde, makroadenomu olan hastaların %40-60'ında cerrahi ile kür sağlanamaz ve destek ilaç tedavisi kaçınılmazdır [97]. Günümüzde akromegali tedavisinde üç sınıf ilaç tercih edilmektedir. Bunlar dopamin agonistleri (bromokriptin, kabergolin), somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid) ve somatostatin reseptör antagonisti (pegvisomant)'dir [98].

Günümüz akromegali tedavisinde, ameliyat sonrası dönemde ilaçsız veya ilaç tedavisine rağmen hastalığı aktif olan hastalara RT önerilmektedir. Yayınlanmış çalışmaların çoğunda konvansiyonel RT'den 10-15 yıl sonra vakaların %85-95'inde tümör büyüme kontrolü ve %80'inde GH seviyelerinin 5 ng/ml'nin altında kalması sağlanmaktadır. Etkinliğine rağmen gerekliliği ve RT'nin muhtemel toksisitesi konusunda endişeler bulunmaktadır ve kullanımı tartışma konusu olmaya devam etmektedir. CKR, hareketli robotik kol vasıtası ile ışınların hassas ve doğrusal bir şekilde tümör bölgesine uygulandığı nispeten yeni bir RT şeklidir ve GKR'den farklı olarak lokal anestezi altında metal çerçeve ile kafanın sabitlenmemesi bu yöntemin temel avantajıdır [99]. GKR ise tek tümör odaklı RT olanağı sunar [80].

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya 30 akromegali, 30 kronik periodontitis ile 20 periodontal ve sistemik açıdan sağlıklı birey dahil edilmiştir. Yaş açısından tüm hastaların benzer aralıkta (35-60) olmalarına özen gösterilmiştir. Grupların cinsiyet açısından eşit dağılmasına dikkat edilmiştir. Akromegali takibi yapılan ve yeni başvurmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı yaş aralığına sahip, kliniğimizde periodontitis tanısı konan 30 birey periodontitis grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar sistemik açıdan değerlendirilerek kemiği etkileyebilecek sistemik problemleri olan, radyoterapi görmüş ve sigara kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu için ise 35-60 yaş arasında, sistemik olarak sağlıklı, sigara kullanmayan, periodontal açıdan sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Çalışmaya dahil olmayı kabul edenler.
- Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji bölümünde takipte olan akromegali tanısı almış olanlar (akromegali grubu için)
- -35-60 yaş arasında, yediden fazla dişinde %30'dan fazla kemik rezorbsiyonu bulunan bireyler (Periodontitis grubu için)
- 35-60 yaş arası periodontal ve sistemik açıdan sağlıklı bireyler (Sağlık grubu için)

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyenler
- Sigara ve alkol kullanan bireyler (10 yıldır hiç sigara kullanmayan, alkol tüketmeyen)
- Radyoterapi görmüş bireyler

- Diş ve dişeti üzerine bilinen yan etkisi olan ilaç kullananlar
- Sistemik problemi olan bireyler
- Gebe olanlar ve laktasyonu devam eden kadınlar
- Son 6 ay içerisinde dişeti tedavisi görmüş olan kişiler

3.2. Sosyodemografik Veriler ve Tıbbi Hikaye

Çalışmaya dahil edilen akromegali hastalarının Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi'nde yaş, cinsiyet ve öğrenim durumu bilgilerini içeren sosyodemografik verilerin yanı sıra fizik muayene ve rutin tetkikleri yapılarak verileri kaydedilip değerlendirilmiştir. Bu hastalara ait kayıtlardan ne zaman tanı konulduğu, cerrahi geçirip geçirmediikleri, hastalıklarının aktif ya da inaktif dönemde olup olmadığı, hipogonadizm varlığı ve somatostatin kullanıp kullanmadıkları bilgileri elde edilmiştir.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve İncelenen Serum Parametreleri

Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji Bölümünde hastaların venöz damarlarından periferik kan örnekleri alınarak ilgili değerlendirmeler Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Kanda ACTH, BALP, bazofil, eozinofil, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW, lökosit, lenfosit, monosit, nötrofil, lenfosit (%), monosit (%), nötrofil (%), eozinofil (%), bazofil (%), trombosit, PCT, MPV, PDW, PTH, kortizol, testosteron, GH, T4, TSH, T3, Hba1c, glikoz, 25-OH Vit D, FSH, LH, PRL, estradiol, ALT, ALP, albümin, BUN, kreatinin, GFR, kolesterol, K/HDL, HDL, LDL, trigliserid, VLDL, fosfor, kalsiyum, magnezyum düzeyleri belirlenmiştir.

3.4. Dental Hikaye ve Ağız İçi Muayene

Çalışmada yer alan tüm bireylerden Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda dental hikayeleri alınarak ve ağız içi klinik

muayeneleri yapılmıştır. Bu muayenelerinde makroglossi varlığı/yokluğu, diş eksikliği, ağız içi sabit ya da hareketli restorasyon varlığı değerlendirilmiştir.

3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Klinik parametrelerin kaydedilmesinden önce, iltihabi durum ve doku yıkımı ile ilişkili belirteçlerin düzeyinin tayin edilmesi amacıyla gönüllülerin DOS örnekleri alınmıştır. DOS örnekleri kronik periodontitisi bulunan hastalarda en derin cep bölgesinden alınmıştır. Periodontal açıdan sağlıklı kontrol bireylerinde ise üst keser dişlerden elde edilmiştir. DOS alınırken standardize kağıt şeritler (Oraflow, Periopaper®) diş ile dişeti arasından dişeti oluğu bölgesine yerleştirilip 30 saniye süreyle beklenmiştir. Yerleştirme sırasında oluk tabanına hafif temas hissedilince kağıt şeritin ilerlemesi durdurulmuştur. Bekleme süresinin ardından kağıt şerit Periotron 8000® isimli cihazın hacim tespit bölümüne yerleştirilmiş ve cihazın ölçüm yapması beklenmiştir. Ölçüm sonucunda ortaya çıkan değer cihazın bağlı bulunduğu bilgisayara kaydedilmiştir. Sonrasında kağıt şerit cihazdan alınarak Eppendorf tüplere toplanmış ve -20°C’de saklanmıştır. Sirkadyen ritm düşünülerek DOS akış hızının en yoğun olduğu sabah saatlerinde ölçüm yapılmıştır. DOS’ta eliza testleri ile BALP, HGH, ICTP, IGF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, PRL, PTH, RANKL ve Vitamin D miktarları tespit edilmiştir.

3.6. Klinik Periodontal Değerlendirme

Muayenenin son bölümünü periodontal değerlendirme oluşturmuştur. Hastaların periodontal durumlarının belirlenmesi amacıyla her bir diş için plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği, klinik ataçman kaybı ve sondlamada kanama varlığı standart periodontal sond (Michigan O Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak kaydedilmiştir.

3.6.1. Plak İndeksi

Plak indeksi (PI) Loe ve Silness’in indeksine göre skorlanmıştır [100]. Bu indekste sondlama işlemiyle tüm dişlerin veya seçilen dişlerin mezial, distal, vestibül

ve lingual diş yüzeyinde ve dişetiyle ilişkide olan dental plak kalınlığı değerlendirilmiştir.

Plak indeksi değerleri

0 Dişetine komşu bölgede plak yok

1 Dişeti kenarında film şeklinde plak var

2 Dişeti cebinde ve dişeti kenarında gözle görülür derecede plak var

3 Dişeti cebinde ve dişeti kenarında fazla miktarda plak var

Ölçümü takiben diş yüzeyinde yapılan ölçümler toplanıp matematiksel ortalaması alınarak bireyin plak indeksi değeri elde edilmiştir.

3.6.2. Gingival İndeks

Gingival indeks (GI) belirlenmesi için 1963'te Loe ve Silness tarafından geliştirilen değerlendirme yöntemi kullanılmıştır [101]. Bu sistemde inflamasyonun ana bulguları değerlendirilmiştir.

Gingival indeks değerleri

0 Sağlıklı dişeti, inflamasyon bulgusu yok.

1 Dişetinde hafif inflamasyon, renk değişikliği ve hafif ödem var, sondlamada kanama yok.

2 Dişetinde orta derecede inflamasyon, kızamıklık ve ödem var sondlamada kanama var.

3 Dişetinde ileri derece inflamasyon, kızamıklık, ödem var, spontan kanama görülebilir.

Dişlerin mezial, distal, bukkal ve lingual yüzeylerinden skorlar alınmıştır. Daha sonra toplanan değerler dörde bölünüp bir birey için toplam değer hesaplanmıştır.

3.6.3. Cep Derinliği

Cep derinliği (CD) ölçümleri bütün dişlerin meziyobukkal, bukkal, distobukkal, meziyolingual, lingual, distolingual yüzeylerinden yapılmış ve milimetre cinsinden kaydedilmiştir. Dişin altı bölgesinden alınan skorların ortalaması dişin gingival cep derinliğini ($CD(\text{diş}) = \text{Skorlar}/6$), tüm dişlerin skorlarının ortalaması da kişinin CD ölçümünü belirlemiştir ($CD(\text{kişi}) = \text{Toplam } CD(\text{diş})/\text{Diş Sayısı}$)

3.6.4. Sondlamayı Takiben Kanama

Bu indekste sond cep içinde hafifçe dolaştırılmış ve kanama olup olmadığı kontrol edilmiştir. Tüm dişlerin mezial, distal, bukkal ve lingual yüzeylerinde sondlamayı takiben 10-15 saniye içerisinde kanama varlığına veya yokluğuna bakılarak değerlendirme yapılmış ve kanama varlığında pozitif değer verilmiştir [102].

3.6.5. Klinik Ataçman Kaybı

Klinik ataçman kaybı (AK) ölçümleri her bir dişin meziyobukkal, bukkal, distobukkal, meziyolingual, lingual ve distolingual olmak üzere 6 farklı bölgesinden, periodontal cebin tabanı ile mine-sement sınırına kadar olan mesafe ölçülüp milimetre cinsinden kaydedilerek belirlenmiştir. Dişin altı bölgesinden alınan skorların ortalaması dişin AK ölçümünü ($AK(\text{diş}) = \text{Skorlar}/6$), tüm dişlerin skorlarının ortalaması da kişinin ataçman kaybı ölçümünü belirlemiştir ($AK(\text{kişi}) = \text{Toplam } AK(\text{diş})/\text{Diş sayısı}$).

3.7. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Biyokimyasal Analizler İçin Hazırlanması

Tüm hastalardaki örneklemelerin tamamlanmasını takiben periodontal hastalığın şiddetinin ve yıkım derecesinin belirlenmesine yönelik olarak, DOS'da biyokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla daha önce kağıt şeritler yardımıyla elde edilip eppendorflar içerisinde -20°C 'de saklanan örnekler Biyokimya Laboratuvarına kuru buz ile transfer edilmiştir. Laboratuvara ulaştıktan sonra oda sıcaklığında çözülmesi beklenmiş ve çözülmeyi takiben ELISA testlerinin kullanım kılavuzunda önerilen şekilde hazırlanmıştır.

3.7.1. Dişeti Oluğu Sıvısında Hormon, Sitokin ve Diğer Belirteç Seviyelerinin Belirlenmesi

DOS'daki BALP, HGH, ICTP, IGF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, prolaktin, PTH, RANKL ve VİTAMİN D seviyeleri bu belirteçlere ait ayrı ELISA kitleri kullanılarak tespit edilmiştir. Bu amaçla DOS emdirildikten sonra eppendorf tüpler içerisine alınıp -20°C 'de saklanan kağıt şeritler standart solüsyonlar ile dilüe edilmiştir. Sonrasında DOS'daki belirteç miktarları, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde, ELISA kitleri (Eastbiopharm, Hangzhou, Çin) kullanılarak belirlenmiştir. ELISA reaksiyonu hazırlanırken renk gelişimi durdurulduktan sonra emilim 450 nm bir dalga boyuna ayarlanmış mikrotiter plakalı bilgisayarlı bir okuyucu kullanılarak ölçüldü. DOS sitokin seviyeleri standart eğrilerden hesaplandı ve toplam sitokin seviyeleri için pikogram / alan olarak tanımlandı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Gruplar arasında ölçülen değişken ile ilgili fark olup olmadığı test edilmek üzere IBM SPSS Statistics 22 Lisanslı paket programının Compare Means menüsündeki tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Analizlerden önce her bir değişken (ölçüm) değerinin normal dağılımdan geldiği varsayıldı (Biyolojik verinin genellikle normal dağıldığı bilinmektedir). Veriler bireylerin rastgele ve bağımsız olarak gözlemlendiği örneklemeler halinde kaydedildi. ANOVA testinin sonucuna göre

$p < 0.05$ olması durumunda gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0.05$ olması durumunda ise gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığı belirtildi. Analize eşzamanlı olarak varyansların homojenliği varsayımı aynı paket programın Test of Homogeneity of Variances menüsündeki Levene's Test for Equality of Variances istatistiği kullanılarak test edildi. Testin anlamlı çıkması, yani p değerinin 0.05'ten düşük çıkması durumu, varyansların homojenliği varsayımının sağlanmamış olduğunu göstermektedir. Bu durumda çoklu karşılaştırmalar için Tamhane's T2 istatistiği kullanıldı. p değerinin 0.05'ten yüksek çıkması durumunda ise varyansların homojenliği kabul edilebilir düzeydedir demektir. Bu durumda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Tukey's HSD Post Hoc testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için kullanılan Tamhane's ve Tukey's testlerinin sonuçlarına göre söz konusu değişken (ölçüm) ile ilgili olarak grup çiftleri arasında fark olup olmadığı incelendi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen bireylere ait yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, akromegali hikayesine ait detaylar Tablo 1’de özetlenmiştir

Tablo 4.1. Sosyodemografik bilgiler

	Akromegali N(%)	Sağlıklı N(%)	Periodontitis N(%)
Yaş	44,83 ±10,94	38,50±8,58	48,93±9,83
Cinsiyet			
Kadın	17 (%56,6)	16 (%80,0)	18 (%60,0)
Erkek	13 (%43,4)	4 (%20,0)	12 (%40,0)
Eşlik Eden Hastalıklar			
Diyabet	5 (%16,6)		
Hipertansiyon	14 (%46,6)	-	-
Uyku Apnesi	1 (%3,3)		
Osteoporoz	1 (%3,3)		
Akromegali Tanısı			
Son 5 yıl	10 (%33,3)		
5-10yıl	9 (%30,0)	-	-
10-20 yıl	9 (%30,0)		
≥20 yıl	2 (%6,6)		
Akromagali Şikayet Başlangıcı			
Son 5 yıl	5 (%16,6)		
5-10 yıl	10 (%30,0)	-	-
10-20 yıl	13 (%43,3)		
≥20 yıl	2 (%6,6)		
Cerrahi Tarihi			
Son 5 yıl	12 (%40,0)		
5-10 yıl	5 (%16,6)		
10-20 yıl	6 (%20,0)	-	-
≥20 yıl	2 (%6,6)		
Cerrahi Geçirmemiş	5 (%16,6)		
Medikal Tedavisi			
Devam eden	10 (%33,3)		
Devam etmeyen	18 (%60,0)	-	-
Cerrahi sonrası	2 (%6,6)		
Devam etmeyen			

4.2. Serum Parametreleri

Hastaların kan örneklerine ait biyokimyasal değerler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde sağlıklı grupta ACTH ve lökosit miktarları diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). ACTH ve lökosit miktarı sağlıklı grupta periodontitis grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha azdır ($p<0,05$). MPV miktarı periodontitis grubunda daha yüksek düzeyde bulunmuş, periodontitis ve sağlıklı grup arasında ki fark istatistiksel anlamlı olarak kaydedilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Serum parametreleri-1

	Periodontitis	Sağlıklı	Akromegali	Toplam
ACTH	27,71 ± 18,09 [¥]	15,53 ± 8,61 [□]	25,00± 11,14	22,97 ±14,69
BALP	0,64±0,26	0,73±0,32	0,62±0,24	0,66±0,27
Bazofil	0,64±0,26	0,73±0,32	0,62±0,24	0,66±0,27
Eozinofil	0,14±0,10	0,12±0,08	0,26±0,57	0,18±0,36
Eritrosit	4,93±0,48	4,83±0,45	4,68±0,40	4,80±0,45
Hemoglobin	13,60±2,16	13,70±1,30	13,08±2,57	13,44±2,11
Hematokrit	41,24±5,64	41,71±3,46	40,88±3,59	41,25±4,28
Lökosit	6,67±1,43 [¥]	5,75±0,97 [□]	7,34±2,16 ^{¥¥}	6,63±1,75
Lenfosit	2,00±0,63	1,98±0,45	3,50±6,30	2,55±3,89
Monosit	0,46±0,13	0,42±0,10	0,73±1,42	0,55±0,87
Nötrofil	4,02±1,14	3,18±0,77	5,95±9,02	4,48±5,62
Prokalsitonin	6,33±30,55	0,20±0,03	0,20±0,04	2,16±17,30
Platelet (MPV)	8,52±0,76 [¥]	9,11±0,81 [□]	8,68±0,92	8,76±0,86
Platelet (PDW)	16,95±0,53	16,95±0,44	16,72±0,45	16,86±0,48

[□]: Periodontitis grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

^{□□}: Periodontitis grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

[¥]: Sağlıklı gruptan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

^{¥¥}: Sağlıklı gruptan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

[¶]: Akromegali grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

^{¶¶}: Akromegali grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

TSH ve T3 akromegali hastalarında daha düşük düzeyde ölçülmüştür. TSH değeri akromegali grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$). T3 akromegali grubu değerleri T3 periodontitis ve sağlıklı grup

değerlerinden istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$ ve $p<0,01$). TSH, LH ve HDL sağlıklı grupta yüksek ölçülmüştür ($p<0,05$). GH akromegali hastalarında diğer gruba göre fazla ölçülmüştür ($p<0,05$). Periodontitis hastalarının GH miktarı sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktür ($p<0,05$). HDL için 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardır ($p<0,01$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Serum parametreleri-2

	Periodontitis	Sağlıklı	Akromegali	Toplam
PTH	59,99±18,16	51,32±13,82	60,92±30,37	57,20±20,69
Kortisol	12,71±3,34	11,83±4,68	11,11±2,17	12,04±3,64
GH	0,53±0,95 [¥]	2,50±3,09 [¤]	2,56±4,86	1,75±3,36
T4	10,94±1,07	11,03±1,16	11,80±2,93	11,26±1,94
TSH	1,84±1,07	2,06±1,04 [¶]	1,15±1,08 [¥]	1,67±1,12
T3	5,19±0,71 ^{¶¶}	5,09±0,71 [¶]	4,54±0,66 ^{¤¤¥}	4,94±0,74
HbA1c	5,45±0,35	5,28±0,53	5,63±0,57	5,45±0,50
Glukoz	102,00±6,69	91,19±23,25	102,34±17,16	98,60±17,37
VitD	19,41±6,16	16,02±6,59	19,68±10,57	18,35±7,89
FSH	23,53±33,60	45,38±63,00	18,76±19,53	29,27±43,73
LH	13,66±15,98	27,50±29,47 ^{¶¶}	7,82±6,62 ^{¥¥}	16,52±21,14
Prolaktin	9,84±4,77	10,44±5,43	17,23±26,63	12,61±16,46
Östradiol	107,69±174,61	80,75±96,61	58,94±61,56	82,80±118,63
Kolesterol	198,55±47,83	213,73±48,02	199,44±38,67	203,88±44,46
HDL	48,89±10,51 ^{¥¥}	61,21±12,93 ^{¤¤¶¶}	50,16±9,95	53,45±12,29
LDL	131,73±36,59	142,65±37,11	138,25±31,22	137,93±34,47
Trigliserid	144,84±79,42	105,21±57,75	145,75±89,66	132,18±78,84
P	3,26±0,45	3,54±0,53	3,63±0,66	3,46±0,56
Ca	9,56±0,33	9,61±0,28	9,69±0,38	9,61±0,33
Mg	2,03±0,15	2,13±0,12	2,05±0,20	2,07±0,16

[¤]: Periodontitis grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

^{¤¤}: Periodontitis grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

[¥]: Sağlıklı gruptan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

^{¥¥}: Sağlıklı gruptan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

[¶]: Akromegali grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

^{¶¶}: Akromegali grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

4.3. Dental Hikaye ve Ağız İçi Muayene

Akromegali grubunda 12 hastada makroglossi olduğu görülürken periodontitis ve sağlıklı gruplarda makroglossiye rastlanmamıştır. Ayrıca dental muayenede değerlendirilen diş eksikliği sonuçları ise akromegali grubunda diğer gruplara oranla farklı bir tablo ortaya koymamıştır. Toplam 30 adet akromegali hastasının yalnız birinde çoklu diş kaybı (20 adet) olduğu görülmüştür. Alınan hikayede bu kayıpların genelde çürük sebepli olduğu öğrenilmiştir. Diğer akromegali hastalarında ise en fazla 3 adet diş kaybı görülmüştür.

4.4. Periodontal Değerlendirme

Periodontal parametreler incelendiğinde plak indeksi, gingival indeks, ataçman kaybı ve DOS miktarının periodontitis grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Ancak akromegali ve sağlıklı gruplar birbiri ile kıyaslandığında ataçman kaybı hariç diğer parametrelerin akromegali grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Periodontal parametreler

	Periodontitis	Sağlıklı	Akromegali	Toplam
Plak indeksi	2,00±0,45 ^{YY¶¶}	0,55±0,35 ^{□¶¶¶}	1,36±0,91 ^{□YY¶}	1,40±0,85
Gingival indeks	1,61±0,52 ^{YY¶¶}	0,15±0,23 ^{□¶¶¶}	1,01±0,78 ^{□YY¶}	1,025±0,81
Ataçman kaybı	3,11±0,52 ^{YY¶¶}	1,82±0,62 ^{□□}	1,66±0,66 ^{□□}	2,24±0,90
DOS miktarı	112,58±24,88 ^{YY¶¶}	22,85±10,66 ^{□□¶¶}	56,39±26,14 ^{□□YY¶}	69,08±42,73

□: Periodontitis grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

□□: Periodontitis grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

¶: Sağlıklı gruptan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

YY: Sağlıklı gruptan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

¶¶: Akromegali grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

¶¶: Akromegali grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

4.5. DOS Parametreleri

DOS'ta ELISA yöntemi ile yapılan ölçümlerde ICTP ve IL-10 akromegali grubunda daha düşük ölçülmüştür ($p<0,05$). IL-10 miktarı istatistiksel anlamlı olarak

akromegali hastalarında diğer gruplardan çok daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). GH sağlıklı grupta daha yüksek ölçülmüştür ($p<0,05$). Periodontitiste ise her iki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). Periodontitis grubunda IL-1 ve IL-10 yüksektir ($p<0,001$). PRL miktarı da akromegali hastalarında diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bunun dışındaki DOS parametreleri gruplararası farklılığa sahip bulunmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. DOS parametreleri

	Periodontitis	Sağlıklı	Akromegali	Toplam
BALP	87,22±17,24	88,23±14,01	79,25±9,36	84,48±14,32
GH	5,03±0,94 ^{¥¥¶¶}	8,16±2,29 ^{□□}	6,95±2,19 ^{□□}	6,53±2,22
ICTP	7,00±1,20	7,33±1,56 [¶]	6,18±2,05 [¥]	6,78±1,70
IGF	4,40±4,19	4,68±3,93	4,15±3,55	4,38±3,85
IL-1β	69,53±46,53 ^{¥¥¶¶}	21,47±8,79 ^{□□}	33,59±21,80 ^{□□}	44,04±37,48
IL-4	31,62±5,62	31,48±5,40	33,39±3,34	32,25±4,85
IL-6	13,64±2,79	12,35±1,65	13,60±1,66	13,30±2,20
IL-10	5,31±1,57 ^{¶¶}	4,67±1,61 ^{¶¶}	2,92±2,17 ^{□□¥¥}	4,25±2,10
Prolaktin	220,69±42,80 ^{¶¶}	218,61±32,3 ^{¶¶}	306,14±131,68 ^{□□¥¥}	252,21±95,16
PTH	30,16±4,87	31,35±12,93	30,31±9,93	30,51±9,24
RANKL	288,96±33,41	270,72±39,99	320,60±166,33	296,26±106,59
OPG	0,29±0,04	0,29±0,07	0,29±0,03	0,29±0,05
RANKL/OPG	1,16±0,20	1,05±0,04	1,02±0,04	1,08±0,00
VitD	45,23±1,42	44,43±1,44	44,08±2,07	44,60±1,75

□: Periodontitis grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

□□: Periodontitis grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

¥: Sağlıklı gruptan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

¥¥: Sağlıklı gruptan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

¶: Akromegali grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,05$)

¶¶: Akromegali grubundan anlamlı düzeyde farklı ($p<0,001$)

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda, akromegali ile periodontal hastalık arasındaki klinik ilişkiyi değerlendirmek ve elde edilen sonuçları inflamasyon, kemik metabolizması ve kollajen metabolizması ile ilgili serum ve biyokimyasal parametreler ile desteklemeyi amaçlanmıştır. Bu hedef doğrultusunda araştırmaya 90 birey (30 akromegali, 30 periodontitis ve 30 sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı) dahil edilmiştir.. Literatür incelendiğinde akromegalinin çoğunlukla 50-60 yaşlarında ortaya çıktığı [79] ve kronik periodontitisin de 35 yaşından sonra başlayıp sıklıkla klinik olgulara daha ileri yaşlarda rastlandığı bilinmektedir[17]. Oysa bu yaşlar civarında hem sistemik hem de periodontal sağlıklı bireylerle karşılaşmak nispeten güçtür. Çalışmamıza dahil edilen popülasyona ait sosyodemografik veriler incelendiğinde sağlıklı grubun yaş ortalamasının daha düşük olduğu ve daha çok kadın bireylerden oluştuğu görülmüştür.

Çalışmamızda elde edilen verilere göre akromegali hastalarında sağlıklı hastalara göre daha fazla, periodontitis hastalarına göre daha az diş kaybına rastlanmıştır. Ayrıca ataçman kaybı için de aynı durum söz konusudur. Bu bulgular akromegali hastalarında periodontal destek kaybının çok daha az oluştuğu fikrini doğrulamaktadır. Nitekim, Akromegali hastaları üzerinde Lima “ve ark.” [1] 2007 yılında Brezilya’da yaptığı bir çalışmada akromegali hastalarının periodontal hastalığa daha az yatkın olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca Başçıl ve ark. [1] akromegali hastalarında ileri periodontitis görülme sıklığını akromegali olmayan kişilerden 10 kat daha az bulmuşlardır. Dolayısıyla bu araştırmalar çalışmamızdaki mevcut sonuçları destekler niteliktedir.

Oral hijyen ve periodontal inflamasyon ile ilişkili klinik parametreler değerlendirildiğinde periodontitis grubunda yüksek değerler görülürken akromegali grubunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek değerler ortaya koyduğu belirlenmiştir. Artmış DOS miktarı ve serum lökosit düzeyleri de sonucu desteklemektedir. IL-1 β , doğal immünite ve inflamasyonda anahtar rol oynayan, doku yıkımına ve iltihabi değişikliklere katkıda bulunan diğer medyatörlerin sekresyonunu ve sentezini indükleyen proinflamatuvar sitokindir ve osteoklast aktive edici faktörlerin ana bileşenidir [51]. Ayrıca IL-10’un aşırı ekspresyonu da eksikliği de inflamatuvar

hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur ve IL-10 periodontal dokuların sağlığının sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır [61]. Mevcut bilgiler bu sitokinlerin inflamasyon durumunda artması gerekliliğini düşündürmektedir ve çalışmamızda periodontitis grubunda diğer gruplardan daha yüksek miktarlarda ölçülmüşlerdir.

GH, metobolizma ve büyümeden sorumlu, yumuşak doku, kıkırdak ve kemik dokusunun gelişmesinde önemli rol oynayan bir hormondur[85]. Akromegali hastalarında hipofiz adenomuna bağlı olarak GH düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Ancak Melmed ve ark. çalışmasında yer alan akromegali hastalarında medikal ve/veya cerrahi tedavi ile hastalığı kontrol altına alınan bireylerde GH düzeyi normale yaklaştığı bildirilmiştir [103]. Bilgimiz dahilinde, literatür incelendiğinde periodontal hastalıktaki DOS ve serum GH seviyesini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda yukarıdaki bilgi ile uyumlu olarak sağlıklı ve akromegalili bireylerin GH seviyeleri yakın bulunmuştur. Ancak periodontitis grubunda serum GH düzeyleri diğer gruplardan oldukça düşük bulunmuştur. Başçil ve ark. tarafından artmış GH/IGF-1 oranının periodontal dokular için koruyucu bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bu konuyla ilgili olarak plazma GH/IGF-1 oranının periodik olarak ölçülmesinin, periodontal sağlığın devamı hakkında daha açık bilgi verebileceğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da dişeti oluşu sırasında GH/IGF-1 oranı periodontitis, sağlıklı ve akromegalili hastalarda incelenmiş ve akromegali hastalarında periodontitisli gruba göre önemli derecede yüksek olarak saptanmıştır, sağlıklı grupla akromegali grubu arasında önemli fark saptanmamıştır. Akromegalik hastalarda, büyüme hormonunun yükselmiş olması, periodontal dokuların sağlığı açısından avantajlı bir durum oluşturmaktadır. Bu çalışmada akromegali grubunda DOS GH/IGF-1 oranının periodontitisli gruba göre yüksek olması akromegali hastalarında periodontitisin görülme riskinin daha az olduğunu düşündürebilir , ayrıca bu hastalarda yüksek GH/IGF1 oranının etkisinden dolayı gingivitisin periodontitise dönüşme olasılığını azaltıyor olabilir.

Akromegali vakalarının 1/4'ünde asidofilik kök hücrelerin bulunması sebebiyle GH'ye ek olarak PRL de fazla salgılanmaktadır ve aynı şekilde tedavi

sonrasında kontrol altına alınabilmektedir [79]. Mevcut çalışmamızda PRL seviyeleri DOS ve serum örneklerinde akromegali grubunda diğer gruplara kıyasla yüksek bulunmuştur ayrıca bu artış DOS örnekleri için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur DOS'ta en yüksek prolaktin düzeyi akromegali grubunda gözlenmiştir. Bilgimiz dahilinde, literatür incelendiğinde periodontal hastalıktaki DOS ve serum PRL seviyesini değerlendiren bir çalışma da bulunmamaktadır. Yeni yayınlanan bir çalışma, insan periodontal ligament fibroblastları (HPDLF) ve ortodontik amaçla çekilen dişlerden elde edilen primer insan periodontal ligament (PDL) hücrelerinin PRL reseptörlerine (PRLR) ait mRNA ve proteinlerin hem kısa hem de uzun izoformlarını eksprese ettiğini göstermiştir. Sonuç olarak, hPRLR'nin insan PDL'sinde varlığı, PDL ve periodontal doku gelişiminde doğrudan PRL'nin düzenleyici rolü olduğunu kuvvetle düşündürmektedir[104].

ICTP tip 1 kollajenin yıkımı sonrası açığa çıkan ve konsantrasyonu birçok sistemik metabolik kemik hastalıklarında tanı belirteci olarak kullanılan bir yıkım ürünüdür [63]. Ayrıca periodontitis ve gingivitisli hastaların karşılaştırıldığı cross-sectional bir çalışmada DOS osteokalsin, N-terminal peptid düzeyleri ve klinik parametreler arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir [71]. Ancak akromegali hastalarında DOS içeriğinde ICTP miktarının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmamızda DOS ICTP düzeyi akromegali hastalarında diğer gruplardan daha düşük ölçülmüştür. Bu sonuç akromegali hastalarında periodontal yıkım bulgularının görülmemesiyle uyumludur.

Daha önce yapılan bir çalışmada, kronik periodontitis hastalarında kazıma ve kök düzleme işlemi öncesinde ve sonrasında ALP değerleri karşılaştırılmış, ilk ölçümlerde bütün örneklerin sonuçları yüksek bulunmuş, 7, 30 ve 60. günlerde yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlı derecede ALP değerlerinin düşmüş olduğu bildirilmiştir [105]. Periodontitis, gingivitis ve sağlıklı 3 grubun DOS'taki ALP miktarlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise gingivitis ve sağlıklı grup arasında ALP değerleri açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak bu iki grup ile periodontitis grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu kaydedilmiştir. [106]. Bizim çalışmamızda gruplar arasında serum ve DOS ALP düzeyleri arasında fark

bulunmamıştır. Bu durum akromegali hastalarında ALP mekanizmasına dair farklı detaylar olduğunu düşündürebilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

IGF-I ve IGF-II İskelet dokusunda en bol bulunan büyüme faktörleri olup, sentezleri ve faaliyetleri GH ve PTH gibi sistemik hormonlar tarafından düzenlenir. GH kemikte IGF-I'i indükleyerek veya doğrudan etki ederek iskelet hücrelerini etkileyebilir [107, 108]. Çalışmamızda IGF-1'in akromegali hastalarında yüksek olmaması akromegali hastalarının sağlık durumlarının kontrol altında olmasıyla açıklanabilir. GH ayrıca osteoblastların farklılaşması ve kemik oluşumu için önemli kemik morfogenetik proteinlerinin sentezini uyarır[109]. Kemik yeniden yapılanması sırasında, kemik oluşumu kemik rezorpsiyonuna bağlıdır, böylece kemik oluşturan osteoblastlar rezorbe olan kemik yüzeylerini yeni sentezlenmiş matrisle doldurur. Buna ek olarak, osteoblastik sinyaller, kemik rezorpsiyonunu başlatmak için gereklidir. Kemik rezorpsiyonu ve oluşumu çok koordine aşamalar olup, osteoblastı hedef alan ajanlar osteoklast oluşumunu ve işlevini etkileyebilirler. Bu olaylar için kritik olan, reseptör aktivatörü nükleer faktör kappa B ligandı (RANK-L) ve onun tuzak alıcı reseptörü OPG'dir [73, 75]. RANK-L, osteoblastik stromal hücreler tarafından sentezlenir ve koloni uyarıcı faktör-1 varlığında, osteoklast oluşumuna neden olur. OPG, RANK-L'ı bağlar ve RANK-L reseptörü ile rekabet eder, RANK ise osteoklast öncüllerinin yüzeyinde bulunur. Sonuç olarak OPG osteoklastogenezi bozar. GH, OPG üretimini uyarır ve kemik matrisinde birikimine sebep olur [110]. Çalışmamızda, kemik metabolizmasının da etkilenmiş olabileceğini düşündüğümüz akromegalili hastalarda dişeti oluşu sıvısından RANKL, OPG düzeylerinin ve RANKL/OPG oranlarının incelenmesi uygun görülmüş ve gruplar arası bu parametreler açısından fark olmadığı saptanmıştır. Ueland ve ark. Akromegalili hastalarda yaptıkları çalışmada serum OPG düzeyini sağlıklı kontrol grubuna kıyasla farklı bulmamışlardır. Ancak, akromegali hastalarında en azından kortikal kemikteki remodasyonda OPG'nin pozitif bir kompensasyon mekanizması oluşturduğunu öne sürmüşlerdir[111]. OPG ve bağlı olduğu sistemin akromegalik hastalarda alveol kemiğinin remodasyonu yönünden daha açıklanabilir olabilmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca kontrollü ve kontrolsüz akromegali hastalarında OPG düzeyinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Araştırmamızda dişeti

oluğu sıvısı RANKL düzeyleri akromegalik hastalarda en yüksek düzeyde olup en düşük düzeyde sağlıklı grupta saptanmıştır ancak bu gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

Constantin ve ark. yaptığı çalışmada akromegali hastalarında tedavi öncesi ve sonrası RANKL/OPG oranlarının önemli bir farklılık göstermediğini bildirilmişlerdir. Araştırmacılar akromegalik hastaların tedavi sonrasında serum RANKL/OPG oranlarında düşme beklediklerini açıklarken akromegalik hastalarda kemik metabolizmasındaki RANKL/OPG oranının diğer hastalıklarda gözlediğimiz klasik paterni göstermediğini vurgulamışlardır. Bunun nedeni olarakta RANKL ve OPG sitokinlerinin sadece iskelet dokularından değil, iskelet dışı dokulardan da salgılandığını ve bu hastalarda sonuçların lokal sitokin üretimini yansıtamadığını ileri sürmüşlerdir[112].

Zhao ve ark. [113] canlı osteositler tarafından salgılanan nükleer faktör κ B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünün osteoklastogenezi teşvik ettiğini göstermiştir. Ayrıca, RANKL için çözünür bir tuzak reseptör olarak OPG, osteoklastogenezin de önemli bir düzenleyicisidir [114-116]. OPG, osteoklastogenezi bloke edebilir ve RANKL'ı bağlayarak ve RANK ile etkileşimi bloke ederek normal kemik kütlesinin muhafaza edilmesinde rol oynayabilir. Dahası, in-vitro ve in-vivo çalışmalar, inflamasyonda ortaya çıkan birçok sitokin, tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve IL-1 in osteoklast farklılaşması ve aktivasyonuna sebep olarak RANKL ve/veya OPG üretimini regüle edebileceğini göstermiştir [117-119].

GH ayrıca dolaylı olarak PTH sekresyonunu ve sirkadyen düzeylerini düzenleyerek kemik metabolizmasını etkiler [120]. Etki kısmen serum fosfat düzeylerindeki değişikliklerden kaynaklanır [121]. GH, PTH ve D vitamini aktivitesinden bağımsız bir etki göstererek fosfat için böbrek eşliğini artırarak fosfat tutulmasını sağlar [122]. Buna ek olarak, GH ve IGF-I, aktif 1,25 dihidroksi vitamin D3 üretimini artırma yoluyla renal 1-hidroksilazı aktive ederek ve 24-hidroksilazı inhibe ederek aktivitelerini düzenler [123]. Bu mekanizmalar hücre dışı kalsiyum fosfat ürünü artışına ve muhtemelen kemik mineralizasyonun düzenlenmesinde artışa katkıda bulunabilir [124]. Araştırmacılar IGF-I'in muhtemelen PDL fibroblastlarının

yüksek afiniteli hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak, morfolojide ve büyüme modelinde değişiklik yapmadan DNA sentezini geliştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir [125]. In vitro ve in vivo deneylerin sonuçları, Vitamin D'nin yara iyileşmesini bozarak ve kemik rezorpsiyonunu indükleyerek, periodontitisin patogeneğinde merkezi rol oynayan pro-inflamatuar sitokinler olan IL-1 β ve TNF- α 'nın monosit üretimini inhibe ettiğini göstermiştir [126, 127]. Bir çalışmadan elde edilen sonuçlar, aralıklı hPTH 1-34 uygulamasının sıçanlarda periodontal iyileşmeyi hızlandırabileceğini ortaya koymaktadır [128]. Bir diğer çalışmada, periodontitisin vaka-kontrol verilerinde veya müdahale verilerinin başlangıcında serum PTH seviyeleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir [129]. Periodontal hastalığı bulunan bireylerde serum D vitamini seviyesinin daha yüksek olduğu ve buna bağlı olarak daha az klinik ataçman kaybı olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır [130]. Bir çalışmada postmenopozal kadınlarda serum D vitamini düzeyi ile dişeti kanaması ve periodontitis sıklığı arasında ters korelasyon gösterilmiştir [131]. Bununla birlikte, bir başka çalışmada da diş kliniğinde rutin periodontal işlemler sırasında vitamin D takviyesi (1 yıl için 400 IU / gün) alan 23 hastanın periodontal dokularının durumunda önemli düzeyde bir iyileşme kaydedilmemiştir [132]. Araştırmamızda serum ve DOS D vitamini seviyeleri gruplar arasında benzer bulunmuştur. Bu bilgiler periodontitis durumunda vitamin D seviyesinin sağlıklı kontrol grubundan düşük olabileceği veya araştırmamızda olduğu gibi benzer olabileceği beklentisini getirebilir. Ancak Jowita ve ark. [133] aktif dönemdeki akromegali hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre Vitamin D defekti olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki serum ve DOS Vitamin D seviyelerinin gruplar arasında benzer bulunması çalışmamıza dahil olan akromegali hastalarının kontrol altında olması ile açıklanabilir.

Akromegalili hastalarda immune sistemi inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Coloa ve ark. T hücre sistemini inceledikleri bir çalışmada aktif dönemdeki akromegali hastalarında B hücre aktivitelerini azalmış bulurken, T hücre aktivitelerini artmış olarak belirtmişlerdir. Bu değişiklikleri GH/IGF-1 oranının ciddi düzeyde artmış olmasına bağlamışlar ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir[134]. Başka bir çalışmada da mitojen ile uyarılmış B hücrelerinin plazma hücrelerine diferansiyasyonunda mitojen dozuna bağımlı olarak %60 oranında

azalma olduğunu bildirmişlerdir[135]. Akromegali hastalarında B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşme potansiyelinin azalmış olması, periodontal hastalığın yerleşmesi ve ilerlemesi sırasında yıkıcı antikor sentezinin azalmasına neden olarak, lezyonun gingivitten periodontitise dönüşme olasılığını zayıflatmaktadır.

Akromegali hastalarında nonspesifik immunité ile ilgili parametreler de araştırılmış olup, Fornari ve ark. bu hastalarında nötrofil kemotaksisi ve random migrasyonu incelemişler ve sağlıklı kontrole göre önemli derecede azalmış olarak bulmuşlardır ve bu değişikliğin GH'nun indirekt etkisi ile oluşan bir bulgu olduğunu ileri sürmüşlerdir[136]. Kemotaksis bozukluğuna rağmen hastalarda periodontitis görülme olasılığının zayıf olması, akromegalinin klasik tedavi prensibiyle GH seviyelerinin düşürülmesi ve nötrofil kemotaksisinin düzelmesi ile açıklanabilir.

Periodontal hastalık kompleks immuno-inflamatuvar karaktere sahip bir hastalıktır ve hastalık süreci birçok mediyatör, sitokin ve metabolit tarafından düzenlenmektedir. Benzer şekilde akromegalide özellikle hormonlar tarafından regüle edilen kompleks bir aktivite sürecine sahiptir. Bu perspektiften bakıldığında her ne kadar periodontal hastalıkla ilgili bazı mekanizmaların aydınlatıldığı görölse de periodontitis/akromegali durumlarının birbirleriyle etkileşimleri açısından daha çok incelenmeye gereksinim vardır. Bu incelemelerde değerlendirilen belirteçler kendi başlarına anlam taşısa da birbirleriyle olan etkileşimlerin ortaya çıkarılması bu iki hastalık arasındaki etkileşimi daha iyi anlamamızı sağlayabilir. Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde önemli olan pro-inflamatuvar sitokinlerin DOS'ta akromegali hastalarında nasıl bir patern gösterdiğine dair herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle araştırmamızda hem periodontitis hem de akromegalili hasta gruplarında periodontitis patogenezinde pro-inflamatuvar yanıtı oluşturan IL-1 β , IL-6 düzeylerine bakılması planlanmıştır. Yine aynı şekilde periodontal hastalıkta gözlenen inflamatuvar yanıtın regülasyonunda önemli olan IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin düzeyleri de incelenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarında periodontitiste kemik kaybından sorumlu olan IL-1 β sağlıklı ve akromegalili hastalardan istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulunmuştur. Buna ilaveten akromegalili hastalarda IL-1 β düzeyi sağlıklı gruptan yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel açıdan önemli değildir. Periodontitis grubunda IL-1 β 'nın DOS'ta yüksek

bulunması klinik parametreler ve patogenezin klasik görünümü ile uyumludur. akromegalili hastalarda sağlıklı gruba göre IL-1 β 'nın yüksek oluşu bu hasta grubunda gözlemlediğimiz gingivitis vakaları ile bağlantılı olabilir. DOS'ta IL-6 düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında fark bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarını destekler biçimde daha önce yapılan bir çalışmada araştırmacılar 40 sağlıklı 50 periodontitis hastasının DOS IL-6 seviyelerinde istatistiksel anlamlı fark bulamamışlardır [137]. Aslında ilgili çalışmalar incelendiğinde periodontitisli hastaların sağlıklılara kıyasla IL-6 düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Reis ve ark. [60] yaptıkları çalışmada DOS, IL-1 β , IL-6 değerleri 52 periodontitis hastasında tedavi öncesi ve sonrası ölçülerek kendi içerisinde ve 10 sağlıklı bireye ait değerle karşılaştırılmıştır. Bakılan tüm parametreler için tedavi edilmemiş kronik periodontitis hastalarının değerleri tedavi edildikten sonraki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında proinflatuar IL-1 β , IL-6 seviyelerinde azalma kaydedilmiştir. Sağlıklı örnekler ile tedavi edilmemiş örnekler arasında IL-6 açısından anlamlı fark bulunmuş, tedavi edilerek iyileşen bölgelerde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Hayvan çalışmalarında, IL-10 knock-out fareler kullanılarak, IL-10'un periodontitiste anti-inflatuar etki yaptığı gösterilmiştir [138]. Araştırmamızda akromegali hastalarında dişeti oluşu sıvısı IL-10 düzeyi periodontitis ve sağlıklı gruba kıyasla önemli derecede düşük olarak saptanırken IL-4 açısından gruplar arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Periodontitisli grupta IL-10 düzeyinin akromegalili gruba göre yüksek olması bu grupta dişeti oluşu sıvısındaki IL-1 β 'nın akromegali grubuna göre önemli derecede yüksek olmasıyla açıklanabilir. Periodontitisli grupta IL-10 düzeyindeki bu artış yüksek IL-1 β 'ya karşı korunma prosesi olarak ortaya çıkmış olabilir. Akromegali grubunda böyle bir prosesi gerektirecek yüksek IL-1 β düzeyi saptanmamıştır.

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, akromegali hastalarının birçoğunun kontrol altında olması ve ilaç tedavileri nedeni ile belirteçler arası sebep sonuç ilişkilerinin incelenememesi ve hastalıkta oluşan mekanizmaların diğer etkenlerden bağımsız olarak değerlendirilememesi, nadir görülen bir hastalık olması sebebi ile

birey sayısının arttırılamaması araştırmamızın limitasyonları olarak değerlendirilebilir.

Literatür bilgileri ve çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde akromegali hastalarında periodontitis görülme sıklığının akromegali olmayanlara kıyasla daha az olduğu gözlenmektedir. Araştırmamızın sonuçlarına göre akromegalik hastalarda primer olarak DOS ve serumda GH/IGF-1 oranının yüksek olması periodontal dokuların korunması açısından, GH/IGF-1 oranının önemli bir faktör olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir. Buna ilaveten prolaktinin de periodontal hastalıkta modüle edici bir etken olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Akromegalideki periodontal sağlığı koruyan mekanizmaların daha iyi analiz edilebilmesi için hayvan deneyleri ile birlikte geniş akromegalik popülasyonlarda yukarıda sözünü ettiğimiz koruyucu mekanizmaların değerlendirildiği çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- DOS ve serum GH düzeyleri periodontitisli hastalarda sağlıklı ve akromegali hasta gruplarına göre önemli derecede düşük bulunmuştur.
- Gruplar arasında DOS IGF-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır.
- Akromegali hasta grubunda DOS'taki PRL miktarı sağlıklı ve periodontitisli gruba göre önemli derecede yüksek bulunmuştur.
- Gruplar arasında DOS RANKL ve OPG düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır.
- Periodontitiste inflamasyon belirteçleri olan DOS IL-1 düzeyi artmış olup akromegali hastalarına özgü bir değişim olmadığı görülmüştür.
- İnflamatuvar bir sitokin olan DOS IL-6 düzeyleri her 3 grupta da benzer düzeyde gözlenmiştir.
- Anti-inflamatuvar etkiye sahip IL-4 3 grupta farklılık göstermezken yine kuvvetli bir anti-inflamatuvar yanıt oluşturan IL-10 düzeyi periodontitisli hastalarda akromegali hastalarına göre önemli derecede yüksek bulunmuştur.
- Akromegali grubunda DOS ICTP düzeyleri sağlıklı gruba kıyasla önemli derecede düşük bulunmuştur.
- Gruplar arasında DOS D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır.
- Gruplar arasında DOS ve serum PTH düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Bascil, S., H. Serinsoz, and N.B. Tutuncu, *Acromegaly is protective for periodontal tissue - advanced chronic periodontitis is rare in acromegalics*. Bratisl Lek Listy, 2014. **115**(9): p. 588-92.
2. Pollanen, M.T., J.I. Salonen, and V.J. Uitto, *Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease*. Periodontol 2000, 2003. **31**: p. 12-31.
3. Uitto, V.J., *Gingival crevice fluid--an introduction*. Periodontol 2000, 2003. **31**: p. 9-11.
4. Ebersole, J.L., *Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications*. Periodontol 2000, 2003. **31**: p. 135-66.
5. Ainamo, J. and A. Talari, *The increase with age of the width of attached gingiva*. Journal of Periodontal research, 1976. **11**(4): p. 182-188.
6. Ainamo, J. and H. Löe, *Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva*. Journal of periodontology, 1966. **37**(1): p. 5-13.
7. Orban, B. and J. Kohler, *Die physiologische Zahn-fleischtasche, Epithelansatz und Epitheltiefenwucherung*. Z Stomatol, 1924. **22**: p. 353.
8. Weski, O., *Die chronische marginales Entzündungen des Alveolar-fortsatzes mit besonderer Berücksichtigung der Alveolrpyorrhoe*. Vierteljahrschr Zahnheilk, 1922. **38**: p. 1.
9. Gargiulo, A.W., F.M. Wentz, and B. Orban, *Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans*. Journal of Periodontology, 1961. **32**(3): p. 261-267.
10. Bowers, G.M., *A study of the width of attached gingiva*. Journal of Periodontology, 1963. **34**(3): p. 201-209.
11. Ainamo, A., *Influence of age on the location of the maxillary mucogingival junction*. Journal of periodontal research, 1978. **13**(3): p. 189-193.
12. Cohen, B., *Morphological factors in the pathogenesis of periodontal disease*. Br Dent J, 1959. **107**(7): p. 31-39.
13. Gottlieb, B. and B. Orban, *Active and passive continuous eruptions of teeth*. J Dent Res, 1933. **13**: p. 214.
14. Greenstein, G. and I. Lamster, *Changing periodontal paradigms: therapeutic implications*. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 2000. **20**(4).
15. McAllister, B.S. and K. Haghighat, *Bone augmentation techniques*. Journal of periodontology, 2007. **78**(3): p. 377-396.

16. Loesche, W.J., *Microbiology of Dental Decay and Periodontal Disease*, in *Medical Microbiology*, S. Baron, Editor. 1996, University of Texas Medical Branch at Galveston The University of Texas Medical Branch at Galveston.: Galveston (TX).
17. Armitage, G.C., *Development of a classification system for periodontal diseases and conditions*. Ann Periodontol, 1999. **4**(1): p. 1-6.
18. Newman, M.G., et al., *Carranza's Clinical Periodontology: Expert Consult: Online*. 2014: Elsevier Health Sciences.
19. Cochran, D.L., *Inflammation and bone loss in periodontal disease*. J Periodontol, 2008. **79**(8 Suppl): p. 1569-76.
20. Flemmig, T.F., *Periodontitis*. Ann Periodontol, 1999. **4**(1): p. 32-8.
21. Joseph, R., et al., *Low levels of serum Vitamin D in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus: A hospital-based cross-sectional clinical study*. J Indian Soc Periodontol, 2015. **19**(5): p. 501-6.
22. Eke, P.I., et al., *Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010*. J Dent Res, 2012. **91**(10): p. 914-20.
23. Demir, U.L., et al., *The impacts of adenotonsillar hypertrophy on periodontal health in children: a prospective controlled pilot study*. Am J Otolaryngol, 2013. **34**(5): p. 501-4.
24. Genco, R.J. and W.S. Borgnakke, *Risk factors for periodontal disease*. Periodontol 2000, 2013. **62**(1): p. 59-94.
25. Offenbacher, S., et al., *Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(1): p. 29-36.
26. Joshipura, K.J., et al., *Poor oral health and coronary heart disease*. J Dent Res, 1996. **75**(9): p. 1631-6.
27. Pradeep, A.R., et al., *Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population*. J Periodontal Res, 2010. **45**(2): p. 223-8.
28. Mealey, B.L. and T.W. Oates, *Diabetes mellitus and periodontal diseases*. J Periodontol, 2006. **77**(8): p. 1289-303.
29. Preshaw, P.M., et al., *Periodontitis and diabetes: a two-way relationship*. Diabetologia, 2012. **55**(1): p. 21-31.
30. El Attar, M.M., M.Z. Zaghloup, and H.S. Elmenoufr, *Role of periodontitis in hospital-acquired pneumonia*. East Mediterr Health J, 2010. **16**(5): p. 563-9.
31. Scardina, G.A. and P. Messina, *Microvascular periodontal alterations: A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis*. Clin Hemorheol Microcirc, 2007. **37**(3): p. 229-35.
32. Taylor, G.W. and W.S. Borgnakke, *Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications*. Oral Dis, 2008. **14**(3): p. 191-203.

33. Genco, R.J., et al., *A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections*. J Periodontol, 2005. **76**(11 Suppl): p. 2075-84.
34. Kopelman, P., *Health risks associated with overweight and obesity*. Obes Rev, 2007. **8 Suppl 1**: p. 13-7.
35. Heasman, L., et al., *The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence*. J Clin Periodontol, 2006. **33**(4): p. 241-53.
36. Tezal, M., et al., *Alcohol consumption and periodontal disease. The Third National Health and Nutrition Examination Survey*. J Clin Periodontol, 2004. **31**(7): p. 484-8.
37. Martinez-Maestre, M.A., et al., *Periodontitis and osteoporosis: a systematic review*. Climacteric, 2010. **13**(6): p. 523-9.
38. Payne, J.B., et al., *The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis*. J Periodontol, 1997. **68**(1): p. 24-31.
39. Wactawski-Wende, J., *Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms*. Ann Periodontol, 2001. **6**(1): p. 197-208.
40. Nishida, M., et al., *Calcium and the risk for periodontal disease*. J Periodontol, 2000. **71**(7): p. 1057-66.
41. Von der Fehr, F.R., H. Loe, and E. Theilade, *Experimental caries in man*. Caries Res, 1970. **4**(2): p. 131-48.
42. Dentino, A., et al., *Principles of periodontology*. Periodontol 2000, 2013. **61**(1): p. 16-53.
43. *Keratinized Gingiva Determines a Homeostatic Behavior of Gingival Sulcus through Transudation of Gingival Crevice Fluid*. International Journal of Dentistry, 2011. **2011**.
44. Dale, B.A. and L.P. Fredericks, *Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease*. Curr Issues Mol Biol, 2005. **7**(2): p. 119-33.
45. Tonetti, M.S., M.A. Imboden, and N.P. Lang, *Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1*. J Periodontol, 1998. **69**(10): p. 1139-47.
46. Agrawal, S., et al., *Cutting edge: different Toll-like receptor agonists instruct dendritic cells to induce distinct Th responses via differential modulation of extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase and c-Fos*. J Immunol, 2003. **171**(10): p. 4984-9.
47. Griffiths, G.S., *Formation, collection and significance of gingival crevice fluid*. Periodontol 2000, 2003. **31**: p. 32-42.
48. Seymour, G.J. and J.J. Taylor, *Shouts and whispers: An introduction to immunoregulation in periodontal disease*. Periodontol 2000, 2004. **35**: p. 9-13.
49. Seymour, G.J. and E. Gemmell, *Cytokines in periodontal disease: where to from here?* Acta Odontol Scand, 2001. **59**(3): p. 167-73.

50. Taubman, M.A., et al., *Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease*. J Periodontol, 2005. **76**(11 Suppl): p. 2033-41.
51. Delaleu, N. and M. Bickel, *Interleukin-1 beta and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation*. Periodontol 2000, 2004. **35**: p. 42-52.
52. Suresh, S., et al., *Evaluation of anti-inflammatory effect of statins in chronic periodontitis*. Indian J Pharmacol, 2013. **45**(4): p. 391-4.
53. Oh, H., et al., *Effects of initial periodontal therapy on interleukin-1beta level in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters*. J Oral Sci, 2015. **57**(2): p. 67-71.
54. Lee, H.J., et al., *The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis*. J Clin Periodontol, 1995. **22**(11): p. 885-90.
55. Stashenko, P., et al., *Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease*. J Clin Periodontol, 1991. **18**(7): p. 548-54.
56. Lamster, I.B. and M.J. Novak, *Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease*. Crit Rev Oral Biol Med, 1992. **3**(1-2): p. 31-60.
57. Paul, W.E., *Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine*. Blood, 1991. **77**(9): p. 1859-70.
58. Bozkurt, F.Y., et al., *Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis*. J Periodontol, 2000. **71**(11): p. 1756-60.
59. Shao, M., et al., *Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis*. J Zhejiang Univ Sci B, 2009. **10**(12): p. 920-7.
60. Reis, C., et al., *Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6*. Exp Ther Med, 2014. **8**(1): p. 323-327.
61. Passoja, A., et al., *Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in chronic periodontitis*. J Clin Periodontol, 2010. **37**(10): p. 881-7.
62. Calvo, M.S., D.R. Eyre, and C.M. Gundberg, *Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover*. Endocr Rev, 1996. **17**(4): p. 333-68.
63. Mishra, D., et al., *Evaluation of Salivary Levels of Pyridinoline Cross Linked Carboxyterminal Telopeptide of Type I Collagen (ICTP) in Periodontal Health and Disease*. J Clin Diagn Res, 2015. **9**(9): p. Zc50-5.
64. Dietrich, T., et al., *Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(1): p. 108-13.
65. Habener, J.F., et al., *Biosynthesis of parathyroid hormone*. Recent Prog Horm Res, 1976. **33**: p. 249-308.

66. Brown, E.M., *Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue*. J Clin Endocrinol Metab, 1983. **56**(3): p. 572-81.
67. Whyte , M.P., *The Long and the Short of Bone Therapy*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(8): p. 860-863.
68. Nakamura, M. and J. Slots, *Salivary enzymes. Origin and relationship to periodontal disease*. J Periodontal Res, 1983. **18**(6): p. 559-69.
69. Gibert, P., et al., *Alkaline phosphatase isozyme activity in serum from patients with chronic periodontitis*. J Periodontal Res, 2003. **38**(4): p. 362-5.
70. Lian, J.B. and C.M. Gundberg, *Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications*. Clin Orthop Relat Res, 1988(226): p. 267-91.
71. Kunimatsu, K., et al., *A cross-sectional study on osteocalcin levels in gingival crevicular fluid from periodontal patients*. J Periodontol, 1993. **64**(9): p. 865-9.
72. Nakashima, K., et al., *A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity*. J Clin Periodontol, 1996. **23**(9): p. 832-8.
73. Lacey, D.L., et al., *Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation*. Cell, 1998. **93**(2): p. 165-76.
74. Wada, T., et al., *RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease*. Trends Mol Med, 2006. **12**(1): p. 17-25.
75. Simonet, W.S., et al., *Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density*. Cell, 1997. **89**(2): p. 309-19.
76. Hofbauer, L.C. and A.E. Heufelder, *Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology*. J Mol Med (Berl), 2001. **79**(5-6): p. 243-53.
77. Ntali, G. and N. Karavitaki, *Recent advances in the management of acromegaly*. F1000Res, 2015. **4**.
78. Tanaka, S., et al., *Gender differences in serum GH and IGF-I levels and the GH response to dynamic tests in patients with acromegaly*. Endocr J, 2010. **57**(6): p. 477-83.
79. Capatina, C. and J.A. Wass, *60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly*. J Endocrinol, 2015. **226**(2): p. T141-60.
80. Ben-Shlomo, A. and S. Melmed, *Acromegaly*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. **37**(1): p. 101-22, viii.
81. Giustina, A. and J.D. Veldhuis, *Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human*. Endocr Rev, 1998. **19**(6): p. 717-97.
82. Veldhuis, J.D. and C.Y. Bowers, *Human GH pulsatility: an ensemble property regulated by age and gender*. J Endocrinol Invest, 2003. **26**(9): p. 799-813.

83. van den Berg, G., et al., *An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of growth hormone (GH) secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(7): p. 2460-7.
84. Ho, K.Y., et al., *Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations*. J Clin Endocrinol Metab, 1987. **64**(1): p. 51-8.
85. Carroll, P.V. and P.J. Jenkins, *Acromegaly*, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).
86. Sakowski, S.A., A.D. Schuyler, and E.L. Feldman, *Insulin-like growth factor-I for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis*. Amyotroph Lateral Scler, 2009. **10**(2): p. 63-73.
87. Denley, A., et al., *Molecular interactions of the IGF system*. Cytokine and Growth Factor Reviews. **16**(4): p. 421-439.
88. Juul, A., *Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease*. Growth Horm IGF Res, 2003. **13**(4): p. 113-70.
89. Kupfer, S.R., et al., *Enhancement of the anabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor I by use of both agents simultaneously*. J Clin Invest, 1993. **91**(2): p. 391-6.
90. Ito, N., et al., *Fibroblast growth factor (FGF)23 in patients with acromegaly*. Endocr J, 2007. **54**(3): p. 481-4.
91. Freeman, M.E., et al., *Prolactin: structure, function, and regulation of secretion*. Physiol Rev, 2000. **80**(4): p. 1523-631.
92. Freda, P.U., et al., *Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(11): p. 3808-16.
93. Alexander, L., et al., *Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region*. Clin Endocrinol (Oxf), 1980. **12**(1): p. 71-9.
94. Melmed, S., *Medical progress: Acromegaly*. N Engl J Med, 2006. **355**(24): p. 2558-73.
95. Gola, M., et al., *Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: Pathophysiological and clinical aspects*. Pituitary, 2006. **9**(3): p. 221-9.
96. de los Monteros, A.L.E., et al., *The role of primary pharmacological therapy in acromegaly*. Pituitary, 2014. **17**(Suppl 1): p. 4-10.
97. Sandret, L., P. Maison, and P. Chanson, *Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(5): p. 1327-35.
98. Melmed, S., et al., *Guidelines for acromegaly management: an update*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1509-17.
99. Minniti, G., C. Scaringi, and R.M. Enrici, *Radiation techniques for acromegaly*. Radiation Oncology, 2011. **6**(1): p. 167.

100. Silness, J. and H. Loe, *PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II. CORRELATION BETWEEN ORAL HYGIENE AND PERIODONTAL CONDITON*. Acta Odontol Scand, 1964. **22**: p. 121-35.
101. Loe, H. and J. Silness, *PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY*. Acta Odontol Scand, 1963. **21**: p. 533-51.
102. Ainamo, J. and I. Bay, *Problems and proposals for recording gingivitis and plaque*. Int Dent J, 1975. **25**(4): p. 229-35.
103. Melmed, S., *Acromegaly pathogenesis and treatment*. J Clin Invest, 2009. **119**(11): p. 3189-202.
104. Surarit, R., N. Krishnamra, and D. Seriwatanachai, *Prolactin receptor and osteogenic induction of prolactin in human periodontal ligament fibroblasts*. Cell Biol Int, 2016. **40**(4): p. 419-27.
105. Kunjappu, J.J., et al., *Assessment of the alkaline phosphatase level in gingival crevicular fluid, as a biomarker to evaluate the effect of scaling and root planing on chronic periodontitis: An in vivo study*. J Oral Maxillofac Pathol, 2012. **16**(1): p. 54-7.
106. Sanikop, S., S. Patil, and P. Agrawal, *Gingival crevicular fluid alkaline phosphatase as a potential diagnostic marker of periodontal disease*. J Indian Soc Periodontol, 2012. **16**(4): p. 513-8.
107. Canalis, E., T. McCarthy, and M. Centrella, *Isolation and characterization of insulin-like growth factor I (somatomedin-C) from cultures of fetal rat calvariae*. Endocrinology, 1988. **122**(1): p. 22-7.
108. Mohan, S., et al., *Primary structure of human skeletal growth factor: homology with human insulin-like growth factor-II*. Biochim Biophys Acta, 1988. **966**(1): p. 44-55.
109. Canalis, E., A.N. Economides, and E. Gazzerro, *Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton*. Endocr Rev, 2003. **24**(2): p. 218-35.
110. Rubin, J., et al., *IGF-I regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in vitro and OPG in vivo*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(9): p. 4273-9.
111. Ueland, T., et al., *Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess--possible role in bone homeostasis*. Eur J Endocrinol, 2001. **145**(6): p. 685-90.
112. Constantin, T., et al., *Calcium and bone turnover markers in acromegaly: a prospective controlled study*. J Clin Endocrinol Metab, 2017.
113. Zhao, S., et al., *MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(11): p. 2068-79.
114. McCoy, E.M., et al., *IL-11 produced by breast cancer cells augments osteoclastogenesis by sustaining the pool of osteoclast progenitor cells*. BMC Cancer, 2013. **13**: p. 16.

115. Yasuda, H., et al., *Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(7): p. 3597-602.
116. Nakagawa, N., et al., *RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis*. Biochem Biophys Res Commun, 1998. **253**(2): p. 395-400.
117. Mochizuki, H., et al., *Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts*. Endocrinology, 1992. **131**(3): p. 1075-80.
118. Karmakar, S., J. Kay, and E.M. Gravallese, *Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention*. Rheum Dis Clin North Am, 2010. **36**(2): p. 385-404.
119. Kobayashi, K., et al., *Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction*. J Exp Med, 2000. **191**(2): p. 275-86.
120. Lancer, S.R., E.N. Bowser, and G.K. Hargis, *The effect of growth hormone on parathyroid function in rats*. Endocrinology, 1976. **98**(5): p. 1289-93.
121. Ahmad, A.M., et al., *Parathyroid hormone secretory pattern, circulating activity, and effect on bone turnover in adult growth hormone deficiency*. Bone, 2003. **32**(2): p. 170-9.
122. Gertner, J.M., et al., *Parathyroid function and vitamin D metabolism during human growth hormone replacement*. J Clin Endocrinol Metab, 1979. **49**(2): p. 185-8.
123. Wei, S., et al., *Growth hormone increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels and decreases 24,25-dihydroxyvitamin D levels in children with growth hormone deficiency*. Eur J Endocrinol, 1997. **136**(1): p. 45-51.
124. Cao, J., et al., *Expression of RANKL and OPG correlates with age-related bone loss in male C57BL/6 mice*. J Bone Miner Res, 2003. **18**(2): p. 270-7.
125. Blom, S., P. Holmstrup, and E. Dabelsteen, *The effect of insulin-like growth factor-I and human growth hormone on periodontal ligament fibroblast morphology, growth pattern, DNA synthesis, and receptor binding*. J Periodontol, 1992. **63**(12): p. 960-8.
126. Jimenez, M., et al., *Predicted vitamin D status and incidence of tooth loss and periodontitis*. Public Health Nutr, 2014. **17**(4): p. 844-52.
127. Stein, S.H., R. Livada, and D.A. Tipton, *Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium*. J Periodontal Res, 2014. **49**(5): p. 545-53.
128. Vasconcelos, D.F., et al., *Intermittent parathyroid hormone administration improves periodontal healing in rats*. J Periodontol, 2014. **85**(5): p. 721-8.
129. Antonoglou, G.N., et al., *Serum parathyroid hormone and active vitamin D in chronic periodontitis*. J Clin Periodontol, 2015.
130. Miley, D.D., et al., *Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis*. J Periodontol, 2009. **80**(9): p. 1433-9.

131. Millen, A.E., et al., *Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women*. J Periodontol, 2013. **84**(9): p. 1243-56.
132. Garcia, M.N., et al., *One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis*. J Periodontol, 2011. **82**(1): p. 25-32.
133. Halupczok-Zyla, J., A. Jawiarczyk-Przybyłowska, and M. Bolanowski, *Patients with Active Acromegaly are at High Risk of 25(OH)D Deficiency*. Front Endocrinol (Lausanne), 2015. **6**: p. 89.
134. Colao, A., et al., *Lymphocyte subset pattern in acromegaly*. J Endocrinol Invest, 2002. **25**(2): p. 125-8.
135. Fornari, M.C., et al., *Growth hormone inhibits normal B-cell differentiation and neutrophils' chemotaxis in vitro*. Int J Immunopharmacol, 1994. **16**(8): p. 667-73.
136. Fornari, M.C., et al., *Decreased chemotaxis of neutrophils in acromegaly and hyperprolactinemia*. Eur J Endocrinol, 1994. **130**(5): p. 463-8.
137. Haba, D., et al., *Evaluation of serum and gingival crevicular fluid C-reactive protein and IL-6 levels in patients with periodontitis and transient ischemic attacks*. Rom J Morphol Embryol, 2011. **52**(4): p. 1243-7.
138. Sasaki, H., et al., *The interleukin-10 knockout mouse is highly susceptible to Porphyromonas gingivalis-induced alveolar bone loss*. J Periodontal Res, 2004. **39**(6): p. 432-41.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Belgesi

 **T.C.**
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 289

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 04.03.2015 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2015/05
Proje No : GO 15/173 (Değerlendirme Tarihi: 04.03.2015)
Karar No : GO 15/173 - 08

Üniversitemiz Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Rahime Meral NOHUTÇU'nun sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. Yeşim ÖZDEMİR'in uzmanlık tezi olan, Prof.Dr. Tomris ERBAŞ, Yrd.Doç.Dr. Gencay KEÇELİ ve Dr. Nafiye HELVACI ile birlikte çalışacakları GO 15/173 kayıt numarah ve "Akromegali Hastalarında Periodontal Durumun Değerlendirilmesi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nürten Akarsu (Başkan)	<i>KATILMADI</i>	9. Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye)
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Büken (Üye)	10. Prof. Dr. R. Kükse Özgül (Üye)	
3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye)	11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)	
4. Prof. Dr. Sevdâ F. Muftoğlu (Üye)	12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)	
5. Prof. Dr. Cenk Sakmenci (Üye)	13. Prof. Dr. Leyla Dinc (Üye)	
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)	14. Prof. Dr. Halice Doğan Buzoğlu (Üye)	
7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye)	15. Av. Meltem Onurlu (Üye)	
8. Yrd. Doç. Dr. H. Hüseyin Turnagöl (Üye)		

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye Ankara
Tic. Sic. No: 275000 - Faks: 0 312 310 0530 - E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için: