

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HASHİMOTO TİROİDİTİ OLAN ÇOCUKLARDA
PERİODONTAL SAĞLIK DURUMUNUN BELİRLENMESİ VE
DİŞETİ OLUĞU SIVISI VE SALYA OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ AÇISINDAN İNCELENMESİ**

Dr. Ayşegül TEKNECİ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa Özgür PİRGON**

ISPARTA – 2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Histolojisi.....	3
2.1.1. Tiroid Hormon Sentezi	4
2.2. Hashimoto Tiroiditi (HT)	5
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Patogenez	6
2.2.2.1. Patogenezde Muhtemel Öneme Sahip Faktörler.....	7
2.2.2.1.1. Genetik Faktörler.....	7
2.2.2.1.2. Çevresel Faktörler	7
2.2.3. Klinik	8
2.2.4. Tanı.....	9
2.2.4.1. Laboratuvar	10
2.2.5. Tedavi	13
2.2.6. HT İle İlişkili Hastalıklar.....	14
2.3. Periodontal Hastalık	15
2.3.1. Tanım	15
2.3.2. Patogenez	17
2.3.3. Tedavi	20
2.3.4. Kronik Periodontitisin Sistemik Hastalıklarla İlişkisi	21
2.3.5. Kronik Periodontitis ve Hashimoto Tiroiditi Arasındaki İlişki	21
2.3.5.1. Otoimmün Model	21
2.3.5.1.1. Otoimmünitede ANA'nın Rolü	22
2.3.5.1.2. Otoimmünitede Apoptozisin Rolü.....	22
2.3.5.1.3. Otoimmünitede Süperantijenlerin Rolü	23
2.3.5.2. Endodelyal Disfonksiyon Modeli	24
2.4. Serbest Oksijen Radikalleri	25
2.4.1. Antioksidan Sistemler.....	27

2.5. Oksidatif Stres	28
2.5.1. HT ve Oksidatif Stres	29
2.5.1.1. Total Oksidatif Seviye (TOS)	30
2.5.1.2. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	30
2.5.1.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)	31
3. MATERYAL VE METOT	32
3.1. Hastalar.....	32
3.2. Antropometrik Ölçümler	34
3.3. Biyokimyasal Testler, Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması.....	34
3.3.1. Serum Metabolik Parametrelerin Çalışma Prensibi.....	35
3.4. Periodontal Değerlendirme.....	35
3.4.1. Cep Derinliğinin (CD) Belirlenmesi.....	35
3.4.2. Gingival İndeks Belirlenmesi (Gİ) (143).....	36
3.4.3. Plak İndeksi (Pİ) Belirlenmesi (143)	36
3.4.4. Sondlamada Dişeti Kanamasının Belirlenmesi (144).....	37
3.4.5. Salya Örneklerinin Elde Edilmesi	37
3.4.6. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	37
3.4.7. DOS Örneklerinin Laboratuvar Çalışmaları	38
3.4.8. TAS ve TOS Çalışma Prensibi	38
3.5. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar	39
3.6. İstatiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ.....	54
ÖZET.....	55
SUMMARY	56
KAYNAKLAR	57

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

μIU	: Mikrointernational ünite
ALT	: Alaninamino Transferaz
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ABTS	: Etil Benza Tiazolin Sulfonik Asit
ANA	: Anti nükleer antikor
ANCA	: Antinükleer sitoplazmik otoantikor
Anti-TG	: Tiroglobulin Antikor
Anti-TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikor
ATP	: Adenozin trifosfat
BAKH	: Büyük Azı Keser Hipomineralizasyonu
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
CD	: Cep Derinliği
CLIA	: Kemilüminesans İmmün Analiz
CRP	: C-reaktif protein
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4
DIT	: Diyodotirozin
dL	: Desilitre
DM	: Diyabetes mellitus
DMF	: Decay Missing Filled
DOS	: Dişeti Oluğu Sıvısı
ECLA	: Elektro Kemilüminesans İmmün Analiz
FANA	: Floresan antinükleer antikor
FasL	: Fas ligand
FSH	: Folikül stimulan hormon
GI	: Gingival İndeks

GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktor
GSH	: Redükte Glutasyon
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein)
HLA	: İnsan Lökosit Antijen (Human leukocyte antigen)
HO[•]	: Hidroksil
HOCl	: Hipoklorik asit
HT	: Hashimoto Tiroiditi
IFN-γ	: İnterferon Gamma
IL	: İnterlökin
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İTP	: İmmün trombositopenik purpura
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
LPS	: Lipopolisakkaritler
MDA	: Malondialdehit
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
MHC	: Major Histocompatibility Complex (Büyük Doku Uyumu Kompleksi)
MIT	: Monoiyodotirozin
Na⁺/I⁻	: Sodyum/Iyot
Na⁺/K⁺	: Sodyum/Potasyum
Na-LT4	: Levotiroksin sodyum
ng	: Nanogram
NO[•]	: Nitrik Oksit
ROS	: Reaktif oksijen radikalleri

OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
OPS	: Otoimmün Poliglandüler Sendrom
PBS	: Phosphate Buffered Saline
Pİ	: Plak İndeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
RAIU	: Radyo Aktif İyot Uptake
ROT	: Reaktif Oksijen Türevi
sHT	: Subklinik Hashimoto Tiroiditi
SK	: Sondlamada Kanama
SKİ	: Sondlamada Kanama İndeksi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
SS	: Standart Sapma
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin, tiroksin
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TG	: Tiroglobulin
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta
Th	: T helper
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- alfa
TNF-β	: Tümör Nekrotizan Faktör-beta
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon, Tirotropin
TPO	: Tiroid Peroksidaz
Tg	: Tiroglobulin

TOS : Total Oksidatif Seviye

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut Kitle İndeksi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. TSH normal değerleri.....	10
Tablo 2. sT4 referans değerleri.....	11
Tablo 3. sT3 referans değerleri.....	11
Tablo 4. Tavsiye edilen yaşa göre LT4 dozları	13
Tablo 5. HT ve periodontit arasındaki olası mekanizmalar.	25
Tablo 6. Serbest oksijen radikalleri	26
Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü’nün guatr evrelendirme kriterleri.....	33
Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri ve metabolik parametrelerin ortalama değerleri ve gruplar arası karşılaştırma	42
Tablo 9. Periodontal parametrelerin ortalama değerleri ve gruplar arası karşılaştırma	43
Tablo 10. Oksidatif stres parametrelerinin ortalama değerleri ve gruplar arası karşılaştırma	45
Tablo 11. Okidatif stres parametreleri ve periodontal parametrelerin arasındaki korelasyonlar	47

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Tiroid bezinin anatomisi.....	3
Resim 2. Tiroid bezinin histolojisi	4
Resim 3. Guatr örnekleri.....	9
Resim 4. Tiroid bezinin normal ultrasonografik görüntüsü.....	12
Resim 5. Hashimoto tiroiditi ultrasonografi bulgusu	12
Resim 6. Sağlıklı diş, gingivit ve ağır periodontit görünümü.....	17
Resim 7. Sağlıklı diş ve ağır periodontitli diş görünümü	20
Resim 8. Oksidatif Stres	28
Resim 9. Periodontitli hastadan dişeti oluk sıvısı alınması	38
Resim 10. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı	41
Resim 11. sT4 ve TSH düzeylerinin gruplara göre dağılımı	42
Resim 12. Salyadaki oksidatif stres parametrelerinin gruplara göre dağılımı.....	44
Resim 13. Dişeti oluğu sıvısındaki oksidatif stres parametrelerinin gruplara göre dağılımı	44
Resim 14. Dişeti oluğu sıvısındaki TOS değerinin HT, sHT ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	45
Resim 15. Salyadaki TAS değerinin HT, sHT ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	46
Resim 16. Dişeti oluğu sıvısındaki OSİ değerinin HT, sHT ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	46
Resim 17. Salyadaki OSİ değerinin HT, sHT ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	47

1. GİRİŞ

Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da bilinen Hashimoto tiroiditi (HT), ilk kez 1912 yılında otopsiden elde edilen tiroid dokularında yapılan inceleme sonucunda Haskari Hashimoto tarafından tanımlanmıştır (1). Endemik iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde çocuk ve ergenlerde hipotiroidinin en sık sebebidir (2). Hashimoto tiroiditi sıklığı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte yapılan bir çalışmada daha çok 6-18 yaş arasında bildirilmiştir. Dört yaş altında nadir olmakla birlikte süt çocukluğu döneminde de bildirilmiştir. Patogenezinde otoimmüniteyle birlikte genetik yatkınlık ve çevresel etmenler de önemlidir (3, 4). Hastalık anormal şekilde uyarılmış T lenfositlerin humoral immüniteyi tetiklemesi ve bunun sonucunda oluşan kemotaksis, otoantikorlar ve enflamatuvar kaskadın tiroid epitel hücreleri üzerinde yıkımı olarak özetlenebilir. Otoimmün süreçte tiroid antijenlerine karşı gelişen antikorlar sorumlu tutulmaktadır. En sık anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-TG), daha nadiren tiroid stimulan hormon (TSH) reseptör blokan antikorları saptanmaktadır (5). Enfeksiyonların da doku hasarı ya da moleküler benzerlik ile otoimmüniteyi başlattığı düşünülmektedir (6).

Hashimoto tiroiditi Addison hastalığı, alopesia areata veya totalis, pernisiyöz anemi (otoimmün gastrit), kronik aktif hepatit, idiopatik hipoparatiroidizm, primer bilier siroz, primer overiyen veya testiküler yetmezlik, romatoid artrit, Sjögren Sendromu, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, tip 1 diyabet ve vitiligo gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilirken Down Sendromu, Turner Sendromu gibi kromozomal hastalıklarla da ilişkilidir (7).

Son yıllarda Hashimoto tiroiditi ve periodontal hastalık ilişkisi ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmış olup periodontal hastalık ve bazı sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiler ve bunların mekanizmaları üzerindeki çalışmalar ilgi çekmektedir. Bu hastalıklarla periodontal hastalıklar arasındaki ilişkide olası mekanizmalar; periodontopatojenlerin bakteriyemi yoluyla ağız dışı bölgelere ulaşması ve periodontal hastalık nedeniyle oluşan sistemik inflamatuvar yüklenmenin sistemik inflamatuvar belirteçlerin düzeyini (CRP, IL-6 vb) yükselterek varolan hastalığı şiddetlenmesine neden olabilmesi şeklinde özetlenebilir. Hashimoto tiroiditi ve

periodontal ilişkisi hastalık otoimmün mekanizmalar (antinükleer antikorlar, apoptozis, süperantijenler) ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

Bu çalışma ile Hashimoto tiroiditi olan hastalarda periodontal sağlık durumunun belirlenmesini ve ikisi arasındaki ilişkiyi araştırmak için dişeti oluğu sıvısı ve salya oksidatif stres parametrelerini incelemeyi amaçladık.

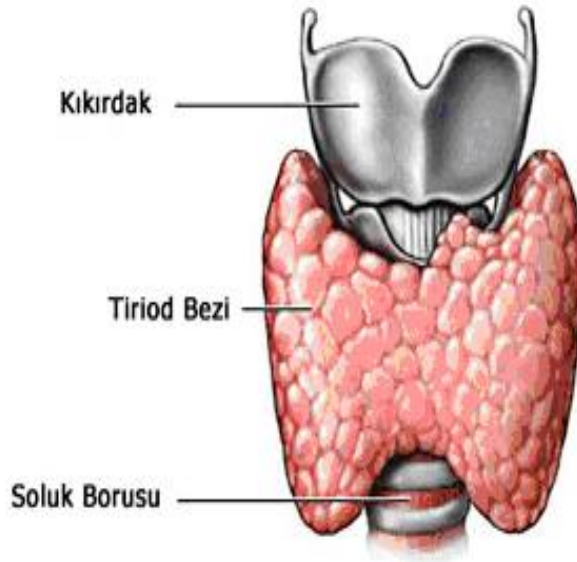


2. GENEL BİLGİLER

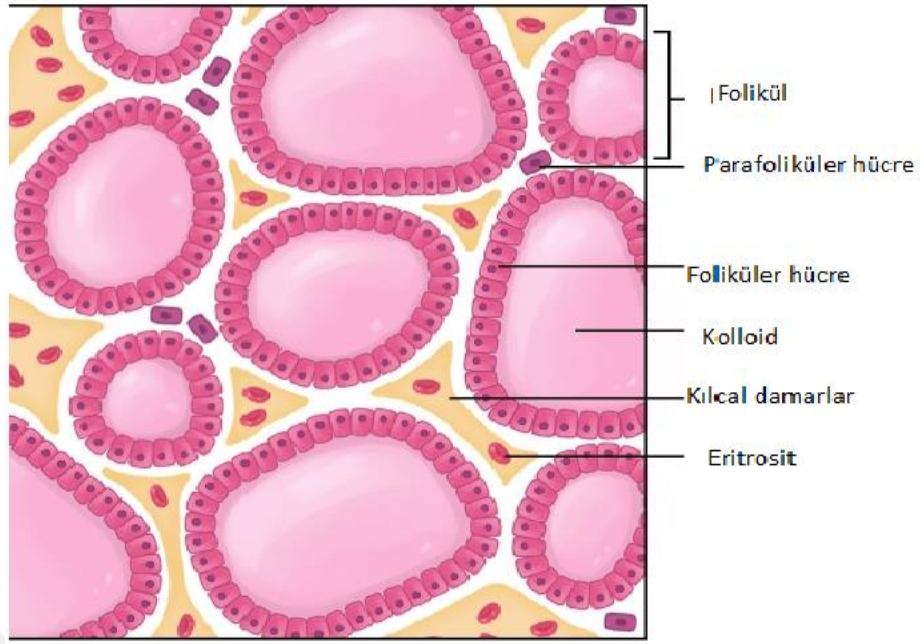
2.1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Histolojisi

Tiroid bezi latince (yunan: thyre(ós), kalkan; -oid ek: –benzer, gibi) kelimelerinden türemiştir. Tiroid bezini ilk olarak Galen (M.S. 129-198) tarif etmiştir. Tiroid ismini ise ilk olarak Thomas Wharton kullanmıştır (8). Tiroid bezi boyun bölgesinde larinksin altında trakeanın önünde bulunur. Tiroid bezi, ortalama 25 gram ağırlığında olup erişkin boyutuna yaklaşık 15 yaşta ulaşır. Sağ lob, sol lob, istmus ve piramidal lob olmak üzere 4 kısımdan oluşur. Tiroid bezinin üst bölümünü eksternal karotis arterin dalı olan arteria thyroidea superior, alt bölümünü ise subklavian arterin dalı olan arteria thyroidea inferior besler.

Tiroid bezi histolojik olarak incelendiğinde folikül adı verilen ünitelerden oluştuğu gözlenmiştir. Foliküller içerisinde proteinden oluşan sıvı yapısında kolloid bulunur. Kolloid içerisinde iyot içeren glikoproteinden oluşan tiroglobulinler bulunur. Tiroglobulin (TG), tiroid hormonlarının öncüsüdür. Foliküllerin etrafında zengin bir kapiller, lenfatik ve sinir ağı bulunmaktadır. Kolloidler temel hücre ve parafoliküler epitel hücreleriyle çevrilidir. Temel hücreler TG sentezinden, parafoliküler hücreler ise kalsitonin sentezinden sorumludur (9).



Resim 1. Tiroid bezinin anatomisi



Resim 2. Tiroid bezinin histolojisi

2.1.1. Tiroid Hormon Sentezi

Tiroid hormon sentez ve salınımından hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi akısı sorumludur. Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofizden tirotropin (TSH) salınımını uyarır. TSH, pulsatil olarak diüurnal salgılanır ve tiroid bezini uyararak tiroid hormon sentezini sağlar. Tiroid hormon sentezi, tiroid bezinin hipotalamus ve hipofiz bezi üzerinde negatif feedback inhibisyon etkisiyle kontrol altına alınır (10).

Diyetle alınan iyot gastrointestinal sistemden emilir. İyot hücre içine sodyum/iyot (Na^+/I^-) aktarıcı kanalı ile adenozin trifosfat (ATP) harcayarak aktif transportla taşınır, hücre içine alınır alınmaz okside edilir (11). İyodit, tirozit içinde tiroid peroksidaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonla hızla H_2O_2 ile okside edilir, “organifikasyon” adı verilen bir süreçten geçerek tiroglobulinin tirozin moleküllerine bağlanır ve iyodotironinleri (Triiyodotironin= T_3 , tetraiyodotironin= T_4) oluşturur. T_3 , tiroglobulinin proteolizinden sonra salgılanır (12). Tiroid bezinden salınan en önemli hormon olan T_4 periferde deiyonidizasyona uğrayarak daha aktif olan T_3 ’e dönüşür (13).

2.2. Hashimoto Tiroiditi (HT)

‘Kronik lenfositik tiroidit’ ve ‘kronik otoimmün tiroidit’ olarak da bilinen Hashimoto tiroiditi, Hakuru Hashimoto tarafından 1912 yılında kronik tiroid hastalığı ve guatrı olan 4 kadın hastanın tiroid dokusunun incelenmesi sonucu “Struma Lymphamotosa” olarak adlandırıldı. Bu hastaların tiroid bezinde parankimal atrofi, fibrozis, plazma hücreleri ve lenfositlerce diffüz infiltrasyon ve bazı asinüslerde eozinofilik dejenerasyon gözlenmiştir (14) . Bundan 40 yıl sonra Fromm ve arkadaşları tarafından plasma gamma globulin fraksiyonunda artış olması nedeniyle immünolojik bir anormallik olduğu saptanmış (15). Daha sonra Roitt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada serumda antitiroid antikorların gösterilmiş olmasıyla etiopatogeneizde otoimmünitenin rol oynadığı sonucuna varılmıştır (16).

2.2.1. Epidemiyoloji

HT’nin prevalansı, çalışmanın yapıldığı bölgenin çevresel özelliklerine, cinsiyete ve yaş faktörlerine bağlı olarak değişmektedir. Uzun yıllar hastalığın çok nadir olduğu düşünüldü ve tanı genellikle ameliyat esnasında cerrah tarafından veya tiroidektomi sonrası konuldu. İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ve antikor seroloji testlerinin kullanımının artmasıyla birlikte tanı alan hasta sayısı arttı (17).

HT, iyot alımının yeterli olduğu ülkelerde guatr ve akkiz hipotiroidizmin en sık nedenidir (18-20). Tüm dünyada HT insidansı yıllık 1000’de 0,3-1,5 vaka olarak bildirilmiştir (21). Amerika Birleşik Devletleri’nde yaklaşık 15.000 tiroidektomi sonrası patoloji kayıtlarının değerlendirildiği bir çalışmada HT sıklığı % 6 saptanmıştır. Prevelansı çocuklarda % 1,2-3 olup sıklığı kızlarda 4-7 kat fazladır. Beyazlarda ve Asyalılarda, Afrikalı Amerikanlara göre daha sık saptanmaktadır (22-24).

Yaşamın ilk 3 yılında bildirilen vakalar olmasına rağmen, hastalık daha çok 6 yaşından sonra görülür, yaşla artar ve adölesan dönemde pik yapar (25). HT prevalansı diyetteki iyot tüketimine paralel olarak artması nedeniyle yüksek oranda iyot tüketen toplumlarda daha sık görülür (26).

2.2.2. Patogenez

HT patogenezinde hücrel ve humoral immünite birlikte rol oynar. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Ancak genetik komponent bu hastalığın oluşmasında daha ağır basmaktadır (27).

Tiroid bezi yaygın olarak lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltre edilmiştir. Tiroidi infiltre eden lenfositlerin %60'ını T lenfosit, yaklaşık %30'unu B lenfositler, T lenfositleri ise CD4+ (helper) ve CD8+ (sitotoksik) hücreler oluştururlar. Tiroid antijenlerine spesifik CD4+ T lenfositlerin aktivasyonu, patogenezin ilk adımı olduğuna inanılır. CD4+ T hücrelerinin ilk görevi antikor üretimine yardımcı olmaktır (Th2 fonksiyonu). T hücreleri tiroid antijenleri ile reaksiyona girerek aktive olur ve tiroid antikor yapımını uyarır. Tiroid antikorların üç ana hedefi TG, TPO ve TSH reseptörüdür (TSHr). T hücrelerinin ikinci görevi tiroid hücrelerine sitotoksik etkileridir (Th1 fonksiyonu). HT olan hastaların tiroid dokusunda Th1 hücreleri baskın olmakla birlikte hem Th1 hem de Th2 hücreleri bulunmaktadır. Bu hücreler tiroid hücre apoptozisini uyarırlar. Th1 lenfositleri IL-2, interferon- α , TNF- α , ve Th2 lenfositler IL-4 ve IL-5 salgılar. İmmün sistemimizde regülatuar süpresör hücreler (CD4+, CD25+, Foxp3+) bulunmaktadır. HT'de CD4+, CD25+ regülatuar hücrelerin sayısının az olması ya da fonksiyonunun az olabileceği öne sürülmüştür (28). Yakın dönemde yapılan araştırmalarda yeni tanımlanan Th17 ve regülatuar T hücrelerinin otoimmunitede önemli fonksiyonları olduğu bildirilmiştir (29).

Apoptozis hipotezi, son dönemde, otoimmün tiroid hastalıklarında adı geçen hipotezlerden birisidir. Viral ya da bakteriyel enfeksiyon sonrası protein yapılarındaki benzerlik nedeniyle T hücrelerinin aktivasyonu, tiroid folikül hücrelerinde HLA sınıf II moleküllerinin ekspresyonu ve Fas-Fas ligand sinyal sisteminin aktivasyonu sonrası tiroid hücre apoptozisi gerçekleşmektedir (28). HT hastalarla yapılan çalışmalar sonucunda, normal tiroid hücreleriyle karşılaştırıldığında tirositlerde Fas ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (30) .

HT'li hastaların çoğunda TG ve TPO'a karşı yüksek titrede antikor bulunur. Anti-TPO antikorları, TPO enziminin aktivitesini inhibe ederek ve NK hücre sitotoksitesini stimüle ederek hipotiroidiye neden olabilir (31). HT'li hastaların T hücreleri, TG ve TPO'ya maruz kaldığında çoğalırlar. Fare deneylerinde TPO ve TG

kullanılarak otoimmün tiroidit gelişmesi patogenezdaki potansiyel rollerine dayanak oluşturulmaktadır (32). TSH reseptör antikorlarının da tirotropin etkisini bloke ederek hipotiroidizme katkıda bulunduğu ancak bu oranın %5-10 civarında olduğu düşünülmektedir (33).

2.2.2.1. Patogeneizde Muhtemel Öneme Sahip Faktörler

2.2.2.1.1. Genetik Faktörler

HT'li hastalarda kuvvetli bir genetik geçiş bulunmaktadır. HT'li hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık yarısında tiroid antikorları saptanmıştır (34). Monozigot ikizlerde görülme sıklığı %30-60 olarak bildirilmiştir (35).

HT patogenezinde birkaç kalıtsal risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörlerden biri HLA ve sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) genlerini içermektedir (36). Yapılan çalışmalarda atrofik tiroidit ile HLA-DR3 ve HLA-B8, guatröz tiroidit ile HLA-DR4 ve DR5 haplotiplerinin ilişkisi gösterilmiştir (27).

2.2.2.1.2. Çevresel Faktörler

İyot, sigara, enfeksiyonlar (özellikle hepatit C), bazı ilaçlar (amiodaron, lityum), selenyum eksikliği, D vitamini HT gelişiminde rol oynayan faktörler arasındadır (37). Bu faktörlerin bir araya gelip hastalık oluşturmaları için uzun bir süre gerekeceği için çevresel faktörlerle tiroid otoimmünitesi arasında ilişki kurmak zordur (38).

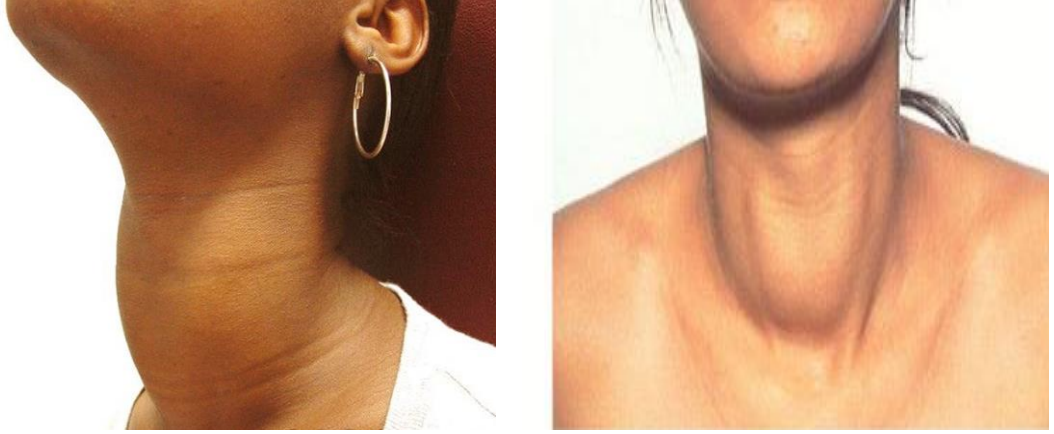
Artmış iyot alımı TG'in antijenik özelliğini artırarak iyodinasyonunda artışa neden olur ve duyarlı kişilerde otoimmün süreci başlattığı düşünülür (39). Sigara kullanımının tiroid antikor seviyesini azalttığı ve hipotiroidizm gelişimini engellediği gözlenmiştir (40). Amiodaron iyot içerdiği için amiodaron maruziyeti tiroid otoimmünitesine yatkın kişilerde tiroid antikorlarının oluşmasına sebep olmaktadır (41). Lityum tedavisi alan hastalarda da benzer durum görülebilmektedir (42). Selenyum eksikliği glutatyon peroksidaz gibi selenoproteinlerin aktivitesini azaltır, inflamasyonu ve hastalık oluşumunu tetikler. Selenyum desteği alan hastaların antikor titrelerinde düşüş saptanmıştır (43). Hipotiroidizmin metabolik sonucu olarak

D vitamini seviyeleri HT olan hastalarda düşük bulunmuştur (44). Enfeksiyonların doku hasarı yaparak veya moleküler benzerlik yolu ile otoimmüniteyi başlattıkları düşünülmektedir.

2.2.3. Klinik

HT bulgu ve semptomları genellikle belirsiz olup hastalar hipotiroidi veya ötiroidik durumda başvururlar. En sık başvuru klinik bulgusu guatrdir (Resim 3). Guatr rutin muayene ya da aile tarafından saptanmıştır (45). Guatr sert, ağrısız genellikle diffüzdür, fakat düzensiz veya nodüler de olabilir (46). Guatr basısına bağlı olarak yutmada ve nefes almada zorlanma görülebilir. Diğer klinik bulgular büyüme geriliği, halsizlik, yorgunluk, kuru ve kaba cilt, kabızlık, soğuğa tahammülsüzlük ve pubertal gelişim gecikmesidir. Adolesanlar tipik olarak puberteye geç girer ama küçük çocuklarda erkeklerde makroorşidi, kızlarda ise meme gelişimi, galaktore bazen vajinal kanama ile gözlenebilir. Galaktore, TRH uyarısına bağlı prolaktin sekresyonundaki artışın bir sonucudur. Erken pubertenin, yükselmiş TSH'nın folikül stimulan hormon (FSH) reseptörlerine bağlanmasından kaynaklandığı düşünülür (24).

Ötiroid olarak başvuran hastaların çoğu ötiroid olarak kalır ama zamanla hipotiroidiye dönüşen hasta sayısı artmıştır. Başvuruda subklinik hastaların yarısında ötiroid kliniği görülürken diğer yarısında hipotiroidi kliniği görülebilir (47). Bazen “Hashitoksikoz” olarak adlandırılan tiroid hormonlarının fazla salınması ile meydana gelen hipertiroidizm şeklinde aktivite dönemleri görülebilir ve genellikle hipotiroidizmle sonuçlanır. Bu hastalarda tiroid bezi daha serttir ve antikor seviyeleri yüksektir (48).



Resim 3. Guatr örnekleri

2.2.4. Tanı

Hashimoto tiroiditi için kabul edilmiş uluslararası tanı kriterleri yoktur. HT tanısı klinik bulgularla birlikte tiroid otoantikorlarının gösterilmesi ve ultrasonografik olarak konulur. Japon Tiroid Derneği'nin yayınladığı Hashimoto tiroiditi tanı kriterleri şunlardır;

1. Klinik bulgular: Başka bir neden olmaksızın tiroid glandında büyüme (guatr).

2. Laboratuvar bulgular:

- Pozitif anti-TPO antikor,
- Pozitif anti-TG antikor,
- Tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon (sitolojik inceleme ile teyit edilmiş).
- Eğer klinik kriter ve laboratuvar kriterlerden biri karşılanıyorsa, hastaya HT olduğu söylenmelidir.

HT tanısından şüphe edilmesi gereken durumlar aşağıda belirtilmiştir;

- Eğer hipotiroidizme yol açacak hiçbir neden olmaksızın primer hipotiroidisi varsa, hastalarda HT olabileceğinden şüphelenilmelidir.
- Tiroid disfonksiyonu veya guatr formasyonu olmaksızın, eğer hastalarda Anti-TPO ve/veya Anti-TG pozitifliği varsa HT olabileceğinden şüphelenilmelidir.

- Eğer tiroid neoplazili bir hastada tesadüfen anti-tiroid antikorı saptanırsa, HT olduğu kabul edilmelidir.
- Eğer tiroid USG’de hipoekoik ve/veya heterojen patern gözlenirse, hastanın HT olması muhtemeldir(1).

2.2.4.1. Laboratuvar

a- Tiroid hormonları: Serum TSH ve tiroid hormon düzeylerine bakılmalı, tiroid otoantikör titreleri ölçülmelidir. Başlangıçta tiroid bezinin harabiyetine bağlı olarak depolanmış tiroid hormonlarının dolaşıma salınmasıyla kısa süreli, geçici hipertiroidizm evresi görülebilir. Bu durumda tiroid hormon düzeyleri artmış ya da normal, TSH ise baskılanmıştır. Takip eden aylarda tiroid bezinin harabiyeti ile tiroid hormon yapımı azalır ve TSH yükselir. Hafif hipotiroidizmde, 5’-deiyodinaz enzimi ile sT4’ün sT3’e dönüşümünün artması ve yüksek TSH düzeyinin etkisindeki rezidüel tiroid dokusundan öncelikle T3’ün salgılanması serum sT3 düzeyinin normal kalmasını sağlayabilir (49).

Hastaların %50-75’inde ötiroidizm, %25-50’sinde subklinik hipotiroidizm, %5-10’unda aşikar hipotiroidizm görülmektedir. Ötiroidide, TSH ve tiroid hormon seviyeleri normal sınırlardadır. Subklinik hipotiroidizm de serum tiroid hormon düzeyleri normalken serum TSH düzeyinin referans aralığına göre yüksek olmasıdır. Subklinik hipotiroidili hastalarda klinik bulgular hafiftir ya da gözlenmez (50, 51). Aşikar hipotiroidi ise düşük tiroid hormon konsantrasyonu ve yüksek TSH düzeyi (>10 IU/mL) gözlenir (52).

Tablo 1. TSH normal değerleri (53)

Yaş	TSH Seviyesi (μIU/L)
0-3 gün	1,00-20,00
3-30 gün	0,5-6,5
1-5 ay	0,5-6
6 ay-18 yaş	0,5-4,5

Tablo 2. sT4 referans değerleri (53)

Yaş	sT4(ng/dL)	sT4 (pmol/L)
0-3 gün	2,0-5,0	25,7-64,3
3-30 gün	0,9-2,2	11,6-28,3
31 gün-18 yaşı	0,7-2,0	9,0-25,7

Tablo 3. sT3 referans değerleri (53)

Yaş	sT3 (ng/dL)	sT3 (pmol/L)
Kord Kanı	20-240	0,3-3,7
1-3 gün	200-610	3,1-9,4
6 hafta	240-560	3,7-8,6
Erişkin	230-660	3,5-10,0

b- Tiroid otoantikörleri: Guatr veya yüksek TSH düzeyleri gözlenirse anti-TPO ölçülmelidir. Anti-TPO, HT için en hassas tarama testidir. Anti-TPO titreleri negatif ise, Anti-TG antikörlerinin ölçümü önem kazanır. Yüksek düzeyler HT için tanısaldır (54). Anti-TG antikörler hastaların %35-60'ında, anti-TPO antikörler %80-99'unda pozitifdir (55).

TSH-R blokan antikörler, TSH reseptörlerini bloke ederek hipotiroidi oluşumuna neden olur. Bu antikörler atrofik tip otoimmün tiroiditlerin %25'inde, guatröz tip HT'lerin yaklaşık %9'unda pozitif olabilirler (33). HT olgularının %10'undan daha az saptanan diğer antikör, Anti-Na⁺/T aktarıcı kanalıdır (56).

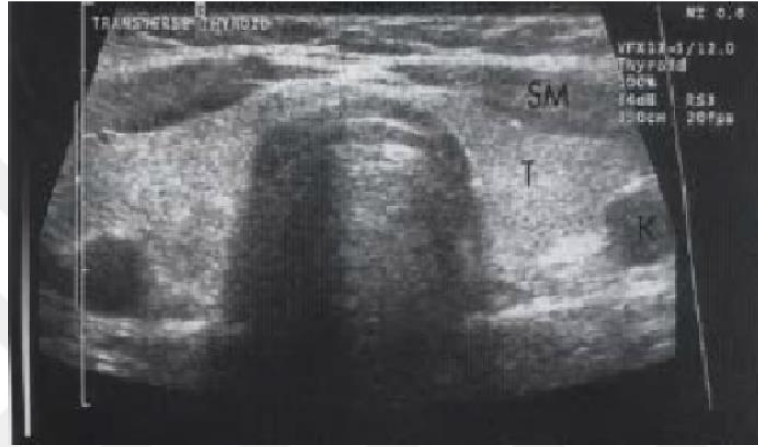
Otoantikörler, tiroid epitel hasarı oluşturur ve lenfositleri infiltre ederler. HT tanısı alan hastaların ilk başta tiroid otoantikörleri negatif olabilir ya da düşük titrede saptanabilir. Serum tiroid otoantikör titreleri üç veya altı ay sonra yükseldiği için klinik izlemde tiroid otoantikörleri tekrar değerlendirilmelidir (57).

Normal serum anti-TPO seviyesi <20 IU/mL, anti Tg <1,0 IU/mL'dir. Serum TSH reseptör antikörü <10 ise normal; 10-14 ise şüpheli; ≥15 ise pozitif kabul edilir.

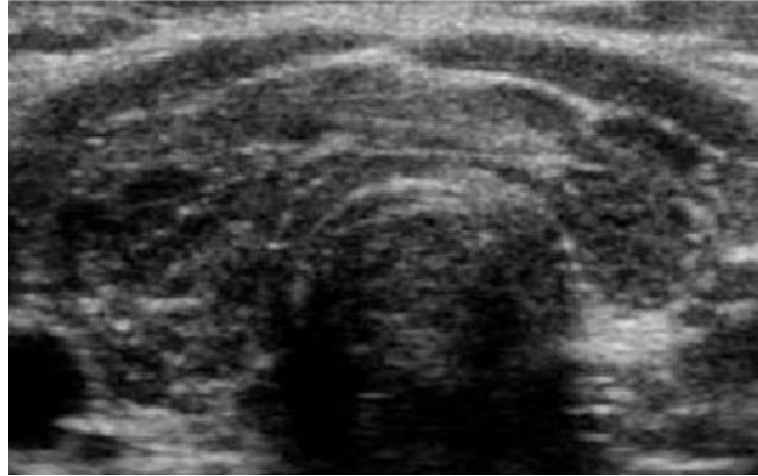
c- Tiroid ultrasonografisi: Tiroid bezi hacminin belirlenmesinde ultrasonografi (USG) objektif bir metottur. İnflamasyon ve diffüz lenfositik

infiltrasyon sonucu ekojenitede azalma (hipoekojenite), homojen görünümün bozulması (heterojenite) (Resim 5) ve seyrek germinal merkezler (psödonodüller) gibi karakteristik yapısal bozukluklar görülür (58).

Yapılan çalışmalarda HT'li hastalarda tiroid USG bulgularının önemli olduğu ve tiroid fonksiyon bozukluğuna % 96'lık olasılıkla işaret ettiğini bildirmişlerdir (59). Tiroid hipoekojenitesi arttıkça hipotiroidi gelişme riski artar (60). HT tanısı için USG'de görülen nodüller önemlidir (24).



Resim 4. Tiroid bezinin normal ultrasonografik görüntüsü, T:tiroid; K:karotis; SM,:sternokleidomastoid kası



Resim 5. Hashimoto tiroiditi ultrasonografi bulgusu

d- Tiroid sintigrafisi: USG ile nodül saptanırsa sintigrafiye gerek duyulur. Nodüllerin aktivitesi hakkında bilgi verir (61).

e- İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB): İnvaziv bir işlemdir. Günümüzde HT tanısı için tiroid otoantikörlerinin kullanılması ve USG nedeniyle İİAB ihtiyacı

azalmıştır. Nodül boyutunun tedaviye rağmen artması durumunda malignite ekartasyonu için gereklidir.

2.2.5. Tedavi

TSH düzeyi >10 IU/mL ya da TSH >5 IU/mL guatr veya tiroid antikor pozifliği varlığında tiroid replasman tedavisi verilir. Tedavi için tercih edilen ilaç levotiroksin (LT4)'dir (62). Tedavinin amacı klinik ve laboratuvar olarak ötiroidinin sağlanmasıdır. Subklinik hipotirodizm olan hastaların tedavisi için ortak bir görüş birliği olmasa da ergenlik dönemi tamamlanmasıya kadar tedavi verilmesi sıklıkla kabul edilen bir görüştür (63). Guatrı büyük olan hastalar hormon replasman tedavisi aldıktan 2-4 hafta sonra guatrın boyutları küçülür. LT4 yarılanma ömrü 5-7 gündür, günde tek sefer, yemeklerden ya da herhangi bir ilaç alımından 20 dakika önce alınmalıdır. Tedavi dozu hastanın yaşına ve vücut ağırlığına göre belirlenir (Tablo 4), (18). LT4 dozu serum TSH düzeyini normalin alt sınırına yani 0.5-2.0 IU/L getirecek şekilde ayarlanmalıdır. Tedavi başladıktan 6-8 hafta sonra tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.

Tablo 4. Tavsiye edilen yaşa göre LT4 dozları (18).

Yaş	Doz (mcg/kg/gün)
0-3 ay	10-12
3-6 ay	8-10
6-12 ay	6-8
1-3 yaş	4-6
3-10 yaş	3-4
10-15 yaş	2-4

HT tedavisinide glukokortikoidlerin de faydalı olabileceği düşünülmüştür. Steroid tedavisinin otoimmüniteyi baskıladığı, biyokimyasal bozukluğu düzelttiği öne sürülmüştür (63). Steroidlerin yan etkilerinden dolayı özellikle büyüme çağındaki hastaları daha çok etkileyeceği için HT tedavisinde yeri yoktur.

Son zamanlarda selenyum tedavisi tiroid bezi üzerindeki etkili enzimlerin yapısında olmasından dolayı araştırılan tedavilerden biridir (64). Tiroidi oksidatif

stresten koruyan glutatyon peroksidaz, tiroid hormon sentezinde rol alan tiroid peroksidaz, T3 sentezinde rol alan iyodotironin deiyodinaz enzimleri selenoproteinlerdir.

Cerrahi tedavi, bası semptomlarına yol açan büyük guatr ve sitolojik olarak gösterilmiş malign nodül varlığında ya da İİAB ile lenfoma tanısı alan hastalarda düşünülebilir (22).

2.2.6. HT İle İlişkili Hastalıklar

HT birçok otoimmün hastalık ile birliktelik gösterebilir. Hipoparatiroidi, Addison hastalığı ve Mukokutanöz kandidiyazis ile karakterize tip 1 otoimmün poliglandüler sendromu (OPS) ('HAM' sendromu veya APECED) olan hastaların %10'unda HT gelişir. İnsülin bağımlı diabetes mellitus ve Addison hastalığı ile karakterize tip 2 OPS (Schmidt sendromu) olan hastaların ise %70'inde HT gözlenir. HT ayrıca pernisiyöz anemi, vitiligo veya alopesi ile de birlikte olma eğilimindedir ve konjenital rubella olan çocuklarda da görülme sıklığı artmıştır (65). Tip 1 diyabetli hastaların % 20- 25'sinde tiroid antikorlarının pozitif olduğu, bu hastaların tiroid fonksiyon testlerinin bozulduğu ve sıklıkla subklinik hipotiroidi eşlik ettiği bildirilmiştir (66). Multipl endokrin neoplazi-2'li hastalarda %70, Turner sendromunda %50, Addison hastalığında %20 ve Down sendromunda ise %20 oranında birliktelik gösterilmiştir (67). Klinefelter sendromlu hastalarla yapılan bir çalışmada HT riski arttığı gözlenmiş. Çölyak hastalığı tanısı alan 135 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %23'ünün antitiroid antikorlarının pozitif olduğu, antikor pozitifliği olan hastaların % 26'sında subklinik hipotiroidi geliştiği, %74'ünde ötiroidi kaldığı bildirilmiştir (68). Ötiroid hastalarda da tiroid antikor pozitifliği ile ilişkili olarak ürtiker gözlenebileceği bildirilmiştir (69). Son yıllarda HT'nin polikistik over sendromu ile ilişkisi bildirilmiş, anovulatuvar siklüsün immüniteyi etkilediği, fibrilin 3 gen (FBN3) polimorfizmi, 'transforming growth factor β ' (TGF β) düzeyinde düşüklük gibi faktörlerin rol oynayabileceği öne sürülmüştür (70).

Eşlik eden hastalığı olan ve olmayan HT'li olgular arasında TSH düzeyinde artış sıklığında anlamlı fark saptanmamıştır (47).

Son yıllarda Hashimoto tiroiditi ve periodontal hastalık ilişkisi ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmış olup periodontal hastalık ve bazı sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiler ve bunların mekanizmaları üzerindeki çalışmalar ilgi çekmektedir. Periodontal hastalık ile diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, düşük doğum ağırlığı, obezite ve respiratuvar sistem hastalıkları yoğun bir şekilde çalışılmış ve çalışılmakta olan konulardır (71).

2.3. Periodontal Hastalık

2.3.1. Tanım

Periodontal hastalık; dişleri çevreleyen destek dokuların (dişeti, periodontal ligament, kök sementi ve alveoler kemiği) bakteriyel enfeksiyonlara karşı verdikleri lokalize inflamatuvar reaksiyon olarak başlayan devamında bu dokuların yapısının ve bütünlüğün bozulması ile sonuçlanan patolojik bir durumdur (72, 73).

Periodontal hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak her dört kişiden üçünde periodontal hastalık saptanmıştır (74).

Bakteriyel ürünler nadiren destek dokularda yıkıma neden olurlar. Genellikle enflamatuvar yıkım sadece dişetinde sınırlı kalmaktadır (75). Periodontal hastalık; gingivitis veya periodontitis ifade eder (Resim 6). Gingivitis, dişler üzerinde oluşan mikrobiyal dental plağa karşı diş etinin verdiği immün cevap sonucunda oluşur. Gingivitiste doku yıkımı yüzeysel ve dişeti bağ dokusuyla sınırlı olduğu için doku tamiri olabilmektedir. Sigara kullanımı, puberte ve hamilelik gibi hormonal düzensizliğin üst düzeye çıktığı dönemlerde ve fenitoin, siklosporin-A ve nifedipin gibi ilaçların kullanımında dişeti büyümesine ve diş etinin ödemli, hiperemik ve inflamasyonlu bir hal almasına neden olurlar.

Bakteriler tarafından başlatılan periodontal hastalıklarda hasta, ‘konak’ olarak tanımlanabilir. Daha önceleri, bu patojenlere karşı konak yanıtının değiştirilebileceği henüz bilinmezken, günümüzde periodontal hastalıkların da tedavisinde, mekanik tedaviye ek olarak umut verici bir seçenek olmuştur.

Periodontitis, özel mikroorganizmaların neden olduğu diş destek dokularında inflamasyon, ilerleyen atışman ve diş kaybıyla sonuçlanan inflamatuvar bir hastalık

olup gingivitis takip eder. Diş kayıplarına neden olan en önemli periodontal hastalıktır ve gingivite oranla daha az sıklıkta görülür (76). Periodontitis ortaya çıkışı ve ilerlemesinde birçok faktör sorumludur. Bakteriyel enfeksiyon zemininde kişiye ait immün ve inflamatuvar sistemle birlikte genetik ve çevresel faktörler de rol oynar (77).

Periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında sıklıkla 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından oluşturulan sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma şu şekildedir:

1. Gingival hastalıklar
2. Kronik periodontitis
3. Agresif periodontitis
4. Sistemik hastalıkların yansıması olarak periodontitis
5. Nekrotizan periodontal hastalıklar
6. Periodonsiyum abseleri
7. Endodontik periodontal lezyonlar
8. Kazanılmış veya gelişimsel deformiteler ve durumlar

Periodontitis olgularının en sık izlenen formu kronik periodontitistir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte diş destek dokularının ve sonunda dişin kaybı ile sonuçlanır (78). Genel olarak yavaş ilerler ancak plak birikimine karşı oluşan konak yanıtını değiştiren risk faktörlerin varlığında daha şiddetli bir yıkıma neden olabilir. Bu risk faktörleri ise yaş, cinsiyet, ırksal farklılıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, nötropeniye neden olan sendromlar ve romatoid artrit gibi sistemik hastalıklar, patojenik bakteriler, davranışsal ve kişisel özellikler (kötü hijyen) olarak sıralanabilir. Cinsiyete göre yapılan çalışmalarda periodontal hastalık ve doku kaybının erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (79).

Hastalığın gelişimini lokal olarak etkileyen faktörler ise diştaşı, subgingival alana uzanan çürük veya restorasyonlar, diş çapraşıklıkları, kök yüzeyindeki konkavite ve gelişim olukları sayılabilir (72). Hastalığın ilerlemesinde genellikle hastanın sistemik durumu daha çok rol oynamaktadır (80).

Kronik periodontitisin klinik bulguları; dişetinde inflamasyon, sondalamada kanama, periodontal dokuların sondalamaya karşı dirençlerinde azalma, klinik ataşman ve alveoler kemik kaybı olarak sayılabilir. Kronik periodontitis tanısı dişetinde kronik enflamatuvar değişiklikler, cep derinliği artışı ve/veya kemik kaybının radyograflarla tespiti ve ataşman kaybı yanısıra radyografik olarak kemik kaybının belirlenmesiyle konulur. Periodontal cep, periodontal hastalığın en önemli bulgularından biri olup dişeti oluğunun patolojik olarak derinleşmesi şeklinde tanımlanır (80).



Resim 6. Sağlıklı diş, gingivit ve ağır periodontit görünümü

2.3.2. Patogenez

Oral kavitenin yüzey alanı 215 cm^2 'dir ve bu büyük alan mikrobiyal birikim için uygun bir ortam sağlar. Oral kaviteden 700'den fazla bakteri türü izole edilmiş olmasına karşın, dental plak örneklerinden yaklaşık 50-60 tür izole edilebilir. Bunların sadece %5'i periodontitis ile yakından ilişkilidir. Dental plak olarak da adlandırılan oral biofilm, ilk olarak 17. yüzyılda Antoni van Leeuwenhoek tarafından gösterilmiş, diş çürüğünü de içine alan oral hastalıkların büyük kısmı ile ilişkilendirilmiştir ve 19. yüzyılın sonlarına doğru hastalığın oluşması ve ilerlemesinin bakterilerden bağımsız plak miktarı ile orantılı olduğunu düşündüren non-spesifik plak hipotezi gündeme getirilmiştir. Yirminci yüzyılın ortalarında ise bakterilerin izole edilip tanımlanması ile ilgili tekniklerin gelişmesiyle non-spesifik plak hipotezinden uzaklaşmıştır. Daha sonra, periodontal hastalık gelişiminin plak miktarından dolayı olmadığı görülmüş ve 1976 yılında spesifik plak hipotezi gündeme getirilmiştir. Bu hipoteze göre hastalığa neden olan bazı mikroorganizmaların olduğu ve bu mikroorganizmalara karşı antibiyotik

kullanıldığında hastalıkların engellenebileceği düşünülmüş fakat yapılan klinik çalışmalar bu hipotezi tam olarak doğrulayamamıştır. 1994 yılında Philip D. Marsh ekolojik plak hipotezini ortaya atmıştır. Bu hipoteze göre hastalık; ekolojik stresler (besinlerin varlığı, temel kofaktörler, pH) yüzünden bazı oral patojenlerin veya hastalıkla ilişkili mikroorganizmaların kuvvetlenmesiyle sonuçlanan total mikrofloradaki dengenin bozulması şeklinde tanımlanmıştır (81). Daha sonra, 2012 yılında anahtar-patojen plak hipotezi ortaya atılmış ve bu hipoteze göre konak ile mikroorganizmalar arasındaki dengenin plakta bulunan kırmızı kompleks bakteriler lehine bozulması ile hastalığın olduğu kabul edilmiştir (82). *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*, ‘kırmızı kompleksi’ oluştururlar ve kronik periodontitiste önemli yer tutarlar (83)

Mikrobiyal dental plak periodontal hastalığı başlatan ve onu tetikleyen faktördür (84). Oral hijyen bozulduktan sonra mikroorganizmalar hızlı bir şekilde temiz diş yüzeyinde kolonize olduktan sonra periodontal dokularda, konağın antibakteriyel savunma mekanizmalarını aşarak doku yıkımını başlatabilecek maddeler salgırlar. Birkaç gün sonra da gingivitisle ilgili mikroskobik ve klinik inflamatuvar bulgular izlenmeye başlanır (85). Bu inflamatuvar değişiklikler oral hijyen bakımı düzeldikten sonra geriye döndürülebilir (86). Gingivitiste %90 anaerobik %75 gram negatif bakteri türlerine rastlanmıştır. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, çeşitli *Bacteroides* ve *Porphyromonas* türleri, *Wolinella recta* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi spesifik bazı bakterilerin özel virulans faktörlerine sahip oldukları ve periodontitise özgü doku yıkımından sorumlu oldukları bilinmektedir (87).

Mikrobiyal dental plak olgunlaştıkça daha patolojik hale gelmeye başlar ve makrofajlar anahtar rol oynayarak konağın inflamatuvar cevabını akut kroniğe doğru yön değiştirir. Gram-negatif periodontal patojenler çeşitli toksinler, proteazlar ve lipopolisakkaritler (LPS) salgırlar. Makrofajlar doku içinde LPS karşılaşarak aktif hücreler haline geldiklerinde bir grup sitokin ve yüzey reseptörü salgırlar. Bu dönemde periodontal dokuların yıkımında iki mekanizma olduğu tespit edilmiştir. Birinci mekanizma; bakterilerin ürettikleri toksik maddeler, proteazlar ve endotoksinlerle yapmış oldukları direkt yıkıcı etki ikinci mekanizma ise konak tarafından üretilen inflamatuvar mediyatörlerin aracılık ettiği indirekt yıkıcı etkidir.

Lipopolisakkaritler doku içine kadar ilerleyerek akut inflamasyonu başlatarak T ve B lenfositleri aktive ederler. Antijen ve yoğun sitokin varlığında bu hücreler CD4+ ve CD8+ T hücrelerini oluştururlar ve B hücreleri de antikor sentezleyen plazma hücrelerine dönüşür (87). PGE2, IL-1, IL-6 ve IL-8, tümör nekroz faktör (TNF), kollajenaz, tromboksan B2 gibi inflamasyon mediyatörlerinin ortama salınmasıyla birlikte damarsal düz kas hücreleri, monositler, fibroblastlar ve matriks metalloproteinaz (MMP)'lar üretilmeye başlarlar. Ayrıca bu mediyatörler kemik yıkımını stimüle ederek osteoklastları aktive ederler (88). Bu olaylarla birlikte konağın kontrolü altında doku yıkımı süreci başlamış olur. Periodontal doku kaybının seviyesi, doku yıkımını stimüle eden ve inhibe eden sitokinlerin arasındaki dengeye bağlıdır.

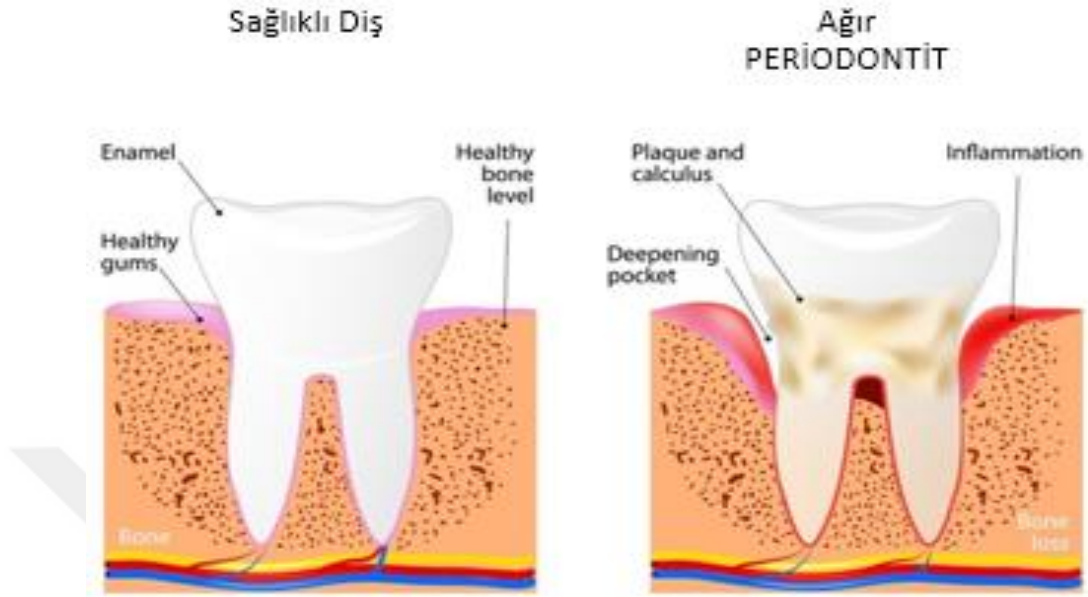
Periodontal dokularda ödem ve inflamasyon sonucu dokular dişe daha gevşek şekilde tutunurlar. Bağ dokusunun dişe olan ataşmanı ortadan kalktığı gibi periodontitiste epitelyal hücreler apikale doğru kök yüzeyi boyunca ilerleme gösterirler ve gingival sulkus derinleşerek periodontal cep haline gelir. Periodontopatojenler kontrol altına alınmazsa, periodontal cep derinleşmeye devam eder ve iltihabi granülasyon dokusu miktarı artar, alveol kemiği ve bağ dokusu yıkılarak dişin desteği azalır ve dişin kaybıyla bu süreç sonlanır.

Kısaca, bakteriyel enfeksiyona cevap olarak oluşan kemik rezorbsiyonunu, doku yıkımı IL-1, -6, -11, -17 ve TNF- α gibi proenflamtuar sitokinler tarafından yürütülürken, IL-4, -10, -12, -13, -18, interferon- β ve γ gibi antiinflamatuvar sitokinler yıkım sürecini kontrol etmeye çalışırlar (89).

Konak cevabının hem dişeti dokusunda, hem de dişeti oluşu sıvısının (DOS) elde edilmesiyle incelenmesi periodontal hastalıkların teşhis ve etiyopatogenezi açısından önemli bilgiler sunmuştur. DOS'ta bulunan sitokinler, enzimler, glikoproteinler, antikorlar ve daha birçok biyokimyasal medyatörleri belirleyebilmek için hibridizasyon, akış sitometre, ELISA gibi metodlar kullanılarak birçok yöntem geliştirilmiştir (83).

Gingival sağlık durumunda serum kaynaklı transüdal sıvı olarak cepten akışı bulunan DOS dişeti iltihabı ile birlikte eksüdaya dönmektedir. Cep epitelindeki

inflamasyon ve damarsal geçirgenliğin artmasıyla, DOS miktarında da artış gözlenmektedir (90).



Resim 7. Sağlıklı diş ve ağır periodontitli diş görünümü

2.3.3. Tedavi

Günümüzde periodontal hastalığın tedavisiyle ilgili planlama, birincil ve ikincil koruyucu önlemler, var olan hastalığı tedavi ederek periodontal enfeksiyonu ortadan kaldırmak ve periodontal mikroorganizmaların başlangıç veya yeniden enfeksiyon oluşturma yatkınlıklarını artıran risk faktörlerinin elimine edilmesine yöneliktir (91).

Tedavide ilk basamak hastanın periodontal hastalıklar ve ağız hijyeni hakkında bilgilendirilip motive edilmesi ile günlük ağız bakımını sağlar hale getirilmesini içerir. Hekim tarafından gerçekleştirilen diştaşı, birikintiler, çürükler ve iyatrojenik iritanların uzaklaştırılmasını, okluzyon kontrolü, kök yüzeyini düzleştirilerek nekroze sementin kaldırılmasını ve polisaj işleminin yapılmasını içerir. Periodontal hastalığı başlatan birikintilerin ortamdan uzaklaştırılması oluşan iltihabın çözülmesini derin olmayan periodontal cepleri tamamen ortadan kaldırırken derin ceplerde veya fibrötik dokularda cep derinliğinde azalmaya neden olur. Cep epiteli ve altındaki bağ dokusundaki kronik iltihap azalır, ülser olmuş epitel ve infiltrasyona uğramış bağ dokusu sağlıklı oluğa dönüşür ve iyileşme uzun bağlantı

epiteli ile olur. Özetle başlangıç periodontal tedavi sonucunda dişeti iltihabı azalır veya ortadan kalkar, periodontal cep derinliği azalır, diş yüzeyindeki kaba ve düzensiz konturlar elimine edilerek plağın hasta tarafından dişler üzerinden uzaklaştırılması kolaylaştırılır ve böylece elde edilen periodontal sağlığın idamesi sağlanır (91).

2.3.4. Kronik Periodontitisin Sistemik Hastalıklarla İlişkisi

Kronik periodontitis ile lokal başlayan inflamasyon süreci konağın savunma sistemini harekete geçirerek sistemik sonuçlar da ortaya çıkmaktadır. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda kronik periodontitisli bireylerde serum CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (92). Bu nedenle periodontitisin diyabetes mellitus, ateroskleroz, osteoporoz, solunum sistemi hastalıkları ve romatoid artrit gibi birçok sistemik hastalıkla ilişkisi araştırılmıştır (71).

2.3.5. Kronik Periodontitis ve Hashimoto Tiroiditi Arasındaki İlişki

1965 yılında, Brandtzaeg ve Kraus, periodontal hastalığın patogeneğinde otoimmün temeli ilk varsayanlardır (93). Periodontitiste patogeneğinde otoantikorların dahil olmasının gözlenmesi nedeniyle periodontitisde otoimmünitenin rolü olduğunu desteklemektedir (94). Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi antinükleer sitoplazmik otoantikor (ANCA) ile ilişkili hastalıkların periodontit ile birlikte var olduğu bilinmektedir (95). Bir otoimmün hastalık olan HT, benzer faktörler ile kendini gösterir. Periodontal enfeksiyon ve Hashimotos tiroiditi ile ilişkili çeşitli hipotezler kanıt tabanında incelenmiştir ve 2 muhtemel model ile sonuçlanmıştır. Bunlar otoimmünite ve endodelyal disfonksiyon modelidir.

2.3.5.1. Otoimmün Model

1. Antinükleer antikorların (ANA) rolü
2. Apoptozisin rolü
3. Süperantijenlerin rolü

2.3.5.1.1. Otoimmünitede ANA'nın Rolü

ANA testi Dr.George tarafından, 1957'de tasarlanmıştır, kan örneği kullanılarak yapılmaktadır. Serumdaki antikorlar laboratuvardaki hücrelere maruz bırakılır. Daha sonra, hücrelerin çekirdeğinin çeşitli kısımlarına tepki veren antikorların mevcut olup olmadıkları belirlenir. Hücrelerdeki antikorları tespit etmek için sıklıkla florasan teknikleri kullanılır, bu yüzden bazen floresan antinükleer antikor testi (FANA) olarak da geçer (96). ANA testi, otoimmün hastalıkları tespit etmek için kullanılan duyarlı bir tarama testidir.

ANA, HT gibi otoimmün non-konnektif doku hastalıklarda tespit edilmiştir. HT olan çocuklarda ANA pozitifliğinin %30 ile %70 arasında olduğu bildirilmiştir (97). ANA ile HT arasındaki yüksek ilişkili için olası teoriler, tiroid folliküler hücrelerin artmış apoptozisi, ANA gelişimini sağlayan nükleer antijenler maruziyet ve birçok otoantikor üretimi yapan B hücresi hiperaktivitesidir (98).

Antijenlere karşı gelişen otoantikorlar veya antikorların varlığı, periodontal hastalık ile ilişkileri nedeniyle incelenmiştir (99). Periodontal hastalıklı örneklerin gingival dokusu tarafından üretilen yüksek serum kollojen antikorları bildirilmiştir. Hastalanmış diş eti dokularında, sadece bu dokularda bulunan kolajen tiplerine karşı kolleje tiplerine karşı antikor ürettikleri gözlenmiştir (100). Kollajen tip I, III, IV, V ve VI için antikor spesifikliği bulundu, ancak tip II kollajene karşı bulunamadı. Bu da, hastalık sürecinde kollajenin yok edilmesinin otoantikor tepkilerine neden olabileceğini düşündürdü. RA gibi otoimmün durumun, periodontal hastalık insidansının artması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (101). Davis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA's) akut nekrotizan glomerulonefritlerde gözlemlenmiş (102). ANCA'nın inflamatuvar durumlar, enfeksiyöz hastalıklar ve neoplazmlar gibi diğer bazı bilinen otoimmün hastalıklarda belirlenir (103).

2.3.5.1.2. Otoimmünitede Apoptozisin Rolü

Nötrofillerin otoimmün apoptozisi erken enflamatuvar yanıtın süresini kontrol etmek ve böylece nötrofillerin uzun süreli aktivasyonundan kaynaklanan lokal doku hasarını sınırlamak için gereklidir. Yapılan bir çalışmada apoptik

hücrelerin temizlenmesinde veya apoptozisinde bir defektin immün sistemin humoral immün yanıtı aktive edebileceğini öne sürmüşlerdir (104). Bu apoptotik nötrofillerin ANCA ile opsonizasyonu, inflamasyonu hızlandırabilir ve otoimmün yanıtı arttırabilir (105). Apoptozun düzenleyici mekanizmasındaki bozulmanın RA gibi ANCA ile ilişkili otoimmün hastalıklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (106). Ayrıca TNF- α ve granülosit monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin Bcl-2 düzeylerini değiştirerek nötrofil apoptozunun geciktirilmesinde rol oynadığı bilinmektedir (107, 108).

Normal tiroid hacmini ve işlevini sürdürmek için hücre apoptozisi düşük seviyededir. Genetik yatkınlık varsa apoptozis süreci hızlanır. Kontrolden çıkmış tiroid hücrelerindeki apoptotik mekanizmalar Bcl-2 ve membran-ligand FasL ekspresyonunu etkileyen genetikten bağımsız hasarlara bağlı olabilir (109). HT hastalarının tiroid glandlarındaki tirositler yüzeylerindeki Fas ve FasL'yi aşırı üreterek apoptozisi tetikler (110). HT glandlarında bolca üretilen IL-1 normal tiroitlerde Fas ekspresyonunu uyararak apoptozisi başlatarak HT ilerlemesinde rol oynar (111).

Yakın zamandaki çalışmalarda periodontal hastalıktaki hiperaktif nötrofiller ile hasarlı periodontal dokulardaki artmış oksijen radikalleri salınımı arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Nötrofil aktivitesi apoptozis ile hücre ölümünü geciktirerek periodontal dokuda hasarı arttırabilir. Bunu apoptozis ile ilişkili Bcl-2 ve Bax proteininde azalma ve anti-apoptik protein olan Bcl-253 seviyesini arttırarak ikisi arasındaki dengeyi bozarak sağlar (112).

2.3.5.1.3. Otoimmünitede Süperantijenlerin Rolü

Süperantijenler bir hastalık ile ilişkili immünstimulan moleküller sınıfına ait olan T hücre mitojenlerinin bir varyantı gibi davranan mikrobiyal veya viral toksinlerdir. Süperantijenler antijenden-bağımsız spesifik T hücre alt gruplarında MHC sınıf-II moleküllerini bağlarlar ve bu reseptör ile yüksek sayılarda T hücrelerini stimüle eder (113).

Periodontopatolojik bakterilerin tarafından üretilen süperantijenler periodontitis bölgelerindeki T hücrelerini uyararak periodontitisi başlatırlar.

Süperantijen türevi olarak *A. actinomycetemcomitans*'ların rolünü doğrulamak için yapılan bir çalışmada bakteriyel uyarıdan sonra T hücrelerini büyük oranda aktive ettiği gözlenmiştir (114). *Prevotella intermedia*'nın T-hücresi Vab2, Vb5 ve Vb6'nın ekspresyonunu artırma kapasitesine sahip olduğu rapor edilerek periodontitislerde süperantijenlerin olası bir rolü olduğu düşünülmüştür (115).

2.3.5.2. Endodelyal Disfonksiyon Modeli

HT vakalarında interdental bölgede azalmış kalibrasyon ve gingival kapiller dolaşımın bozulduğu ve gözlenmiştir. Değişmiş gingival mikrosirkülasyon, savunmanın ilk hattında, artmış PGE ve periodontite neden olan sitokin ile anlaşılır (116). Periodontitis ve HT'nin bebeklikten oluşması nedeniyle, bu iki kronik durumda otoimmüitenin olası rolü değerlendirilmelidir (117). ANCA'nın periodontitisli RA hastalarının %10'unda ve periodontitis görülmeyen RA hastalarının % 6,6'sında saptanabilir olduğunu bulmuşlardır. RA, SLE ve periodontitis ile ilişkili çalışmalar, benzer bir doğal öyküye, etiyolojiye, patojene, immün potansiyeline ve hastalığın progresyon paternine sahiptir. Bazı ANCA ilişkili hastalıkların insanlarda periodontit ile bir arada var olduğu bilinmektedir. Bu tür hastalıklar RA ve SLE'yi ve daha az bir dereceye kadar HT'yi içerir. Bu hastalıklar için diğer yaygın faktörler arasında IL-1, TNF-a ve prostaglandin E2 gibi proinflamatuvar sitokinler ve reaktif oksidatif stres (ROS) için bir rol bulunmaktadır (Tablo 5).

Bugüne kadar, periodontitis ve diğer kronik rahatsızlıklarda otoimmüiteyi sıklıkla ilişkilendiren bileşenlerin belirlenmesinde ve karakterize edilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yapılan bir çalışmada periodontal tedaviye zayıf doku yanıtı ile ilişkili olarak HT ve periodontitisin olası bir ilişkisini önermişlerdir. HT olgularında interdental bölgede azalmış kalibrasyon ve artmış sayıda ve karışık gingival kapiller dolaşım gözlemlenmişti. Değişmiş gingival mikrosirkülasyonun klinik sonuçları savunmanın ilk hattında anlaşılabilir. Savunma hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirmeleri için, bazı reseptörlerin endotelial duvarla paralel şekilde açıklanmaları gereklidir. Düşük dereceli kronik inflamasyonla başvuran bu hastalarda endotel disfonksiyonu, Cox-2'ye bağlı bir yolla nitrik oksit

mevcudiyetini bozarak oksidatif stresin artmasına neden olur (116). Oral bulgular arasında makroglossi, gecikmiş kök sürdürme, azalmış tükürük bezi sekresyonu, zayıf periodontal sağlık, yara iyileşmesinde gecikme ve temporomandibular eklemdede osteoartriti içerir (118). Yakın zamandaki çalışmalar potansiyel periodontal risk göstergelerine işaret etmektedir, ancak, tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklerin periodontitisin ilerlemesi ve alveolar kemiğin kalitesi üzerindeki etkisi hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. D.S. Feitosa ve arkadaşları, histolojik olarak, sıçanlarda tiroid hormonlarının, periodontal kemik kaybına ve diş destekli alveolar kemiğin kalitesine olan etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Diş destekleyen alveolar kemik hormon seviyelerindeki değişimlere daha az hassas olarak bilinmesine rağmen tiroid hormonlarının serum seviyelerindeki azalmanın, artan sayıda emici hücrenin bir fonksiyonu olarak periodontitis ile ilişkili kemik kaybını arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır (119).

Tablo 5. HT ve periodontit arasındaki olası mekanizmalar (120).

Genetik ve çevresel faktörler	
Süper antijenler (bakteriyel ajanlar)	Süperantijenler (T hücrelerinin indüklediği T hücre reseptörleri)
T ve B hücre aktivasyonu	
Multipl otoantikorlar	
ANA aktivasyonu	
Tirositlerin apoptozisi	Nötrofil apoptozisinin gecikmesi ve PMNL artışı
Sitokinlerin, serbest oksijen radikallerinin ve proteolitik enzimlerin salgılanması	
HT	Periodontitis

2.4. Serbest Oksijen Radikalleri

Atomun yapısında çekirdeğin etrafında zıt hareketli olarak çiftler halinde hareket eden elektronlar (e-) bulunur. Dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren reaktif yapıdaki atom veya moleküllerdir (121). Serbest radikaller eşlenmemiş elektronlar nedeni ile kimyasal olarak çok etkilidir, kararsızdırlar ve protein, lipit, karbonhidrat, DNA gibi maddelerle hücre içinde ve

hücre dışında çok sık olarak reaksiyona girerek hücre hasarına neden olabilirler (122). Biyomoleküller, serbest radikallerle elektron alışverişi yaparak veya zincirleme reaksiyonlara katılarak yeni radikaller oluşturabilirler (123).

Serbest radikaller, aerobik canlılarda mitokondriler (solunum zinciri), hücre membranı (prostaglandin sentezi), sitokrom P450 sistemi (detoksifikasyon) ve aktif lökositlerin metabolize edilmesi sonrası oluşabilirler. Diyet, radyasyon, ilaçlar, hava kirliliği, sigara dumanı, alkol, karbon tetraklorür ve benzeri kimyasalların eliminasyonu veya detoksifikasyonu sonrası da oluştukları gözlenmiştir (124).

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucunda oluşmaktadır ve reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri (RNT) ve diğer reaktifler olmak üzere üç gruba ayrılır (125). Serbest radikaller organizmada en çok O_2 'den oluşurlar. O_2 'nin yapısında eşlenmemiş iki e^- bulunur. Oksidanlar tek elektron eksiklikleri nedeniyle başka moleküller ile kolayca elektron alışverişi yapabilen radikaller ve elektron eksiklikleri olmadığı halde başka moleküller ile radikallerden daha zayıf bir şekilde bağlanan nonradikaller olmak üzere 2 grupta toplanırlar (Tablo 6) (126).

Tablo 6. Serbest oksijen radikalleri

Radikaller	Non-radikaller
Süperoksit ($O_2^\bullet$)	Hidrojenperoksit (H_2O_2)
Hidroksil radikali ($OH^\bullet$)	Lipit hidroperoksitler ($LOOH$)
Alkoksil radikali ($LO^\bullet$)	Hipoklorik asit ($HOCl$)
Peroksit radikali ($LOO^\bullet$)	Ozan (O_3)
Nitrikosit(NO)	Singlet Oksijen ($O^\bullet$)
Hidroperoksit (HO_2)	Peroksinitrit ($ONOO^\bullet$)

Moleküler oksijen, tek elektron geçişiyle suya redüklenirken süperoksit radikaline dönüşmekte, bu radikalın dismutasyonu ile H_2O_2 oluşmakta ya da oksijenin uyarımı ile singlet oksijen açığa çıkmaktadır. Hücrelerde üretilen ve daha az zararlı olan O_2 , H_2O_2 ve NO gibi radikaller daha ileri etkileşimlerle çok daha güçlü toksik oksidanlar da oluşturabilmektedir. O_2 ve H_2O_2 'den Fe/Cu gibi metallerin varlığında, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla $HO^\bullet$ oluşumu, O_2 ve

NO'dan peroksinitrit oluşumu, O₂ ve H₂O₂'den Cl⁻ varlığında aktif nötrofillerden salınan miyeloperoksidaz tarafından HOCl oluşabilir (124).

Serbest oksijen radikalleri (SOR) kimyasal olarak çok aktiftirler ve organizmada lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitler ile reaksiyona girerek ilgili molekülün yapısında hasar oluştururlar (127).

Hücre membranlarında bolca bulunan poliansatüre yağ asitlerinin (PUVA) serbest radikaller ile oksidasyonuna lipit peroksidasyonu (LPO) denmektedir. Lipit peroksidasyonu arttıkça daha şiddetli ve karalı hal alan malondialdehite (MDA) dönüşürler. Dokuda MDA seviyesinin artması o dokuda SOR'un arttığını gösterir (128).

SOR içerdikleri aminoasitlere bağlı olarak proteinleri oksitlemektedirler. Metiyonin, sistein ve serin gibi kükürt içeren aminoasitler serbest radikallerle etkileşime en duyarlı aminoasitlerdir ve bu aminoasitlerin serbest radikallerle etkileşimleri sonucu karbon merkezli serbest radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelebilmektedir (129).

Proteinler, DNA tamir enzimleri ve DNA polimerazlar SOR'un majör hedefleri arasındadır. DNA molekülü hasarı sonucu kronik inflamasyon, enfeksiyon, yaşlanma, karsinogenezis, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli patolojilerin görüldüğü bilinmektedir. SOR protein yapısındaki enzimlerin aktivitelerini değiştirir, membran transporter proteinlerini ve reseptör etkileşimlerini bozar (130).

2.4.1. Antioksidan Sistemler

Canlı hücrelerde fizyolojik dozda bulunan oksidan ajanların artmasıyla organizmanın yapısını oluşturan proteinleri, lipidleri, karbonhidratları ve DNA'yı oksitleyerek zarar verirler. Bu zararı önlemek ve geciktirebilmek amacıyla serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere antioksidanlar denir (131).

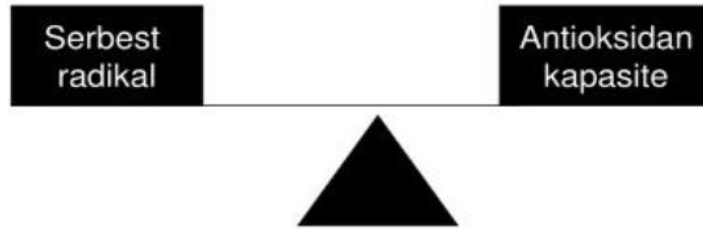
Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar da, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

Enzim olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, α tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir.

Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleridir (132).

2.5. Oksidatif Stres

SOR'un aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması durumu oksidatif stres olarak adlandırılır (133) (Resim 8).



Resim 8. Oksidatif Stres

SOR ile etkileşen nükleik asit, polisakkarit, lipid ve proteinler gibi temel hücre bileşenlerinden oluşan toksik bileşikler, hücre ve dokularda birikerek hem yapısal hem de fonksiyonel hasar meydana gelmektedir ve bazen oksidatif hücre hasarı, nekroz ya da apoptoz ile sonuçlanabilmektedir (134). Oksidatif stres sonucunda lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, membran fonksiyonlarının bozulması, protein oksidasyonu, mukopolisakkaritlerin yıkımı, monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve DNA yapısının bozulması gibi hasarlar meydana gelir. Oksidatif stres inflamasyonda da rol oynadığı için ateroskleroz, kardiovasküler hastalık, kanser, katarakt, Alzheimer hastalığı,

Parkinson hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, karaciğer, böbrek ve solunum sistemi hastalıkları ve diyabet gibi hastalıkların patogeneğinde olabilir (135).

2.5.1. HT ve Oksidatif Stres

Tiroid hormonlarının metabolik etkileri çeşitli şekillerde SOR üretimi ve oksidatif stresle bağlantılıdır. Tiroid hormonları bazal metabolizma hızını etkileyerek anabolik ve katabolik süreci hızlandırarak mitokondrideki oksijen kullanımı ve enerji tüketimi artması nedeniyle mitokondriyal elektron transportu ubikinon bölgesinde süperoksit oluşumunda artış ile sonuçlanır. Oluşan süperoksit radikalleri lipid peroksidasyonunun serbest radikal sürecini hızla başlatan hidroksil radikallerini de içeren birçok reaktif türlerinin oluşumuna öncülük eder. Bir başka mekanizma ise tiroid hormonları SOR üretimi ve ortadan kaldırılmasını sağlayan enzimleri kodlayan genlerde değişiklikler yaparak SOR üretiminin artmasına neden olabilirler. Ayrıca tiroid hormonları membran fosfolipitlerinin birleşimini etkileyerek membran geçirgenliğini değiştirerek mitokondri membranlarından SOR' un membranlarda geçişini ve hücreseel düzeyde artışını kolaylaştırır (136).

Tiroid hormonlarının antioksidan sistem üzerinde de etkileri vardır. İyot bileşiklerinin moleküler özelliklerinden dolayı SOR ve oksidatif hasarı azaltması bu etkilerden biridir (137). Tiroid hormonları reseptör aracılı antioksidan etkilerini enzimatik olmayan serbest radikal antioksidan maddelerin düzeylerini arttırarak gösterirler. Tiroid hormonları ile antioksidan enzimler arasındaki ilişki uyarının derecesine göre değişebilir. Süperoksit dismutaz gibi enzimlerin aktivitesi SOR düzeyi ve tiroid hormon düzeylerine bağlı olarak artar. Katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin düzeyleri farklı bir şekilde kontrol edilir ve tiroid hormon uyarılarına bağlı olarak düzeyleri düşebilir (138).

Otoimmün tiroid hastalıklarında ise otoimmünitenin patogeneğinde rol alan hücreseel ve humoral immünitenin SOR' ları üreterek oksidatif stresin artmasına neden olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca oksijenin reaktif yapısı ve ara ürünlerinin bazı tiroid hastalıkları gibi endokrin bezlerin otoimmün hastalıklarına katıldığı

düşünülmektedir. Bu nedenle HT hastalarında da oksidatif stres göstergelerinin antioksidan defansa göre serumda yüksek saptanması beklenmektedir.

2.5.1.1. Total Oksidatif Seviye (TOS)

Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilmektedir. Bu durum, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi ya da antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur (139). Numunedeki oksidanlar ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyonla dönüştürür. Ferrik iyonu asidik ortamda kromojenle birlikte renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekteki oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçüm hidrojen peroksit (H₂O₂) ile kalibre edilir ve sonuçlar litrede mikromolar H₂O₂ eşivalan (μ mol H₂O₂ equiv/L) olarak verilir.

2.5.1.2. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Normal koşullarda vücut endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir.

TAS'a en büyük katkı serumda bulunan antioksidan moleküllerden gelir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürikasit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır (140).

Serumda antioksidanlar etkileşim içindedirler. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla antioksidan etki oluşmaktadır. Bu sinerjik etkiye örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi verilebilir. Total antioksidan seviyesinin ölçümü antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir (139).

Numunedeki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS (Etil Benzatiazolin Sulfonik Asit) katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan

moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanmaktadır. Numunelerdeki antioksidanlar lacivert yeşil renkli ABTS radikalini renksiz ABTS formuna indirger ve ABTS solüsyonun 660 nm dalga boyunda absorbans değişikliği ölçülür. Bu absorbans değişikliği numunenin total antioksidan düzeyi ile ilişkilidir. Kalibratör olarak ise E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır.

2.5.1.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif stres indeksi toplam oksidan seviye düzeylerinin toplam antioksidan seviye oranına yüzdesi olarak belirtilir. Hesaplamadan önce TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrilir ve 100 ile çarpılarak bulunur. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (141).

$$\text{OSİ} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv/L}) \times 100 / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Equiv. /L})$$

3. MATERYAL VE METOT

Bu araştırma Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 05.04.2017 tarih ve 67 sayılı kararı ile ve Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden TTU-2018-6815 proje numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocukların anne veya babaları, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınarak yapılmıştır.

3.1. Hastalar

Bu çalışma 01.05.201-31.05.2018 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniğine başvurarak Hashimoto tiroiditi tanısıyla izleme alınan 11-17 yaş arası 30 hastadan oluşan “hasta grubu” ve 10-17 yaş arası 30 sağlıklı gönüllüden oluşan “kontrol grubu”ndan oluşturuldu.

HT için çalışmaya alınma kriterleri;

1. Anti-TPO pozitifliği ve aşağıdaki 3 kriterden birinin olması (Serum Anti-TPO seviyesi için normal değer <20 IU/mL olarak kabul edilmiştir.)

- a. Tiroid fonksiyon bozukluğu (subklinik hipotiroidi veya aşikar hipotiroidi),
- b. Başka bir neden olmaksızın tiroid boyutlarında artış (guatr) saptanması,
- c. USG’de tiroid bezinde morfolojik değişiklikler (hipoekojenite, heterojenite veya psödonodüler görünüm) bulunması

2. Anti-TPO negatif olup başka hiçbir neden olmaksızın primer hipotiroidisi veya subklinik hipotiroidisi saptanan ve tiroid USG’sinde HT ile uyumlu bulguları olan olgular

Kontrol grubu için çalışmaya alınma kriterleri;

1. Tiroid fonksiyonlarının, tiroid otoantikorlarının negatif bulunması ve tiroid USG’lerin normal olması,

2. Kronik hastalık öyküsünün olmaması,
3. Sigara içmememe, alkol kullanımı olmaması,
4. Steroid, büyüme hormonu, metformin, lipid düşürücü ilaç, diüretik gibi hormon profiline ve biyokimyasal değerlere etki edecek ilaç kullanmayanlar,
5. Antioksidan madde ve vitamin desteği almama.

Hastalar tiroid fonksiyonlarının durumuna göre dört grupta değerlendirildi:

- Ötiroid: Hem sT4, hem TSH düzeyi normal sınırlarda olanlar,
- Subklinik hipotirodi: Serum sT4 düzeyi normalken, TSH düzeyinin yüksek olanlar,
- Aşık hipotirodi: Serum sT4 seviyesi düşükken, TSH seviyesinin yüksek olanlar,
- Subklinik hipertirodi: Serum sT4 seviyesi normalken, TSH seviyesi baskılanmış olanlar.
- Aşık hipertirodi: Serum sT4 seviyesi yüksekken, TSH seviyesi baskılanmış olanlar.

Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü'nün guatr evrelendirme kriterleri (142)

Evre	Tiroid bezi
Evre 0	Herhangi bir pozisyonda görünen ya da palpe edilebilen guatr yok
Evre 1	Görülebilir guatr yok, ancak palpe edilebilir
Evre 2	Baş normal pozisyondayken görülebilir guatr varlığı
Evre 3	Uzaktan görülebilir guatr varlığı

Hastalarda;

- Yaş, cinsiyet, başvuru dönemi, tedavi durumu, aile öyküsü, doğum ağırlığı ve haftası sorgulandı ve boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Ayrıca hastalara detaylı periodontal muayene yapılarak periodontal parametreler kaydedildi

- Venöz ST4, TSH, Anti-TPO, glukoz, insülin, ALT, trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, ACTH, kortizol, kalsiyum seviyeleri belirlendi.
- Tiroid USG ile incelendi.
- Periodontal muayene sonrası diş sayısı, restore diş sayısı, çürük diş sayısı, salya miktarı, büyük azı keser hipominerilizasyonu (BAKH) için hipomineralize diş sayısı, gingival indeks, plak indeksi, cep derinliği, sondlama sırasında kanama değerlendirilerek kaydedildi.
- Oksidatif stres parametreleri (TOS, TAS) için DOS ve salya örnekleri alındı.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Vücut ağırlığı 100 grama duyarlı elektronik tartı ile ölçüldü. Ölçüm öncesi çocuğun ayakkabıları ve üst giysileri çıkarıldı. Her çocuğun boyu duvara tespit edilmiş standart boy ölçme cetveli kullanılarak ölçüldü. Boy ölçümü öncesinde ayakkabılar çıkartılıp, saç tokaları gibi başındaki aksesuarları alındı. Düz bir duvara baş arkası, sırt, kalça ve ayak topuklarının arkasının değmesi sağlanarak ölçüm yapıldı.

VKİ, elde edilen vücut ağırlığı ve boy ölçümleri kullanılarak “Vücut Kitle İndeksi=[Vücut Ağırlığı (kg)]/[Boy (m)]²” formülü ile hesaplandı.

3.3. Biyokimyasal Testler, Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması

On iki saatlik açlığın ardından sabah 08.30-09.00 saatleri arasında alınan venöz örnekten hastane laboratuvarında sT4, TSH, Anti-TPO, glukoz, insülin, ALT, trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, ACTH, kortizol, kalsiyum seviyeleri belirlendi.

3.3.1. Serum Metabolik Parametrelerin Çalışma Prensibi

Anti-TPO, serbest T4 ve TSH düzeyleri Beckman Coulter DxI 800 (ABD) cihazında kemi lüminesans immün analiz (CLIA) yöntemiyle çalışıldı. Serum glikoz, ALT, trigliserit, total kolesterol, kalsiyum, HDL ve LDL düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 (ABD) biyokimya otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Serum insülin düzeyleri Roche Cobas 6000 e600 (Almanya) hormon otoanalizöründe elektrokemilüminesans immün analiz (ECLIA) yöntemiyle ölçüldü. Serum ACTH düzeyleri Roche Cobas e411 (Almanya) hormon otoanalizöründe elektrokemilüminesans immün analiz (ECLIA) yöntemiyle ölçüldü. Serum kortizol düzeyleri Roche Cobas e601 (Almanya) hormon otoanalizöründe elektrokemilüminesans immün analiz (ECLIA) yöntemiyle ölçüldü.

3.4. Periodontal Değerlendirme

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bilim Dalı Kliniğinde hasta ve kontrol grubunun dental anamnezleri, ekstraoral ve intraoral muayeneleri yapıldı. İntraoral muayenede diş sayısı, diş çürüğü, eksik diş sayıları ve mevcut restorasyonları değerlendirildi, DMF (decay=çürük diş, missing=eksik diş, filled=restore diş) olarak kaydedildi. BAKH değerlendirildi.

Periodontal muayenede cep derinliği, gingival indeks, plak indeksi, sondlama sırasında kanama varlığı veya yokluğu değerlendirilip kaydedildi. Yapılan tüm klinik ölçümler DOS örneklerinin alınmasını takiben yapılarak, başlangıç değerleri olarak kaydedildi.

3.4.1. Cep Derinliğinin (CD) Belirlenmesi

Cep derinliğinin belirlenmesi amacıyla periodontal sond kullanıldı. (Michigan O Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL). Ölçümler sırasında sondun kendi ağırlığı ile dişin uzun aksına paralel olarak kullanılmasına özen gösterildi. CD her diş için 6 bölgeden (mezio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mezio-lingual/palatal, mid-lingual/palatal, disto-lingual/palatal) ölçülerek milimetre (mm) cinsinde kaydedildi.

Kaydedilen değerler her diş için toplanarak 6'ya bölünerek diş için, diş değerleri toplanıp diş sayısına bölünerek birey için ortalama CD değeri belirlendi.

3.4.2. Gingival İndeks Belirlenmesi (Gİ) (143)

Bu indekste dişeti inflamasyonu tüm dişlerin fasial, lingual/palatinal, mesial ve distal toplam dört yüzeyinde değerlendirildi. Verilen skorlar toplanıp dörde bölünerek diş için, diş değerleri toplanıp diş sayısına bölünerek birey için ortalama Gİ değeri belirlendi. Skorlama;

- 0) Sağlıklı dişeti,
- 1) Hafif inflamasyon, hafif renk değişikliği ve dem var, sondlamada kanama yok,
- 2) Orta dereceli inflamasyon, dişeti, parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondlamada kanama var,
- 3) şiddetli inflamasyon, belirgin kırmızılık ve dem, spontan kanamaya eğilim ve ülserasyon var.

3.4.3. Plak İndeksi (Pİ) Belirlenmesi (143)

Bu indekste oral hijyen seviyelerinin belirlenmesi amacıyla plak miktarı tüm dişlerin fasial, lingual/palatinal, mesial ve distal toplam dört yüzeyinde değerlendirildi. Bu belirlemelere göre dişin dört yüzeyi için ayrı skor verilmiş ve toplam dörde bölünerek dişin skoru, dişlerin değerlerinin toplamı da diş sayısına bölünerek birey için plak skoru bulundu. Skorlama;

- 0) Dişte gingival alanda hiç plak yok,
- 1) ıplak gözle gözlenmeyen, ancak sond ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı,
- 2) Dişeti bölgesi inceden orta kalınlığa kadar plakla kaplıdır ve çıplak gözle izlenir,
- 3) Yumuşak eklenti fazladır, kalınlığı gingival sulkusu doldurur.

3.4.4. Sondlamada Dişeti Kanamasının Belirlenmesi (144)

Sondlama ile meydana gelen dişeti kanamasının değerlendirilmesinde Sondlamada Kanama İndeksi (SKİ) kullanıldı. Bu indekse göre;

Pozitif (+), Sondlamada kanama (SK) varlığını,

Negatif (-), Sondlamada kanama olmadığını göstermektedir.

SK periodontal sond kullanılarak cep içerisinde sondun kendi ağırlığınca basınç uygulanmasını takiben her dişin 4 bölgesi için (midmezial, mid-bukkal, mid-distal, mid-lingual/palatal) değerlendirilerek pozitif (+) veya negatif (-) olarak belirlendi ve yüzde olarak kaydedildi. Her hasta için sondlamada kanama değeri yüzdesi şu şekilde hesaplandı;

SK yüzdesi= sondlamada kanaması olan diş sayısı x100 / toplam diş sayısı

3.4.5. Salya Örneklerinin Elde Edilmesi

Salya örnekleri hasta yemek yedikten en erken 1 saat sonra, koltukta dik oturur pozisyonda, başı steril bir petri kutusunun içerisine eğilerek, burnundan nefes alması ve ağzını açık bırakması istenerek toplandı ve 10 dakikalık uyarılmamış salya örnekleri elde edildi. Salya hacmi steril enjektör ile ölçülerek mL cinsinden kaydedildi. Santrüfuj tüplerine alınan salya örnekleri analiz edilene kadar -80 °C de saklandı. Bu örneklerden oksidatif stresi belirlemek için TOS, TAS çalışıldı.

3.4.6. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

DOS örnekleri hasta grupları için 5 mm veya daha fazla cep derinliği olan 2 dişten steril kağıt şeritler (Periopaper strips, OraFlow, Amityville, NY) kullanılarak elde edildi. Örnekleme her dişin bir cep bölgesinden yapıldı (145). Örnekleme bölgesi rulo pamuk ile izole edildikten ve supragingival plak bölgeden uzaklaştırıldıktan sonra bölge plak/salya kontaminasyonunun önlenmesi için nazikçe hava ile kurutuldu. Kağıt şeritler mekanik travma yaratmamaya özen göstererek peri-implant oluğa yaklaşık 1mm derinliğinde yerleştirilerek, 30 sn. standart örnekleme süresi tanındı (Resim9). Buharlaştırma riskinin önlenmesi için kağıt şeritler hemen önceden kalibre edilmiş olan elektronik gingival sıvı ölçüm cihazına (Periotron 8000,

OraFlow, Amityville, NY) transfer edilerek hacim değerleri ölçüldü. Yapılan ölçüm değerleri yazılım programı (Periotron Professional 3.0, OraFlow, Amityville, NY) yardımı ile mikrolitreye çevrildi. Her hasta için elde edilen 2 ölçümün ortalaması alınarak, bir hasta için ortalama DOS hacmi belirlendi. Ölçümün yapılmasını takiben kağıt şeritler steril eppendorf tüplere alınarak - 80°C’de saklandı.



Resim 9. Periodontitli hastadan dişeti oluk sıvısı alınması

3.4.7. DOS Örneklerinin Laboratuvar Çalışmaları

Çalışma günü elde edilen DOS örneklerinin ekstraksiyonu için eppendorf tüpler içerisinde saklanan Periopaper’ların turuncu bölgeleri kesilerek uzaklaştırıldı. Kalan Periopaper örnekleri üzerine pH’ı 7.0 olan 400 mikrolitre Phosphate Buffered Saline (PBS) eklendi, vortekslendi, saliva örnekleri ile birlikte 3000 g’de 10 dakika santrifüj edildi ve üst fazdan çalışma yapıldı.

Bu örneklerden oksidatif stresi belirlemek için TOS, TAS çalışıldı.

3.4.8. TAS ve TOS Çalışma Prensibi

Numunelerde spektrofotometrik yöntemle Rel Assay Diagnostics Assay kitleri kullanılarak Erel metodu ile TAS ve TOS çalışılmıştır. Örneklerden standardizasyon amacı ile mikroprotein düzeyi çalışıldı Her iki kit de Olympus AU 400 otoanalizörüne aplike edilmiştir. TAS ve TOS sonuçları gram protein miktarı ile oranlandı ve TAS/g prt, TOS/g prt sonuçları ve OSİ hesaplandı.

TAS prensibi: Özcan Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup numunede bulunan antioksidan maddeler, kit içindeki reaktiflerden biri olan koyu mavi-yeşil renkteki ABST radikal solüsyonunu renksiz forma redüklemiştir ve reaksiyon karışımının 660 nm deki absorbands değişimi ölçülmüştür. Absorbans değişimi, numunede bulunan TAS düzeyi ile doğru orantılıdır. Yöntem, stabil antioksidan standart solüsyonu (E vitamini analogu) Trolox Equivalent ile kalibre edilmiştir (146). % CV:10, Linearitesi: 1,2-1,5 mmol/L.

TOS prensibi: Özcan Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Numunede bulunan oksidan maddeler, ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyon haline okside etmiştir. Ferrik iyon formu, asidik ortamda kromojen ile renkli bir kompleks meydana getirmiştir. Renk oluşumu; numunedeki oksidan moleküllerin miktarı ile doğru orantılı olduğundan, spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve TOS değeri elde edilmiştir. Yöntem, hidrojen peroksit ile kalibre edilmiştir (146). %CV:10, Linearitesi: 4-6 µmol/L.

Elde edilen TAS ve TOS değerleri kullanılarak OSİ değerleri aşağıdaki gibi hesaplanır:

$OSİ = TOS/TAS$ şeklinde bölünerek hesaplanmıştır.

$OSİ = TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv/L}) \times 100 / TAS (\mu\text{mol Trolox Equiv. /L})$

OSİ düzeyi için standart bir değer ve aralık yoktur, sadece gruplar arasında karşılaştırma için kullanılır.

3.5. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Derin dondurucu: Kirsch Bosch -80°C (Almanya)
2. Otomatik pipetler: Ependorf (Almanya), Gilson (Fransa)
3. Beckman Coulter DxI 800 hormon otoanalizörü (ABD)
4. Beckman Coulter AU5800 biyokimya otoanalizörü (ABD)
5. Roche Cobas 6000 e600 hormon otoanalizörü (Almanya)
6. Roche Cobas e411 hormon otoanalizörü (Almanya)
7. Roche Cobas e601 hormon otoanalizörü (Almanya)

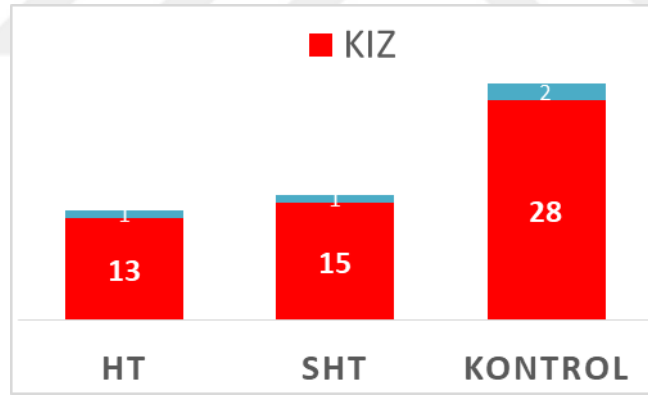
8. Periopaper strips, Oraflow (ABD)
9. Periotron 8000, OraFlow, (ABD)
10. Periotron Professional 3.0 volüm belirleyici program, Oraflow (ABD)
11. Rel Assay Diagnostics Total Antioksidan Status (Türkiye)
12. Rel Assay Diagnostics Total Oksidan Status (Türkiye)
13. Olympus AU 400 biyokimya otonalizörü (Almanya)

3.6. İstatiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapmalar (SS) kullanıldı. Analizlerde veriler arası karşılaştırmada Kruskal Wallis ve Ki-kare Testi, ilişki göstermek için Pearson Korelasyon Testi kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 23 versiyonu (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine ve Genel Pediatri Polikliniğine başvuran 30 Hashimoto tiroiditli (28 K/2 E), 30 sağlıklı hasta (28 K/2 E) çalışmaya dahil edildi (Resim 10). Anti-TPO>100 IU/mL ve tiroid ultrasonografide heterojenite tespit edilenler HT tanısı aldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi ötroid idi (TSH ve sT4 normal). HT hastaları TSH değerine göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1 HT hastaları 14 kişiden (13 K/1 E) oluşmaktaydı ve TSH değeri <2,5 µU/mL idi. Grup 2 HT hastalarını “subklinik hipotiroidi” olarak sınıflandırdık, 16 kişiden oluşmaktaydı (15 K /1 E) ve TSH değeri >2,5 µU/mL idi. Grup 3 ise sağlıklı gönüllü çocuklardan oluşmaktaydı (Tablo 8). Grupların yaş ortalaması açısından fark bulunmamaktaydı. Grup 1 yaş ortalaması 15,0±2,0 yıl, grup 2 yaş ortalaması 15,5±2,0 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 14,5±2,3 yıl olarak saptandı. VKİ grup 1 HT hastalarında 22,5±2,3 kg/m², subklinik HT (sHT) hastalarında 23,3±5,40 kg/m², kontrol grubunda 21,1±4,1 kg/m² idi. Gruplar arasında yaş ve VKİ arasında fark yoktu (p=0,358, p=0,116)



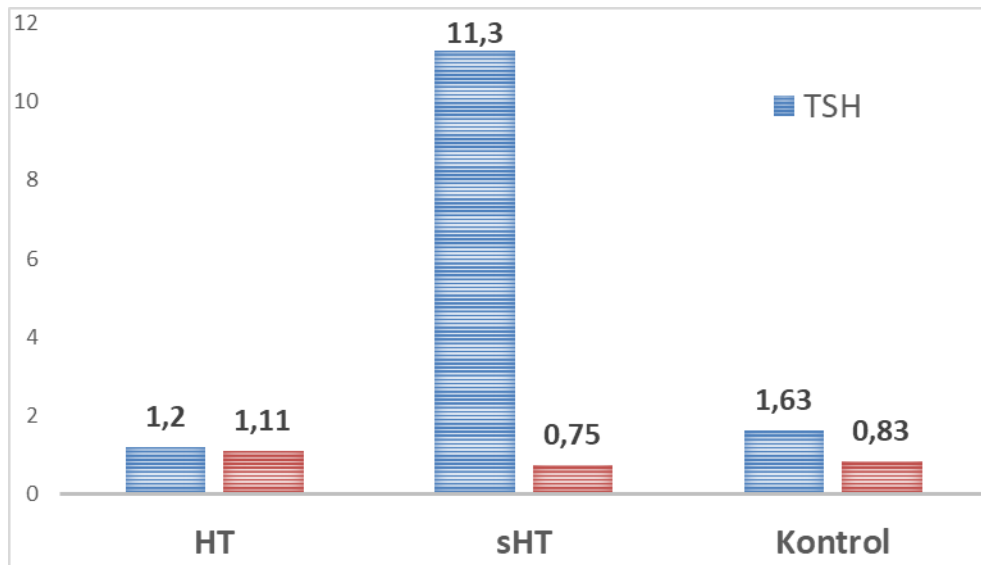
Resim 10. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı

Demografik özelliklerin ve metabolik parametrelerin ortalama değerleri gruplara göre karşılaştırıldı. , Anti-TPO açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. HT ve sHT grubunun Anti-TPO düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu tespit edildi (p=0,001). Glukoz, insülin, trigliserid, total kolesterol, kortizol, ACTH, ALT, Ca açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri ve metabolik parametrelerin ortalama değerleri ve gruplar arası karşılaştırma

	HT (TSH<2,5 uIU/mL) Ort+SS	sHT (TSH>2,5 uIU/mL) Ort+SS	Kontrol Ort+SS	p değeri
Kız/Erkek	13 K /1 E	15 K /1 E	28 K/2 E	
Yaş	15,01±2,03	15,51±2,01	14,51±2,32	0,358
VKİ (kg/m ²)	22,51±2,32	23,32±5,40	21,18±4,17	0,116
Anti-TPO (IU/ mL)	469,05±390,31	594,09±309,20	1,67±1,21	0,001
sT4 (ng/dL)	1,11±0,52	0,75±0,14	0,83±0,11	0,985
TSH (uIU/ mL)	1,20±0,96	11,32±18,70	1,63±0,75	0,001
Glukoz (mg/dL)	91,64±7,88	92,94±6,38	96,60±12,53	0,461
İnsülin (µU/mL)	16,59±9,47	18,31±8,58	15,83±12,16	0,257
Trigliserid (mg/dL)	103,04±62,22	104,79±41,31	91,81±36,26	0,569
Total kolesterol (mg/dL)	144,86±37,80	157,25±36,46	140,37±28,72	0,326
Kortizol (µg/dL)	9,67±5,79	8,67±3,16	8,46±4,44	0,769
ACTH (pg/mL)	13,09±4,83	18,66±8,49	16,52±9,80	0,202
ALT (U/L)	14,77±9,34	19,95±17,38	15,53±3,77	0,433
Ca (mg/dL)	9,94±0,32	10,08±0,53	9,90±0,44	0,381

HT: Hashimoto tiroiditi, sHT: Subklinik hipotiroidi, VKİ: Vücut kitle indeksi, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, sT4: Serbest T4, TSH: Tiroid stimulan hormon, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, ALT: Alanin aminotransferaz, Ca: Kalsiyum



Resim 11. sT4 ve TSH düzeylerinin gruplara göre dağılımı

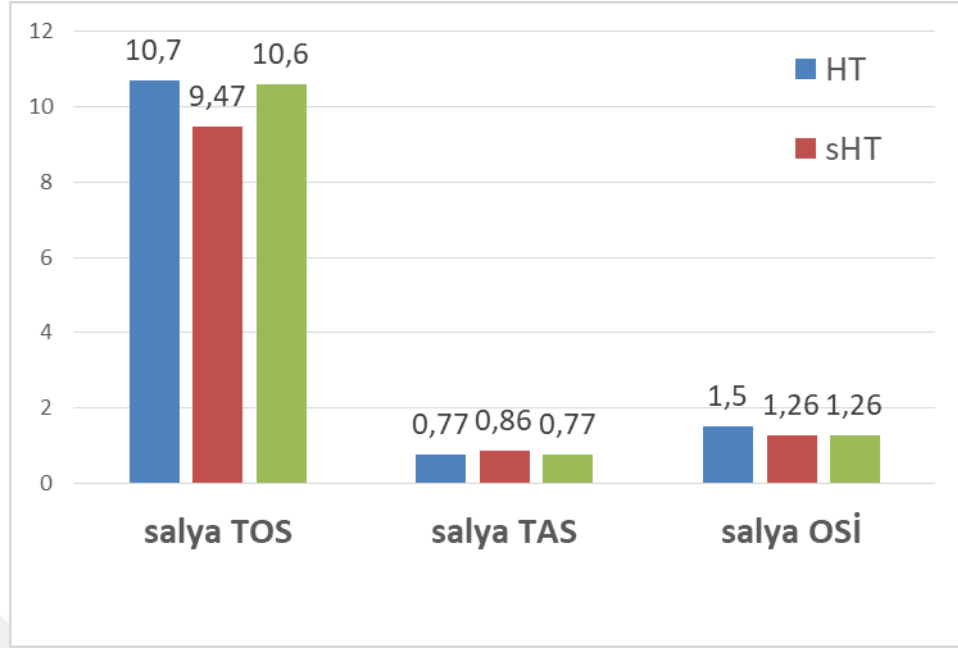
Periodontal parametrelerin ortalama değerleri gruplara göre karşılaştırıldı. Gİ, gingival indeksi bölgesel (Gİb), Pİ, plak indeksi bölgesel (Pİb), CD, cep derinliği bölgesel (CDB), SKİ, DMF, BAKH, salya akış hızı açısından gruplar arasında istatiksels olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 10).

Tablo 9. Periodontal parametrelerin ortalama değerleri ve gruplar arası karşılaştırma

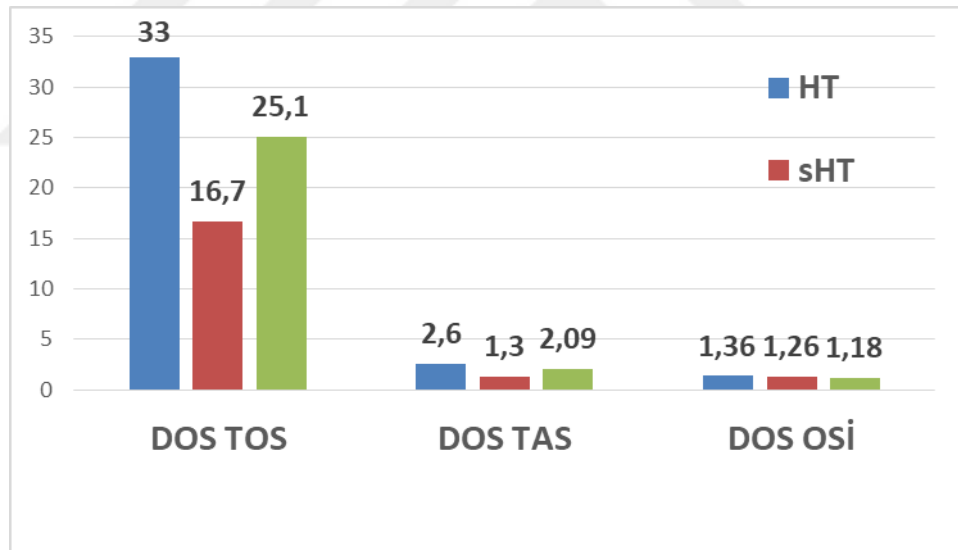
	HT (TSH<2,5 uIU/mL) Ort+SS	sHT (TSH>2,5 uIU/mL) Ort+SS	Kontrol Ort+SS	p değeri
Gİ	1,49±0,38	1,42±0,34	1,47±0,41	0,96
Gİb	1,62±0,82	1,63±0,50	1,47±0,58	0,57
Pİ	1,25±0,35	1,18±0,36	1,22±0,34	0,94
Pİb	1,19±0,80	1,27±0,65	1,67±2,06	0,90
CD (mm)	1,50±0,29	1,49±0,27	1,44±0,30	0,49
CDB (mm)	1,62±0,36	1,78±0,60	1,53±0,56	0,38
SKİ	0,77±0,22	0,79±0,23	0,67±0,30	0,39
DMF	7,93±5,12	6,94±4,31	7,53±3,21	0,45
Salya akış hızı (mL/dak)	1,5±0,21	1,56±1,18	1,47±0,21	0,31
BAKH	5,00±2,63	5,06±3,71	5,27±3,79	1,00

Gİ: Gingival indeks, Gİb: Bölgesel gingival indeks, Pİ: Plak indeksi, Pİb: Bölgesel plak indeksi, CD: Cep derinliği, CDB: Bölgesel cep derinliği, SKİ: Sondlamada kanama indeksi, DMF: Decay=rk diş, Missing=eksik diş, Filled=restore diş, BAKH: büyük azı keser hipominerilizasyonu

Oksidatif stres parametrelerinin ortalama değerleri gruplar arası karşılaştırıldı. Salya TOS, Salya TAS, Salya OSİ ve DOS TOS, DOS TAS ve DOS OSİ açısından gruplar arasında istatiksels olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 10) (Resim 12, 13, 14, 15, 16, 17).



Resim 12. Salyadaki oksidatif stres parametrelerinin gruplara göre dağılımı

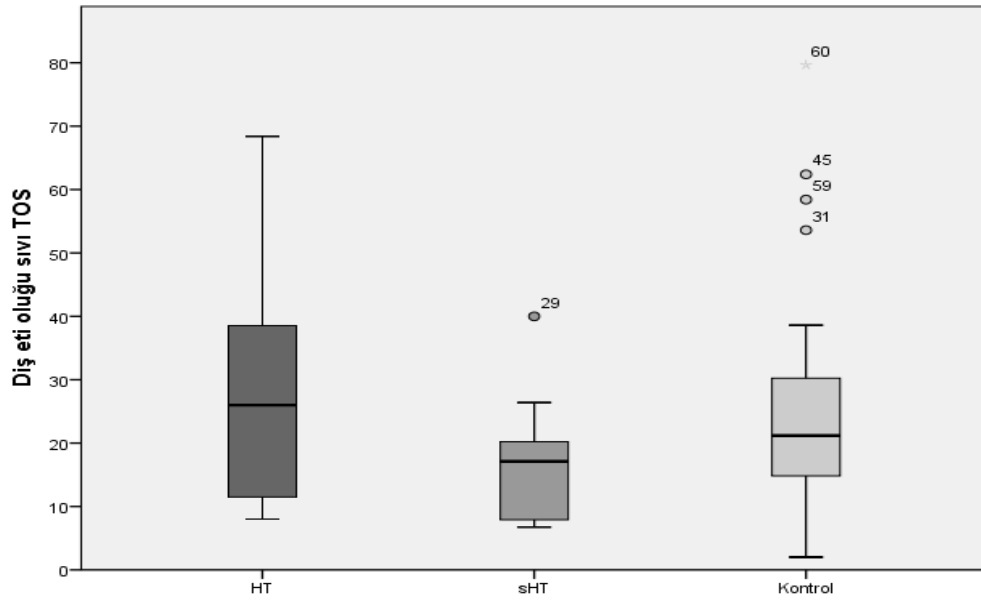


Resim 13. Dişeti oluğu sıvısındaki oksidatif stres parametrelerinin gruplara göre dağılımı

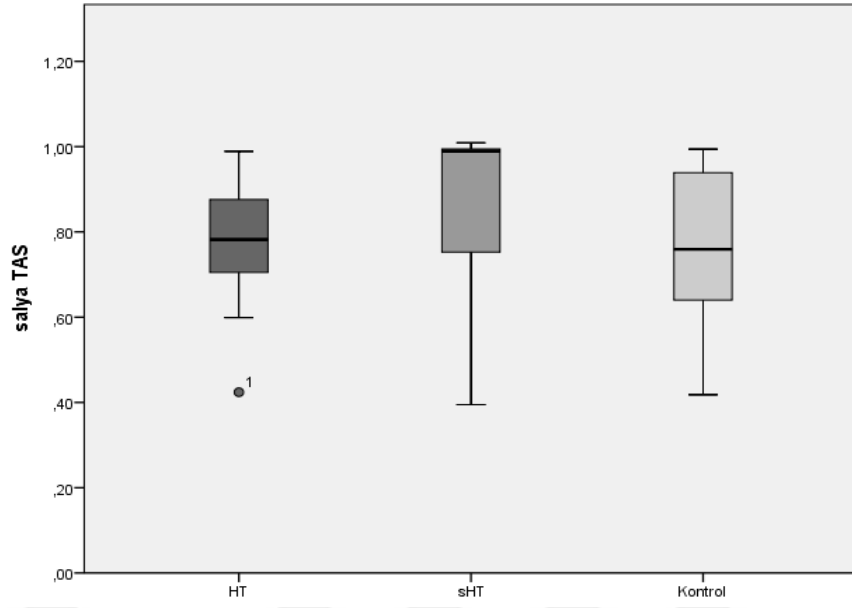
Tablo 10. Oksidatif stres parametrelerinin ortalama değerleri ve gruplar arası karşılaştırma

	HT Ort+SS	sHT Ort+SS	Kontrol Ort+SS	p değeri
Salya TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	10,7 $\pm$ 2,84	9,47 $\pm$ 2,78	10,6 $\pm$ 2,17	0,19
Salya TAS (mmol Troloks Eqv./L)	0,77 $\pm$ 0,15	0,86 $\pm$ 0,21	0,77 $\pm$ 0,17	0,06
Salya OSİ (Arbitrary unit)	1,50 $\pm$ 0,61	1,26 $\pm$ 0,75	1,48 $\pm$ 0,54	0,07
DOS TOS konsantrasyonu ($\mu\text{M H}_2\text{O}_2$ equivalent)	33,08 $\pm$ 29,94	16,71 $\pm$ 0,21	25,12 $\pm$ 17,16	0,14
DOS TAS konsantrasyonu (mM Trolox equivalent)	2,67 $\pm$ 2,24	1,37 $\pm$ 0,57	2,09 $\pm$ 1,27	0,11
DOS OSİ (Arbitrary unit)	1,36 $\pm$ 0,49	1,26 $\pm$ 0,46	1,18 $\pm$ 0,40	0,37

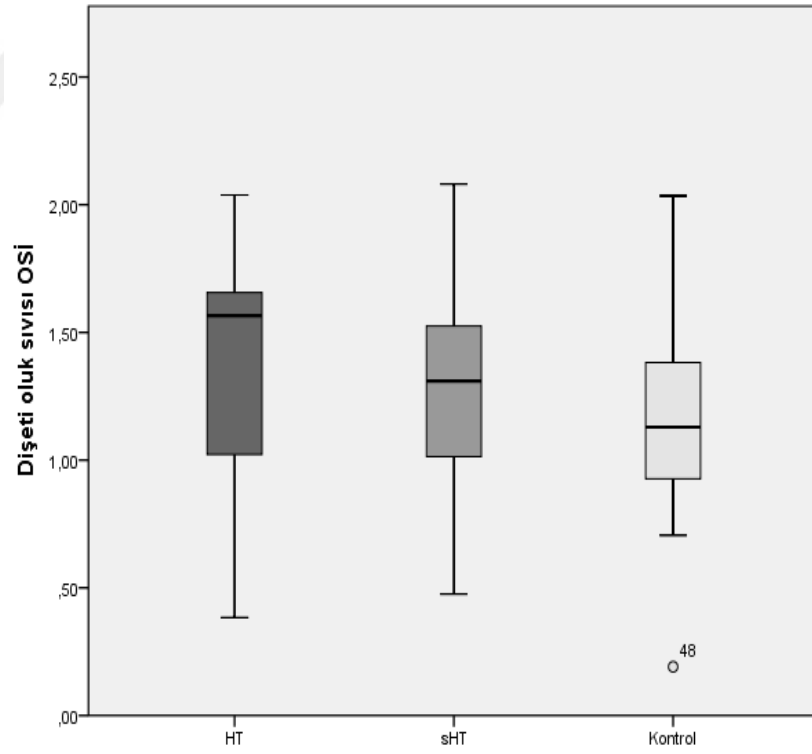
TOS: Total oksidan seviye, TAS: Total antioksidan seviye, DOS: Dişeti oluğu sıvısı, OSİ: Oksidatif stres indeksi



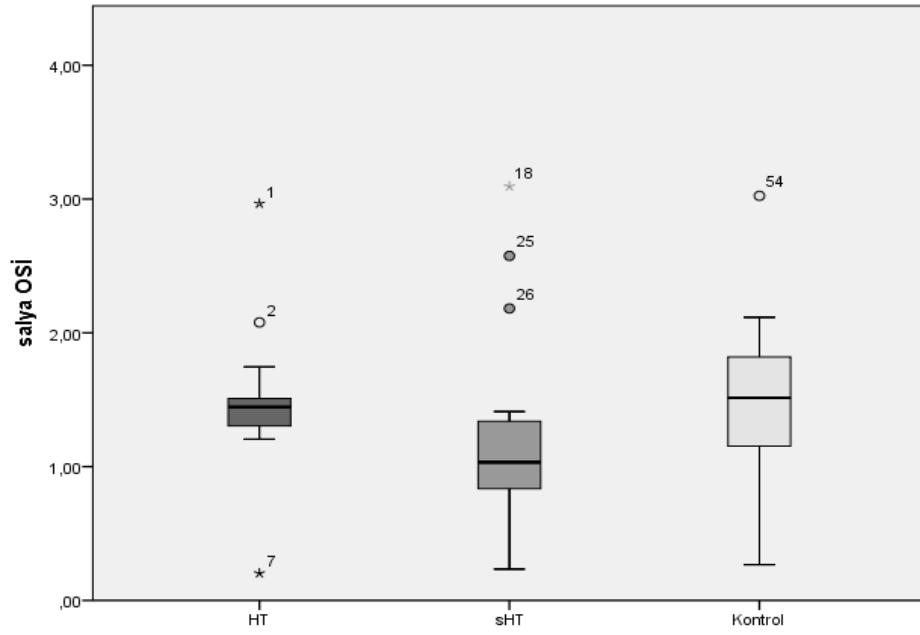
Resim 14. Dişeti oluğu sıvısındaki TOS değerinin HT, sHT ve kontrol grubu ile karşılaştırılması



Resim 15. Salyadaki TAS değerin HT, sHT ve kontrol grubu ile karşılaştırılması



Resim 16. Dışeti oluğu sıvısındaki OSI değerin HT, sHT ve kontrol grubu ile karşılaştırılması



Resim 17. Salyadaki OSİ değerinin HT, sHT ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Gİ ile TOS salya, CD ile OSİ salya, OSİ DOS ile SKİ arasındaki ilişki değerlendirildi. Gİ arttıkça TOS salya artmasına, OSİ DOS arttıkça SKİ artmasına ve CD arttıkça OSİ salya düzeyi azalmasına rağmen aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Okidatif stres parametreleri ve periodontal parametrelerin arasındaki korelasyonlar

		r	p
Gİ	TOS salya	0,004	0,974
CD	OSİ salya	-0,026	0,842
OSİ DOS	SKİ	0,028	0,836

r: Pearson korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

‘Kronik lenfositik tiroidit’ ve ‘kronik otoimmün tiroidit’ olarak da bilinen HT, iyot alımının yeterli olduğu ülkelerde guatr ve akkiz hipotiroidizmin en sık nedenidir (18-20). tiroid bezinin inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ile anti-TG ve anti-TPO gibi tiroide spesifik oto-antikorların yapımı ile karakterizedir (147).

Prevelansı çocuklarda % 1,2-3 olup sıklığı kızlarda 4-7 kat fazladır ve yaş arttıkça görülme sıklığı artar, adölesan döneminde pik yapar (52). Bizim çalışmamıza katılan hastaların da yaşı 11-17 arasında ve %93,3’ü kız hastalardan oluşmaktaydı.

HT olan aile bireylerinde de görülme sıklığı artmıştır ve birinci derece akrabalarında tiroid otoantikorları sıklıkla pozitif bulunur (34). Markovic ve arkadaşları, Hashimoto tiroiditli çocukların %37,1’inin ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olduğunu, Marinovic ve arkadaşları %23, Zak ve arkadaşları %25, Manji ve arkadaşları %64’ünün ailesinde tiroid fonksiyon bozukluğu olduğunu bildirmişlerdir (148-151). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Özsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %35,8 hastada ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunmuştur (152). Bizim çalışmamızda da ailede tiroid hastalığı öyküsü %56,7 olarak tespit edilmiştir.

HT tanısı klinik bulgularla birlikte tiroid antikorlarının gösterilmesi ve ultrasonografik olarak konulur. Anti TPO, HT tanısı koymak için en iyi serolojik göstergeçtir. HT’li hastaların %95’inde pozitif olarak bulunur. AntiTPO antikoru sayısı tiroid bezini infiltre eden otoreaktif lenfosit sayısı ile ve sonografik olarak ekojenite derecesiyle orantılıdır (153). Anti-TG anti TPO’ya göre daha az sensitiftir. HT’li hastaların %60-80’inde pozitifdir (154). Özsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama serum anti-TPO seviyesi 353 IU/mL, Yeşilkaya ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %79,4’ünün serum anti TPO antikorunun pozitif olduğu saptanmıştır (152, 155). Bizim çalışmamızda ortalama serum anti-TPO seviyesi $535,83 \pm 349,05$ IU/mL idi.

HT otoimmün bir hastalık olduğu için diğer otoimmün hastalıklarla görülme oranı artmıştır. Kronik mukokutanöz kandidiyazis, edinsel hipoparatiroidi ve Addison hastalığı ile karakterize tip 1 otoimmün poliglandüler sendromu (OPS) olan hastaların %10’unda otoimmün tiroidit (OT) görülür. Tip 1 diyabetes mellitus veya

Addison hastalığının birlikteliği ile karakterize tip 2 OPS hastalarının ise %70-75'inde otoimmün tiroid hastalığı gözlenir. HT ayrıca çölyak pernisiyöz anemi, vitiligo, alopesi ve immün trombositopenik purpura (ITP) gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olma eğilimindedir (156). Markovic ve arkadaşlarının yaptığı HT'li hastaların %13.9'unda eşlik eden başka otoimmün hastalık tespit edildi (148). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Yeşilkaya ve arkadaşları olguların %10'unda (%6 tip 1 DM, %4 Çölyak), Özsu ve arkadaşları ise olguların %26.4'ünde (%21.7 tip 1 DM) eşlik eden bir veya birden fazla hastalık tespit etmiştir (152, 155). Bizim çalışmamızda HT hastalarında ek otoimmün hastalık tespit edilmedi.

Son yıllarda Hashimoto tiroiditi ve periodontal hastalık ilişkisi ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmış olup periodontal hastalık ve bazı sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiler ve bunların mekanizmaları üzerindeki çalışmalar ilgi çekmektedir. Periodontal hastalık ile diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, düşük doğum ağırlığı, obezite ve respiratuvar sistem hastalıkları yoğun bir şekilde çalışılmış ve çalışılmakta olan konulardır (71). Szanto A ve arkadaşları tiroid gibi endokrin bezlerinde meydana gelen otoimmün değişikliklerin, tükürük bezleri gibi ekzokrin bezlerinde de görülebileceğini öne sürmüşlerdir (157).

Periodontitis, patojen mikroorganizmalar, konak yanıtı, çevresel ve sistemik faktörler gibi birçok etkenin neden olduğu çok faktörlü kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Konak cevabının, invaziv olmayan bir yöntem olan DOS elde edilmesiyle incelenmesi periodontal hastalıkların teşhis etiyopatogenezi açısından önemli bilgiler sunmuştur. DOS'un kolay, tekrarlanabilir, noninvaziv bir şekilde elde edilebilmesi, farklı bölgeler ve farklı zamanlarda örnekleme imkanı sağlaması, periodontal hastalıklarda lokal yıkım alanında bulunması gibi avantajları nedeniyle sık yararlanılan bir araştırma metodu olmuştur (158).

Biz de çalışmamızda HT ile periodontal hastalık arasında olası ortak mekanizmalarından biri olarak kabul edilen oksidatif stresi araştırmak için DOS ve salya örnekleri almayı ve periodontal indekslerle, salya ve DOS oksidatif stres parametreleri ilişkisini incelemeyi amaçladık. Scardina ve Messina' nın yaptığı çalışmada periodontal tedaviye zayıf doku yanıtı ile ilişkili olarak HT ve

periodontitisin olası bir ilişkisini önermişlerdir. HT olgularında değişmiş gingival mikrosirkülasyon sonucu hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirmeleri için, bazı reseptörlerin endotelyal duvarla paralel şekilde çalışmaları gereklidir. Düşük dereceli kronik inflamasyonla başvuran bu hastalarda endotel disfonksiyonu, Cox-2'ye bağlı bir yolla nitrik oksit mevcudiyetini bozarak oksidatif stresin artmasına neden olur. Oral bulgular arasında makroglossi, gecikmiş kök sürdürme, azalmış tükürük bezi sekresyonu, zayıf periodontal sağlık, yara iyileşmesinde gecikme ve temporomandibular eklemden osteoartrit içerir (116). D.S. Feitosa ve arkadaşları, sıçanlarda yaptığı bir çalışmada tiroid hormonlarının, periodontal kemik kaybına ve diş destekli alveolar kemiğin kalitesine olan etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Tiroid hormonlarının serum seviyelerindeki azalmanın, artan sayıda emici hücrenin bir fonksiyonu olarak periodontitis ile ilişkili kemik kaybını arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır (119). Bizim çalışmamızda periodontal parametreler incelendiğinde Gİ, Pİ, DMF düzeyleri HT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. CD, SKİ, salya akış hızı HT ve SHT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Hashimoto tiroiditinde tiroid harabiyetine ve inflamasyonuna neden olan otoantikorlar, T ve B lenfositler tarafından oluşur. T lenfositler Th1 aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlerle makrofajları aktive ederek direk tiroisit yıkımına veya CD+8 sitotoksik T hücrelerini uyararak tiroid hücrelerinin apoptotik harabiyetine neden olur. Th2 üzerinden ise IL-4 ve IL-5 sentezleyerek tiroid otoantikorlarının oluşmasına ve dolaylı olarak tiroisit yıkımına sebep olur. B lenfositlerde Th2 gibi plazma hücreleri aracılığıyla tiroid otoantikorlarının oluşmasıyla tiroisit yıkımına yol açar (159).

Serbest radikal üretimi antioksidan savunma sistemine göre arttığı zaman hücrelerde oksidatif stres meydana gelir. Mitokondride ROT sürekli olarak ksantin oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz ve sitokrom P450 oksidaz gibi hücresel enzimler tarafından siklooksijenaz yolağıyla mitokondriyal solunum zincirinde oluşturulur. İnflamasyon, radyasyon, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı, ozon ve azot dioksit, kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle reaktif oksijen metabolitlerinin düzeyinde ciddi derecede artış olur.

Mitokondride oluşan bu serbest radikaller karşılaştıkları molekülleri okside etme eğilimindedirler. Sonuçta oluşan serbest radikaller oksidatif hasar gen ekspresyonunda, protein yapı ve fonksiyonunda, lipid ve membran bütünlüğünde değişikliklere neden olur. Oksidatif stresin birçok hastalık grubunda hücre hasarı ve hücre ölümüne katkıda bulunduğu kabul edilmektedir (160). Tiroid epitel hücrelerinde tiroid hormon sentezinde gerekli olan ROT (hidrojen peroksit) üretilir. Hidrojen peroksit yüksek dozlarda tiroisitlerde apoptozis ve nekroza neden olur (161).

Farklı oksidan moleküllerin (H_2O_2 , LOOH, SOD gibi) ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığı için serumda TOS ölçen yöntemler geliştirilmiştir (146). Antioksidanlar birbirleri ile sürekli etkileşim ve yapılanma içerisinde olduklarından her antioksidanın tek başına ölçülmesi antioksidan sistemi tam anlamıyla yansıtmayabilir. Bu yüzden TAS ölçümü antioksidan durumun saptanmasında önemli bir ölçüm metodudur (162). OSI, total oksidanların total antioksidanlara bölünmesi sonucu elde edilen bir parametredir. Oksidatif stresi kompanze edebilecek düzeyde antioksidanların bulunması oksidan ve antioksidanların normal düzeylerde olduğunu göstermektedir. Bu durumda oksidatif stres indeksi düşük olacağı için oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidasyonları, protein oksidasyonu ve DNA hasarları beklenmemektedir. Otoimmün hastalıkların patogeneğinde çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle T ve B lenfositlerinin otoantikor ve ROT üretimine yol açarak katkıda bulunduğu daha önce birçok çalışmada gösterilmiştir. Perl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otoimmün bir hastalık olan SLE’ de oksidatif stresin hem patogeneşte rol aldığı hem de hastalık seyrinde artabileceği ileri sürülmektedir (163). Grygiel ve Puszczewicz’in yaptığı bir çalışmada başka bir otoimmün hastalık olan sistemik sklerozda da oksidatif stres düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (164). Baser ve arkadaşları ötiroid HT hastalarında oksidatif stres düzeyini belirlemek için yaptıkları bir çalışmada HT grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla TAS düzeyini daha düşük, TOS düzeyini ise daha yüksek saptamışlar (165). Wang ve arkadaşları tiroid kanseri, graves, HT ve sağlıklı kontrol grubunda oksidatif stres düzeyini belirlemek için yaptıkları bir çalışmada; TAS düzeyi hipotiroidi grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanırken, TOS ve OSI düzeyi daha yüksek saptanmıştır (166).

Gerenova ve arkadaşlarının yaptığı HT'li hastaları oksidatif stres yönünden incelediği çalışmada lipid peroksidasyon markeri malondialdehidi (MDA), hücre içi enzimatik antioksidan madde olan SOD'u kontrol grubu ile benzer bulmuş ve yine hücre içi enzimatik antioksidan olan glutatyon peroksidazı ve katalazı kontrol grubundan düşük bulmuşlardır. Sonuç olarak HT'nin her döneminde hücre içi antioksidan sistemin yetersiz olduğunu tespit etmişlerdir (167).

Fakat oksidatif stres ile HT arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte, sonuçları çelişkilidir. Çalışmamızda da HT hastaları oksidatif stres parametreleri bakımından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DOS OSI düzeyi HT olan gruplarda kontrol grubuna yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Salya TOS ve DOS TOS düzeyleri, salya OSI düzeyleri HT grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. DOS TAS düzeyleri sHT grubunda kontrol grubuna ve HT grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Salya TAS düzeyi açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. HT'nin patogenezinde rol alan inflamasyon oksidatif stres düzeyini artırır. İnflamasyonun oksidatif stres üzerindeki rolünü iki şekilde açıklayabiliriz. Bunlardan birincisi; inflamasyonun direkt tiroid epitel hücrelerinde hidrojen peroksit düzeyini arttırması, ikincisi HT patogenezinde rol alan T ve B lenfositlerin NOX enzimini aktive ederek aşırı ROT üretimine neden olması olabilir. Nanda ve arkadaşlarının anti TPO pozitif ve negatif olan hipotiroidi hastalarında yaptıkları bir çalışmada, oksidatif stres düzeyinin anti TPO pozitif hasta grubunda diğer gruba kıyasla daha yüksek saptanması; oksidatif stres düzeyinin otoimmüniteye bağlı inflamasyonla ilişkili olduğunu ve inflamasyon durumunda oksidatif stres düzeyinin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (168). Padberg ve arkadaşlarının çalışmasında ve Romaldini ve arkadaşlarının çalışmasında ise levotiroksin tedavisi ile tiroid otoantikorları titresinin düştüğü, tiroid bezinin küçüldüğü gösterilmesine bağlı olarak oksidatif stres azalmış olabileceği tespit edilmiş (169, 170).

Bizim çalışmamızda da antikor düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu sHT grubunda, DOS'taki antioksidan parametreler kontrol ve HT grubuna göre daha düşük saptandı.

HT hastalarında artmış TOS ve OSİ hastalığın gelişiminden önce bu hastalarda mevcut olabilir. Ya da tiroiddeki inflamasyon buna sebep olmuş olabilir. Hangisinin önce olduğunu kesin olarak söylemek zor. Bizim çalışmamızda oksidatif stres ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi ayrıntılı göstermek için inflamatuvar bir parametrenin çalışılmamış olması, saptadığımız oksidatif stres düzeyinin tiroid dokusundaki lokal oksidatif durumdan ziyade sistemik oksidatif stresi yansıtmaması ve çalışmanın kesitsel olması başlıca kısıtlılıklarımızdandır.

Çalışmamızda salya ve DOS'da OSİ düzeylerinin HT olan grupta yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması periodontal hasar sürecinin başladığını ancak yaşa bağlı olarak erken dönemde anlamlı fark oluşturmadığını, patogeneizde ileri dönemde devam eden sürecin periodontal hastalıkla sonlanacağını düşündürmektedir.

6. SONUÇ

HT olan çocuklarda periodontal sağlık durumunu belirlemek ve aralarındaki olası ortak mekanizmalardan biri olan oksidatif stresi incelemek için salya ve DOS örneklerinden TOS, TAS, OSİ çalıştırdığımız bu projede;

1. Anti-TPO düzeyleri HT hastalarında kontrol grubuna göre karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
2. Glukoz, insülin, trigliserid, total kolesterol, kortizol, ACTH, Ca, ALT açısından HT, sHT ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
3. Periodontal parametreler incelendiğinde Gİ, Pİ, DMF düzeyleri HT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. CD, SKİ, salya akış hızı HT ve sHT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
4. Oksidatif stres parametreleri açısından incelenen salya ve DOS TOS düzeyleri, salya OSİ düzeyleri HT grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. DOS TAS düzeyleri sHT grubunda kontrol grubuna ve HT grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Salya TAS düzeyi açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
5. Gİ ile TOS salya, CD ile OSİ salya arasındaki ilişki değerlendirildi. Gİ arttıkça TOS salya artmasına, OSİ DOS arttıkça SKİ artmasına rağmen aralarında anlamlı korelasyon saptanmadı.
6. Hashimoto tiroiditi ve periodontal sağlık durumu ilişkisini incelediğimiz bu çalışmada periodontal parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmediği için, salya ve DOS'da OSİ düzeylerinin HT olan grupta yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması periodontal hasar sürecinin başladığını ancak yaşa bağlı olarak erken dönemde anlamlı fark oluşturmadığını, patogeneizde ileri dönemde devam eden sürecin periodontal hastalıkla sonlanacağını düşündürmektedir.

ÖZET

Hashimoto Tiroiditi Olan Çocuklarda Periodontal Sağlık Durumunun Belirlenmesi ve Dişeti Oluğu Sıvısı ve Salya Oksidatif Stres Parametreleri Açısından İncelenmesi

Amaç: Hashimoto tiroiditi (HT) gibi çeşitli sistemik hastalıklar ve tedavileri tükürük bezi fonksiyonunu değiştirir. HT olan hastalarda ve sağlıklı çocuklarda ağız sağlığı durumunu değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

Metot: Anti-tiroid peroksidaz yüksekliği ve ultrasonda heterojenite varlığı ile HT tanısı alan 30 hasta (ortalama yaş $15,3 \pm 2,0$ yıl) ile yaş ortalaması ve cinsiyeti benzer 30 sağlıklı gönüllü çocuk çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil olan tüm adölesanlardan, serbest T4 (sT4), tiroid stimulan hormon (TSH), tiroid peroksizomal antikor (Anti-TPO), glukoz, insülin, alanino aminotransferaz (ALT), trigliserit, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, kalsiyum düzeyleri belirlendi. Periodontal muayenede cep derinliği, gingival indeks, plak indeksi, sondlama sırasında kanama varlığı değerlendirildi. Salya ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) alınarak oksidatif stres belirteçleri çalışıldı.

Bulgular: Anti-TPO ve TSH açısından HT ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark tespit edildi. Dişeti oluğu sıvısı ve salya total oksidan seviye (TOS) düzeyleri ve salya oksidatif stres indeksi (OSİ), HT grubunda yüksekti ama istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi. Gruplar arasında periodontal parametreler ve oksidatif stres parametreler için istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. Periodontal parametreler açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: Salya ve DOS'da OSİ düzeylerinin HT olan grupta yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması periodontal hasar sürecinin başladığını ve patogeneizde ileri dönemde devam eden sürecin periodontal hastalıkla sonlanacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, periodontal hastalık, dişeti oluğu sıvısı ve salya oksidatif stres parametreleri

SUMMARY

Determination of Periodontal Health Status in Children with Hashimoto Thyroiditis and An Investigation on the Oxidative Stress Parameters of Gingival Crevicular Fluids and Salivary

Aim: Various systemic diseases and their treatment alter the salivary gland function; one such disease is Hashimoto thyroiditis (HT). We assessed and compare the oral health status of children with HT and healthy children.

Methods: 30 patients (mean age $15,3 \pm 2,0$ years) diagnosed as HT had high thyroid peroxidase antibody and heterogeneity in thyroid ultrasound and age and sex matched 30 healthy volunteers childrens we enrolled the study. All the adolescents included in the study were determined to have serum levels of free T4 (fT4), thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid peroxisomal antibody (Anti-TPO), glucose, insulin, alanine aminotransferase (ALT), triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) cholesterol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol and calcium. Periodontal examination revealed probing depth, gingival index, plaque index, and presence of bleeding during probing. Saliva and gingival crevicular fluid (GCF) were taken and oxidative stress markers were studied.

Results: Statistically significant difference was observed between HT and control group with respect to Anti-TPO ($p=0,001$) and TSH ($p=0,001$). Gingival Crevicular Fluids and salivary TOS and salivary oxidative stress indexi (OSI) values were higher in the HT group compared with control group but there were no significant mean measurement. There were no significant mean measurement for periodontal parameters.

Conclusion: Although OSI levels in saliva and DOS were high in the group with HT, there was no statistically significant difference in the periodontal damage process, there is no significant difference in the early period due to age and it is suggested that the process that is going on in the future in the pathogenesis will end with periodontal disease.

Keywords: Hashimoto Thyroiditis, periodontal disease, gingival crevicular fluid and salivary oxidative stress parameters

KAYNAKLAR

1. Wang, C. and L.M. Crapo, The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 1997. 26(1): p. 189-218.
2. De Luca, F., et al., Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Italian journal of pediatrics*, 2013. 39(1): p. 8.
3. Tomer, Y., Genetic dissection of familial autoimmune thyroid diseases using whole genome screening, in *The Genetics of Complex Thyroid Diseases*. 2002, Springer. p. 3-22.
4. Rasooly, L., C.L. Burek, and N.R. Rose, Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2h4mice. *Clinical immunology and immunopathology*, 1996. 81(3): p. 287-292.
5. Effraimidis, G. and W.M. Wiersinga, Autoimmune thyroid disease: old and new players. *European journal of endocrinology*, 2014: p. EJE-14-0047.
6. Weetman, A.P., The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *European thyroid journal*, 2012. 1(4): p. 243-250.
7. Fisher, D.A., Thyroid disorders in childhood and adolescence. *Pediatric endocrinology (3rd)*, 2008: p. 240-241.
8. Sadler, G.P., et al., Thyroid and parathyroid. *Principles of surgery. 7th edition*. New York: McGraw-Hill, 1999: p. 1674-6.
9. Salvator, D., Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. *Williams textbook of endocrinology*, 2011. 12: p. 327-361.
10. Masters, P.A. and R.J. Simons, Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone. *Journal of general internal medicine*, 1996. 11(2): p. 115-127.
11. Jameson, J. and A. Weetman, Tiroid bezi hastalıkları. *İç Hastalıkları Prensipleri (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds)*, 2004. 15: p. 2060-2075.
12. Goldman, L. and A.I. Schafer, Goldman's Cecil Medicine E-Book. 2011: Elsevier Health Sciences.
13. Weiss, R., RefetoffS: Thyroid function testing. *Endocrinology, pp1444-1492, Saunders Elsevier, Philadelphia*, 2010.
14. Hashimoto, H., Zur kenntniss der lymphomatosen veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir*, 1912. 97: p. 219-248.
15. Fromm, G., et al., Tiroiditis cronica inespecifica. *Rev Assoc Med Arg*, 1953. 67: p. 162.
16. Roitt, I., et al., Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *The Lancet*, 1956. 268(6947): p. 820-821.

17. McCONAHEY, W.M., et al., On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1962. 22(5): p. 542-544.
18. LaFranchi, S., Thyroiditis and acquired hypothyroidism. *Pediatric annals*, 1992. 21(1): p. 29-39.
19. Dayan, C.M. and G.H. Daniels, Chronic autoimmune thyroiditis. *New England journal of medicine*, 1996. 335(2): p. 99-107.
20. Setian, N., Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *Jornal de pediatria*, 2007. 83(5): p. S209-S216.
21. Vanderpump, M., et al., The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty- year follow- up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*, 1995. 43(1): p. 55-68.
22. Caturegli, P., et al., Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the Johns Hopkins hospital surgical pathology records. *Thyroid*, 2013. 23(2): p. 142-150.
23. Göncü, E. and N. Kandemir, Guatr. *Çocuk Endokrinolojisi, İstanbul: Nobel Tıp*, 2014.
24. Cappa, M., C. Bizzarri, and F. Crea, Autoimmune thyroid diseases in children. *Journal of thyroid research*, 2011. 2011.
25. Rastogi, M.V. and S.H. LaFranchi, Congenital hypothyroidism. *Orphanet journal of rare diseases*, 2010. 5(1): p. 17.
26. Fountoulakis, S., G. Philippou, and A. Tsatsoulis, The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *HORMONES-ATHENS-*, 2007. 6(1): p. 25.
27. Chistiakov, D.A., Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Autoimmune Diseases*, 2005. 2(1): p. 1.
28. Glick, A.B., et al., Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2013. 23(7): p. 871-878.
29. Korn, T., et al., IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*, 2009. 27: p. 485-517.
30. Hammond, L., et al., Analysis of apoptosis in relation to tissue destruction associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 1997. 182(2): p. 138-144.
31. McLachlan, S.M., et al., The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. *Endocrinology*, 2007. 148(12): p. 5724-5733.
32. Ban, Y., et al., Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003. 100(25): p. 15119-15124.

33. Takasu, N., et al., Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 1992. 326(8): p. 513-518.
34. Lee, H.J., et al., Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 2015. 64: p. 82-90.
35. Brix, T.H., K.O. Kyvik, and L. Hegedüs, A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000. 85(2): p. 536-539.
36. Barbesino, G. and L. Chiovato, The genetics of Hashimoto's disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2000. 29(2): p. 357-374.
37. Duntas, L.H., Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature Reviews Endocrinology*, 2008. 4(8): p. 454.
38. Brent, G.A., Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2010. 20(7): p. 755-761.
39. Teng, X., et al., More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *European journal of endocrinology*, 2011: p. EJE-10-1041.
40. Andersen, S.L., et al., Smoking reduces the risk of hypothyroidism and increases the risk of hyperthyroidism: evidence from 450 842 mothers giving birth in Denmark. *Clinical endocrinology*, 2014. 80(2): p. 307-314.
41. Bogazzi, F., et al., Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *Journal of endocrinological investigation*, 2012. 35(3): p. 340-348.
42. Lazarus, J., The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*, 1998. 8(10): p. 909-913.
43. Gopalakrishnan, S. and R.K. Marwaha, Juvenile autoimmune thyroiditis. *Journal of Pediatric endocrinology and Metabolism*, 2007. 20(9): p. 961-970.
44. Tamer, G., et al., Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 2011. 21(8): p. 891-896.
45. de Vries, L., S. Bulvik, and M. Phillip, Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Archives of disease in childhood*, 2009. 94(1): p. 33-37.
46. Fava, A., et al., Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*, 2009. 19(4): p. 361-367.
47. Radetti, G., et al., The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *The Journal of pediatrics*, 2006. 149(6): p. 827-832.
48. Izumi, Y., et al., Simple and practical parameters for differentiation between destruction- induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clinical endocrinology*, 2002. 57(1): p. 51-58.

49. Bianco, A.C., et al., Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine reviews*, 2002. 23(1): p. 38-89.
50. Fatourechi, V. Subclinical thyroid disease. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2001. Elsevier.
51. Trbojević, B., Subclinical thyroid disease--should we treat, should we screen for it? *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 2003. 131(11-12): p. 467-473.
52. Surks, M.I., et al., Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama*, 2004. 291(2): p. 228-238.
53. Kliegman, R.M., et al., Nelson textbook of pediatrics e-book. 2007: Elsevier Health Sciences.
54. Akamizu, T., N. Amino, and L. De Groot, Thyroid disease manager, chapter 8. Hashimoto's Thyroiditis. 2008.
55. Saravanan, P. and C.M. Dayan, Thyroid autoantibodies. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2001. 30(2): p. 315-337.
56. Chin, H.S., et al., Rarity of anti-Na⁺/I⁻ symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000. 85(10): p. 3937-3940.
57. Gönç, N. and Y.N. Çocukluk, adölesanda tiroid hastalıkları. *Pediatric Endokrinoloji. Ankara: Kalkan Matbaacılık*, 2003: p. 261-360.
58. Enăchescu, V., M. Popescu, and M. Bistriceanu, Conventional and Doppler ultrasound in thyroid disease diagnosis. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 2006. 110(3): p. 511-520.
59. Raber, W., et al., Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid*, 2002. 12(8): p. 725-731.
60. Schiemann, U., et al., Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Medical Science Monitor*, 2003. 9(4): p. MT13-MT17.
61. Yarman, S., et al., Scintigraphic varieties in Hashimoto's thyroiditis and comparison with ultrasonography. *Nuclear medicine communications*, 1997. 18(10): p. 951-956.
62. Lee, H.S. and J.S. Hwang, The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2014. 27(9-10): p. 807-812.
63. Manetti, L., et al., Prevalence and functional significance of antipituitary antibodies in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. 92(6): p. 2176-2181.

64. Toulis, K.A., et al., Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*, 2010. 20(10): p. 1163-1173.
65. S, L., Disorders of the Thyroid Gland, in *Nelson Textbook of Pediatrics.*, Behrman RE, Jensen HB, and S.B.K. RM, Editors. 2007. p. 2327-9.
66. Kawasaki, E., Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clinical pediatric endocrinology*, 2014. 23(4): p. 99-105.
67. Biró, E., et al., Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clinical rheumatology*, 2006. 25(2): p. 240.
68. Cassio, A., et al., Long-term clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *The Journal of pediatrics*, 2010. 156(2): p. 292-295.
69. Rottem, M., Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link? *Autoimmunity reviews*, 2003. 2(2): p. 69-72.
70. Gaberšček, S., et al., Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*, 2015. 172(1): p. R9-R21.
71. Taylor, G., Periodontal health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc*, 2002. 68(3): p. 188-92.
72. Newman, M.G., et al., Carranza's clinical periodontology. 2011: Elsevier health sciences.
73. Brown, L.J. and H. Loe, Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 1993. 2(1): p. 57-71.
74. Lindhe, J., T. Karring, and N.P. Lang, Periodontologia clinica e implantologia odontologica/Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Vol. 1. 2009: Ed. Médica Panamericana.
75. Armitage, G.C., Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology*, 1999. 4(1): p. 1-6.
76. Kinane, D.F., Periodontal disease in children and adolescents: introduction and classification. *Periodontology 2000*, 2001. 26(1): p. 7-15.
77. Offenbacher, S., et al., Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of periodontology*, 1996. 67(10s): p. 1103-1113.
78. Socransky, S.S. and A.D. Haffajee, Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, 2005. 38(1): p. 135-187.
79. Page, R.C. and K.S. Kornman, The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000*, 1997. 14(1): p. 9-11.
80. Champagne, C.M., et al., Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 2003. 31(1): p. 167-180.
81. Marsh, P.D., Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Advances in dental research*, 1994. 8(2): p. 263-271.

82. Rosier, B.T., et al., Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2014. 4: p. 92.
83. Socransky, S., et al., Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 1998. 25(2): p. 134-144.
84. Aas, J.A., et al., Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of clinical microbiology*, 2005. 43(11): p. 5721-5732.
85. Van der Weijden, G., et al., Effect of pre- experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. *Journal of periodontal research*, 1994. 29(3): p. 168-173.
86. Reynolds, J.J. and M.C. Meikle, Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*, 1997. 14(1): p. 144-157.
87. Kornman, K.S., Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clinical infectious diseases*, 1999. 28(3): p. 520-526.
88. Gemmell, E. and G. Seymour, Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *Journal of dental research*, 1998. 77(1): p. 16-26.
89. Lerner, U., Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *Journal of dental research*, 2006. 85(7): p. 596-607.
90. Ebersole, J.L., Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontology 2000*, 2003. 31(1): p. 135-166.
91. Genco, R.J., Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of periodontology*, 1996. 67(10s): p. 1041-1049.
92. Ebersole, J., et al., Systemic acute- phase reactants, C- reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical & Experimental Immunology*, 1997. 107(2): p. 347-352.
93. Brandtzaeg, P. and F. Kraus, Autoimmunity and periodontal disease. *Odontologisk tidskrift*, 1965. 73: p. 281.
94. Kantarci, A., K. Oyaizu, and T.E.V. Dyke, Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*, 2003. 74(1): p. 66-75.
95. Novo, E., et al., Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *Journal of periodontology*, 1999. 70(2): p. 185-188.
96. Wiik, A., Delineation of a standard procedure for indirect immunofluorescence detection of ANCA. *Acta Pathol Microbiol Scand.*, 1989. 97(6): p. 12-13.
97. Torok, K.S. and T. Arkachaisri, Autoimmune thyroiditis in antinuclear antibody positive children without rheumatologic disease. *Pediatric Rheumatology*, 2010. 8(1): p. 15.

98. Zettinig, G., et al., Autoimmune diseases in vitiligo: do anti- nuclear antibodies decrease thyroid volume? *Clinical & Experimental Immunology*, 2003. 131(2): p. 347-354.
99. Anusahathien, O., et al., Immunity to self-antigens in periodontal disease. *Journal of periodontology*, 1992. 63(3): p. 194-199.
100. Hirsch, H., et al., Autoimmunity to collagen in adult periodontal disease. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 1988. 17(9- 10): p. 456-459.
101. Tolo, K. and L. Jorkjend, Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of clinical periodontology*, 1990. 17(5): p. 288-291.
102. Davies, D., et al., Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *British medical journal (Clinical research ed.)*, 1982. 285(6342): p. 606.
103. Hagen, E.C., et al., Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: a review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenetic consequences. *Blood*, 1993. 81(8): p. 1996-2002.
104. Utz, P.J. and P. Anderson, Posttranslational protein modifications, apoptosis, and the bypass of tolerance to autoantigens. *Arthritis & Rheumatism*, 1998. 41(7): p. 1152-1160.
105. Rauova, L., et al., Induction of biologically active antineutrophil cytoplasmic antibodies by immunization with human apoptotic polymorphonuclear leukocytes. *Clinical Immunology*, 2002. 103(1): p. 69-78.
106. Zhang, J., et al., Impaired Fas signaling pathway is involved in defective T cell apoptosis in autoimmune murine arthritis. *The Journal of Immunology*, 2001. 166(8): p. 4981-4986.
107. Akgul, C., D.A. Moulding, and S.W. Edwards, Molecular control of neutrophil apoptosis. *FEBS letters*, 2001. 487(3): p. 318-322.
108. Cox, G., J. Gauldie, and M. Jordana, Bronchial epithelial cell-derived cytokines (G-CSF and GM-CSF) promote the survival of peripheral blood neutrophils in vitro. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 1992. 7: p. 507-507.
109. Giordano, C., et al., Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte and lymphocyte cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2001. 11(3): p. 233-244.
110. Lumachi, F. and S. Basso, Apoptosis: life through planned cellular death regulating mechanisms, control systems, and relations with thyroid diseases. *Thyroid*, 2002. 12(1): p. 27-34.
111. Giordano, C., et al., Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*, 1997. 275(5302): p. 960-963.
112. Gamonal, J., et al., Delayed neutrophil apoptosis in chronic periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*, 2003. 30(7): p. 616-623.

113. Papageorgiou, A.C. and K.R. Acharya, Microbial superantigens: from structure to function. *Trends in microbiology*, 2000. 8(8): p. 369-375.
114. Zadeh, H., A. Nalbant, and K. Park, Large-scale early in vitro response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* suggests superantigenic activation of T-cells. *Journal of dental research*, 2001. 80(1): p. 356-362.
115. Leung, K.-P. and B.A. Torres, *Prevotella intermedia* stimulates expansion of V β -specific CD4⁺ T cells. *Infection and immunity*, 2000. 68(9): p. 5420-5424.
116. Scardina, G.A. and P. Messina, Modifications of interdental papilla microcirculation: A possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 2008. 190(3): p. 258-263.
117. Novo, E. and N. Viera, Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a missing link in the pathogenesis of periodontal disease? *Journal of periodontal research*, 1996. 31(5): p. 365-368.
118. Chang, C.P., et al., Decreased salivary gland function in patients with autoimmune thyroiditis. *Head & neck*, 2003. 25(2): p. 132-137.
119. Feitosa, D., et al., The influence of thyroid hormones on periodontitis- related bone loss and tooth- supporting alveolar bone: a histological study in rats. *Journal of periodontal research*, 2009. 44(4): p. 472-478.
120. Patil, B., S. Patil, and T. Gururaj, Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimotos thyroiditis: a systemic review. *Nigerian journal of clinical practice*, 2011. 14(3): p. 253-261.
121. Xing, M., Oxidative stress: a new risk factor for thyroid cancer. *Endocrine-related cancer*, 2012. 19(1): p. C7-C11.
122. Akinci, M., et al., Oxidant/antioxidant balance in patients with thyroid cancer. *Acta chirurgica brasileira*, 2008. 23(6): p. 551-554.
123. Gutteridge, J.M. and B. Halliwell, Antioxidants: molecules, medicines, and myths. *Biochemical and biophysical research communications*, 2010. 393(4): p. 561-564.
124. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, Free radicals in biology and medicine. 2015: Oxford University Press, USA.
125. Sorg, O., Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *Comptes rendus biologies*, 2004. 327(7): p. 649-662.
126. Abuja, P.M. and R. Albertini, Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica chimica acta*, 2001. 306(1-2): p. 1-17.
127. Gutteridge, J.M. and B. Halliwell, Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000. 899(1): p. 136-147.
128. Placer, Z.A., L.L. Cushman, and B.C. Johnson, Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Analytical biochemistry*, 1966. 16(2): p. 359-364.

129. Akkuş, İ., Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları, Konya*, 1995. 32.
130. Özyurt, H., et al., Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on bleomycine-induced lung fibrosis in rats. *Clinica Chimica Acta*, 2004. 339(1-2): p. 65-75.
131. Sentürker, S., et al., Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme levels in childhood acute lymphoblastic leukemia. *FEBS letters*, 1997. 416(3): p. 286-290.
132. Scandalios, J.G., The rise of ROS. *Trends in biochemical sciences*, 2002. 27(9): p. 483-486.
133. Sies, H., Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*, 1997. 82(2): p. 291-295.
134. Adly, A.A., Oxidative stress and disease: an updated review. *Res J Immunol*, 2010. 3(2): p. 129-45.
135. Valko, M., et al., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2007. 39(1): p. 44-84.
136. Gredilla, R., et al., Influence of hyper- and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle. *Molecular and cellular biochemistry*, 2001. 221(1-2): p. 41-48.
137. Oziol, L., et al., In vitro free radical scavenging capacity of thyroid hormones and structural analogues. *Journal of endocrinology*, 2001. 170(1): p. 197-206.
138. Fernandez, V., et al., Chemiluminescent and respiratory responses related to thyroid hormone-induced liver oxidative stress. *Free radical research communications*, 1988. 5(2): p. 77-84.
139. Dziegielewska-Gęsiak, S., et al., Role of lipid peroxidation products, plasma total antioxidant status, and Cu-, Zn-superoxide dismutase activity as biomarkers of oxidative stress in elderly prediabetics. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014. 2014.
140. Bolisetty, S., et al., Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2002. 86(1): p. F36-F40.
141. Harma, M., M. Harma, and O. Erel, Oxidative stress in women with preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2005. 192(2): p. 656-657.
142. Delange, F., et al., Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques. *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency. Washington, DC: Pan American Health Organization*, 1986: p. 373-6.
143. Löe, H. and J. Silness, Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta odontologica scandinavica*, 1963. 21(6): p. 533-551.

144. Ainamo, J. and I. Bay, Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal*, 1975. 25(4): p. 229-235.
145. Rüdin, H., H. Overdiek, and K. Rateitschak, Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva. *Helvetica odontologica acta*, 1970. 14(1): p. 21.
146. Erel, O., A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*, 2005. 38(12): p. 1103-1111.
147. Caturegli, P., A. De Remigis, and N. Rose, Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*, 2014. 13(4-5): p. 391-397.
148. Markovic, S., et al., Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *SRPSKI ARHIV ZA CELOKUPNO LEKARSTVO*, 2008. 136(5-6): p. 262-266.
149. Marinovic, D., et al., Chronic autoimmune thyroiditis in the child. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 2000. 7(12): p. 1284-1292.
150. Teresa, Z. and A. Golenko, Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999-2004 in Lower Silesia, Poland. *Hormones*, 2005. 4(1): p. 45-48.
151. Manji, N., et al., Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91(12): p. 4873-4880.
152. Ozsu, E., et al., Characteristics of our patients with Hashimoto thyroiditis. *Turk Pediatri Arsivi*, 2011. 46: p. 252-255.
153. Pandit, A.A., M. Vijay Warde, and P.S. Menon, Correlation of number of intrathyroid lymphocytes with antimicrosomal antibody titer in Hashimoto's thyroiditis. *Diagnostic cytopathology*, 2003. 28(2): p. 63-65.
154. McLachlan, S.M. and B. Rapoport, Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid*, 2004. 14(7): p. 510-520.
155. Yeşilkaya, E., et al., Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi*, 2008. 50: p. 147-50.
156. Dittmar, M. and G.J. Kahaly, Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003. 88(7): p. 2983-2992.
157. Szanto, A., et al., Autoantibodies to alfa-fodrin in patients with Hashimoto thyroiditis and Sjögren's syndrome: possible markers for a common secretory disorder. *Rheumatology international*, 2008. 28(11): p. 1169.
158. Nakashima, K., et al., A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *Journal of clinical periodontology*, 1996. 23(9): p. 832-838.
159. Weetman, A., Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clinical endocrinology*, 2004. 61(4): p. 405-413.

160. Clarkson, P.M. and H.S. Thompson, Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *The American journal of clinical nutrition*, 2000. 72(2): p. 637S-646S.
161. Poncin, S., et al., Oxidative stress in the thyroid gland: from harmlessness to hazard depending on the iodine content. *Endocrinology*, 2007. 149(1): p. 424-433.
162. Erel, O., A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*, 2004. 37(4): p. 277-285.
163. Perl, A., Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 2013. 9(11): p. 674.
164. Grygiel-Górniak, B. and M. Puszczewicz, Oxidative damage and antioxidative therapy in systemic sclerosis. *Mediators of inflammation*, 2014. 2014.
165. Baser, H., et al., Assesment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Endocrine*, 2015. 48(3): p. 916-923.
166. Wang, D., et al., Total oxidant/antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers. *Endocrine-related cancer*, 2011. 18(6): p. 773-782.
167. Gerenova, J. and V. Gadjeva, Oxidative stress and antioxidant enzyme activities in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Comparative Clinical Pathology*, 2007. 16(4): p. 259-264.
168. Nanda, N., Z. Bobby, and A. Hamide, Oxidative stress in anti thyroperoxidase antibody positive hypothyroid patients. *Asian J Biochem*, 2012. 7(1): p. 54-58.
169. Padberg, S., et al., One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid*, 2001. 11(3): p. 249-255.
170. Romaldini, J.H., et al., Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 1996. 6(3): p. 183-188.