

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



PERİODONTAL ENFLAMASYON VE TİROİD
FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

HATİCE AYSİM LEYMUN

TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğr.Üyesi ZEYNEP AKGÜL

BOLU, TEMMUZ - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Hatice Aysim LEYMUN tarafından hazırlanan “**Periodontal Enflamasyon ve Tiroid Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Periodontoloji Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 29/07/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep AKGÜL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş
Hekimliği Fakültesi

.....

Üye
Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI
Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

.....

Üye
Doç. Dr. Şadiye GÜNPINAR
Bezmialem Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan **2023/ 331** sayısı ile etik izin alınmıştır.

HATİCE AYSİM LEYMUN

ÖZET

PERİODONTAL ENFLAMASYON VE TİROİD FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
HATİCE AYSİM LEYMUN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
PERİODONTOLOJİ
(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞRETİM ÜYESİ ZEYNEP AKGÜL)

BOLU, TEMMUZ - 2024
IX+65

Periodontitis mikrobiyal ilişkili, konak aracılı inflamasyonla karakterize, alveoler kemik rezorpsiyonu ve periodontal ataçman kaybıyla seyreden bir hastalıktır. Tiroid fonksiyonlarının periodontitis üzerindeki etkisini inceleyen az sayıdaki çalışmada tiroid disfonksiyonunun periodontitis şiddetini arttırabileceği ve artan sitokin seviyelerine bağlı olabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmanın amacı, ilerlemiş periodontitisin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek ve literatüre bu konudaki ilk çalışma olarak katkı sunmaktır.

Çalışmamıza 28-63 yaş aralığında Evre 3 ve Evre 4 sınıf periodontitis hastalığına sahip 77 hasta (38 kadın ve 39 erkek) dahil edildi. Hastaların Pİ, Gİ, OSD ve KAK değerleri kaydedildi. Periodontal hastalıkla ilişkili toplam inflamatuvar yükün hesaplanması PİYA indeksi ile yapıldı. PİYA’da bir birimlik artış, T3 değişkeninde negatif yönde, TSH değişkeninde ise pozitif yönde anlamlı derecede ilişkiliydi($p<0,05$). Çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalardan farklı bir yanı ise hastalarımızın D vitamini değerlerine ve alveolar kemikteki kesitsel radyolojik değişimleri için fraktal analize bakılmış olmasaydı. Düşük D vitamini değerleri gözlenen hastaların, PİYA hem T3 hormonu ile anlamlı derecede ilişkisi bulundu. Fraktal analiz üst çene üst çene ile PİYA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişkiliydi. Cinsiyet açısından herhangi bir fark gözlenmedi.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz veriler ışığında şiddetlenmiş periodontal hastalık tiroid fonksiyonları üzerinde bilhassa T3 hormonu üzerinde az da olsa anlamlı bir etkiye sahiptir. D vitamini eksikliği hem kronik periodontitis hem de tiroid hastalıklarının gelişmesi için bir risk faktörü olarak sayılabilir. Çalışma sonuçlarımızın desteklenmesi için salya, serum ve DOS örneklerinin birlikte değerlendirildiği, periodontal tedavi sonuçlarını içeren daha fazla sayıda bireye, uzun süreli ve kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: periodontitis, periodontal inflame yüzey alanı, tiroid bezi, tiroid fonksiyonları,

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTAL INFLAMMATION AND THYROID FUNCTIONS

**PHD THESIS
HATİCE AYSİM LEYMUN**

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
FACULTY OF DENTISTRY
PERIODONTOLOGY
(SUPERVISOR: ASST.PROF. ZEYNEP AKGÜL)**

**BOLU, JULY 2024
IX+65**

Periodontitis is a microbial-associated, host-mediated inflammatory disease characterized by alveolar bone resorption and loss of periodontal attachment. In the few studies examining the effect of thyroid function on periodontitis, it has been reported that thyroid dysfunction may increase the severity of periodontitis and may be due to increased cytokine levels. The aim of this study was to evaluate the effect of advanced periodontitis on thyroid function and to contribute to the literature as the first study on this subject.

We included 77 patients (38 women and 39 men) aged 28-63 years with stage 3 and stage 4 periodontitis. PI, GI, OSD and CAL values were recorded. The total inflammatory burden associated with periodontal disease was calculated using the PIYA index. A one-unit increase in PIYA was significantly negatively correlated with T3 and positively correlated with TSH ($p<0.05$). Another aspect of our study that is different from other studies in the literature is that our patients' vitamin D values and fractal analysis for cross-sectional radiologic changes in alveolar bone were analyzed. Patients with low vitamin D levels were significantly associated with both PIYA and T3 hormone. Fractal analysis showed a statistically significant positive correlation between the upper jaw maxilla and PIYA scores. No difference was observed in terms of gender.

In conclusion, in the light of the data we obtained, exacerbated periodontal disease has a slightly significant effect on thyroid functions, especially on T3 hormone. Vitamin D deficiency may be considered a risk factor for the development of both chronic periodontitis and thyroid diseases. In order to support our study results, more longitudinal and cohort studies including saliva, serum and DOS samples and periodontal treatment outcomes are needed.

KEYWORDS: periodontitis, periodontal inflame surface area, thyroid gland, thyroid function

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	1
FOTOĞRAF LİSTESİ.....	2
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	3
TEŞEKKÜR.....	5
1. GİRİŞ.....	6
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1 Periodontitis	8
2.1.1 Periodontitis Evreleri	8
2.1.2 Periodontitis Dereceleri.....	10
2.1.3 Periodontal Hastalığın Etiyolojisi ve Patogenezi	11
2.1.4 Periodontal Hastalığın Gelişim Aşamaları	12
2.1.5 Periodontal Doku Yıkım Mekanizması.....	14
2.2 Tiroid Anatomi ve Fizyolojisi	15
2.3 Tiroid Hormon Bozuklukları.....	19
2.3.1 Hipotiroidi	19
2.3.2 Hipertiroidi	20
2.3.3 Tirotoksikoz.....	21
2.4 Tiroid Fonksiyon Testlerinin Klinik Değerlendirilmesi	22
2.5 Tiroid Bezi Hormonlarının Kemik Metabolizmasındaki Biyokimyasal Etkileri	24
2.6 Tiroid Hastalıkları ve Periodontitis Arasındaki İlişkinin Patogenezi	27
2.6.1 Genetik Faktörler	27
2.6.2 Oral Mikrobiyota	29
2.6.3 Proinflamatuvar Sitokinler	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1 Çalışma Akışı	32
3.2 Hasta Seçimi.....	32
3.2.1 Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri	33
3.3 Periodontal Klinik Ölçümler	34

3.3.1 Gingival İndeks (Gİ) (1963,1967 L�e&Silness)	34
3.3.2 Plak İndeksi(Pİ) (1964,L�e&Silness)	35
3.3.3 Sondlama Cep Derinliği.....	35
3.3.4 Klinik Ataçman Kaybı(KAK)	35
3.4 Periodontal İnflame Yüzey Alanı ve Hesaplaması.....	35
3.5 Radyografik Görüntülerin Elde Edilmesi	38
3.6 Fraktal Boyut Analizi.....	39
3.7 Veri Değerlendirilmesi/İstatistik Metod	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER.....	65



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Periodontal doku yıkım aşamaları	15
Şekil 2.2: Tiroid bezi anatomisi	16
Şekil 2.3: Tiroid hormon üretiminin regülasyonu	17
Şekil 2.4: Tiroid hormon sentezi	18
Şekil 2.5: Tiroid hastalıkları ve periodontitis arasındaki ilişkinin patogenezi	31
Şekil 3.1: Çalışma akış şeması	32
Şekil 3.2: Periodontal inflame yüzey alanı	36

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1: Periodontitis evrelendirme ve derecelendirilmesi	11
Tablo 2.2: Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı	24
Tablo 2.3: Kemik yapım ve yıkımında rol oynayan faktörler	24
Tablo 3.1: PİYA hesaplama örnek tablosu	38
Tablo 4.1: Verilere ait tanımlayıcı istatistikler	42
Tablo 4.2: Değişkenlere ait normallik testi	43
Tablo 4.3: Serum parametrelerine ait korelasyonlar	43
Tablo 4.4: Klinik parametrelere ait korelasyonlar	44
Tablo 4.5: Serum ve klinik parametreleri arasındaki korelasyonlar	45
Tablo 4.6: PIYA ve yaş bağımsız değişkenlerinin T3 bağımlı değişkeni üzerine etkisi	46
Tablo 4.7: PİYA ve yaş bağımsız değişkenlerinin TSH bağımlı değişkeni üzerine etkisi	46
Tablo 4.8: PIYA ve yaş bağımsız değişkenlerinin fraktal analiz (üst çene) bağımlı değişkeni üzerine etkisi	47
Tablo 4.9: Fraktal üst çene ile klinik parametrelerin karşılaştırılması	47
Tablo 4.10: Fraktal üst çene ile serum parametrelerin karşılaştırılması	48
Tablo 4.11: Fraktal analiz üst çene ile PİYA arasındaki korelasyona ait saçılım tablosu	48

FOTOĞRAF LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Fotoğraf 3.1: UNC 15 periodontal sond ile dişeti cebinin sondlanması	34
Fotoğraf 3.2: Seçilmiş kesit görüntüsü	39
Fotoğraf 3.3: Fraktal analiz ise elde edilmiş kesit(ROİ) görüntüsü	40

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

Anti-TPO: Anti-Tiroidperoksidaz

COL1A1: CollajenTip I Alfa 1

CPITN: Community Periodontal Index of Treatment Needs

DIT: Diiyodotirozin

FBA: Fraktal Boyut Analizi

GH: Graves Hastalığı

GI: Gingival İndex

HLA: Human Lökosit Antijen

HT: Hashimoto Tiroidi

IgA: Immunoglobulin-A

IL-1: Interlökin 1

IL-1B: Interlökin 1B

IL-6-10-12-15: Interlökin 6-10-12-15

LCP1: Lenfosit Sitozolik protein 1

NA-K ATPaz: Sodyum-potasyum Adenintrifosfataz

m- RNA: Mitokondriyel RNA

MIT: Monoiyodotirozin

MMP1-3-8-9-13-18: Matriksmetalloproteinaz 1-8-9-13-18

OCN: Osteokalsin

OİTH: Otoimmün Tiroid Hastalıkları

OPN: Osteopontin

OSD: Ortalama Sondlama Derinliği

PGE2: Prostoglandin E2

PEYA: Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı

PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı

PDLSC: Periodontal Ligament Stem Cells

PLCG2: 1-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma-2

PTCSC3: Papillary Thyroid Carcinoma Susceptibility Candidate 3

RANTES: Regulated Upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted

ROI: Region of Interest

RUNX2: Family transcription factor 2

SK: Sondlamada Kanama

TEMD: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TGF-B: Transforming Growth Factor-B

TNF-a: Tumor Nekrosis Factor- Alfa

TRH: Tirotropin-Releasing Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

UNC-15: University of North Carolina Sondu

VDR: Vitamin D Reseptör

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana hem abla, hem dost hem çok iyi bir hoca olan, uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yaklaşımları ile hem yardımcı hem destek olan sayın hocam Dr.Öğretim Üyesi Zeynep Akgül'e,

Tez çalışmam boyunca ve sunumumda beni yalnız bırakmayan saygıdeğer hocalarım, Doç.Dr.Şadiye Günpınar ve Prof.Dr. Varol Çanakçı'ya,

Her anımda beni destekleyen, beni büyüten ve bugünlere getiren annem Aytün Leymun, babam Akif Leymun'a, canım ablam Aylin, miniğim kardeşim Eda'ya,

Arkadaştan öte kardeşlerim, fakültedeki çalışma sürem boyunca desteklerini bir an bile eksik hissetmediğim Ezgi Doğan, İlayda Varol ve Işıl Yalçın'a,

Periodontoloji Anabilim Dalında bulunan tüm hocalarıma, diğer mesai arkadaşlarıma, yardımcı personellerimize, hemşirelerimize ve

Bugünüm, yarınım biricik eşim Haluk Erkin'e gönülden teşekkürlerimi sunarım...

1. GİRİŞ

Periodontitis mikrobiyal enflamasyona bağılı olarak gelişen, dişleri destekleyen dokulardaki alveolar kemik ve ataçman kaybı ile karakterize enfeksiyöz, iltihabi bir hastalıktır (1). Dişi çevreleyen ve destekleyen dokulardaki bu şiddetli yıkım dişlerde mobilitate ve sonucunda diş kayıplarına neden olur (1). Periodontitis, bazı genetik veya çevresel risk faktörlerinin bireyleri bu hastalığa karşı daha duyarlı hale getiren ‘eko-epigenetik’ bir hastalıktır (2). Bu nedenle, periodontitisin gelişmesinde ana etken dental plak olmasına rağmen, konağın duyarlılığı hastalık gelişiminde önemlidir (3).

Osteoporoz, diyabet ve tiroid disfonksiyonu gibi bazı sistemik hastalıklar, konağın doku tepkisinde değişikliklere yol açarak, bireyin periodontal hastalıklara yatkınlığını artırabilir ve mevcut periodontal hastalığın şiddetini artırabilir (4). Periodontal tedaviye verilen yanıt, yara iyileşmesi ve hastalığın ilerlemesi konağın duyarlılığına bağılı olarak değişebilir (4).

Tiroid hormonları ise büyüme ve gelişim, vücut hemodinamisi, iskelet sistemi ve bazal metabolizma gibi bir çok sistemi etkilemektedir(5). Genel sistemik sağlığın korunması için gereklidir. Toplumda tiroid hastalıklarına sıklıkla rastalanmakla birlikte , temelde hormon üretiminin az ya da fazla üretimine bağılı olarak gelişen hastalıklardır(5). Tiroid patolojisi ortamında periodonsiyumdaki inflamatuvar reaksiyonların hormon regülasyon sorunları özellikle önemlidir. Tiroid hastalıklarına laboratuvar testleri ile tanı koyulmaktadır ve sıklıkla yapılan test TSH ölçümüdür (6). TSH tiroid hormonlarının üretimini ve salınımını kontrol eder. Birçok hormonal somatik düzenleyici gibi tiroid fonksiyonu da geri bildirim mekanizmalarıyla kontrol edilir (7). Hipotiroidizm, tiroid bezinin az çalıştığı, tiroid hormonlarının üretiminin azaldığı, bunun sonucunda metabolik yavaşlamaya neden olan sistemik bir durumdur.

Hipotiroidizm kemik iyileşmesini etkiler; kemik hücrelerinin biraraya gelmesini, olgunlaşması ve aktivitesindeki azalma kemik emiliminin ve oluşumunun azalmasına yol açar (7) .

Hipertiroidizm ise tiroid hormonu üretiminin arttığı ve dolaşımdaki T3 ve T4'ün fazlalığına yol açan bir durumdur. Bu fazlalık birçok hastalık ve durumdan kaynaklanabilir. Tiroid hormon seviyelerinin yükselmesi vücudun metabolizmasını önemli ölçüde hızlandırır ve terleme, ani kilo kaybı, hızlı veya düzensiz kalp atışı gibi çeşitli farklı belirtilere yol açar. Yapılan çeşitli çalışmalar hipotiroidizm veya hipertiroidizm gibi tiroid dengesizliğinin periodontal süreci de etkilediğini, yumuşak doku ve kemiğin enflamasyon şiddetini, yapım-yıkım hızını değiştirebileceğini göstermiştir(8). Ancak artmış periodontal harabiyet varlığında tiroid fonksiyonlarını değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır.

Periodontitis varlığında hastalığın şiddetini ve durumunu belirlemek için yaygın olarak kullanılan ölçümlerinde klinik ataçman düzeyi, sondlamada kanama, dişeti çekilmesi gibi klinik ölçümlerden yararlanılır. PİYA, klinik ataçman seviyesi, dişeti çekilmesi ve sondlamada kanama miktarı gibi klinik ölçümler kullanılarak hesaplanır ve kanayan cep epitelinin yüzey alanını milimetrekaare cinsinden yansıtır(9). Dolayısıyla klinik olarak PİYA, iltihaplı periodontal doku miktarını ve periodontitisin neden olduğu inflamatuvar yükü ölçmede bir araç olarak kullanılabilir. Ek olarak periodontitis sonucu alveoler kemiğin değişen trabeküler morfolojisi ve trabeküllerde meydana gelen nicel değişiklikleri fraktal boyut analizi yöntemi ile değerlendirilebilir.

Literatürde bugüne kadar pek çok çalışma tiroid disfonksiyonu olan hastalarda tiroid fonksiyonları ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bu çalışmanın amacı sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontitisin oluşturduğu periodontal enflamasyonunun tiroid fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Periodontitis

Periodontitis dişleri çevreleyen dokuların enflamasyonu sonucu alveolar kemik kaybı ile sonuçlanan, tedavi edilmediği takdirde diş kaybına yol açan kronik, enfeksiyöz ve multifaktöriyel bir hastalıktır (10). 2015 yılında yapılan bir araştırmada son 20 yıl içerisinde ilerlemiş periodontitis hastalığının prevalansı %12 olarak belirtilmiş ve periodontitis dünyada en yaygın görülen kronik hastalıklardan biri olarak rapor edilmiştir (11).

2017 yılında ise periodontal hastalık ve durumlar için Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu periodontitis şiddeti ve karmaşıklığına göre evrelere ayırıp sınıflandırmıştır (12). Periodontitis evrelendirmesi şiddetine göre I, II, III ve IV olarak ayrılmakta olup, derecelendirmesi ise A, B, C olarak ayrılmaktadır. Evrelendirmede göz önünde bulundurulan hastalık kriterleri; klinik ataşman seviyesi, sondalama derinliği, kemik kaybının yüzdesi, mobilite, furkasyon tutulumu ve periodontitis sebebiyle kaybedilmiş diş sayısıdır (13). Derecelendirme ise periodontitisin ilerleme hızı hakkında hekimin fikir sahibi olmasını sağlar.

2.1.1 Periodontitis Evreleri

➤ Evre 1 Periodontitis

Evre I periodontitis, diş eti iltihabı ile periodontitis arasındaki sınırdaki yer alır. Ataşman kaybının erken safhalarını simgeler. Bu sebeple, evre I periodontitis, diş eti iltihabının devam etmesine ve biyofilm disbiyozisine yanıt olarak meydana gelmiştir (14). Gingivitisin klinik belirtilerine ek olarak, interdental alanda 1-2 mm klinik ataşman kaybı, 4 mm veya daha az sondalama derinliği görülür; radyografik olarak ise koronal üçlüde %15'ten az ve genellikle yatay kemik kaybı bulunur (14). Periodontitise bağlı diş kaybı bulunmamaktadır. Bu aşamada erken teşhis oldukça önemlidir.

➤ Evre II Periodontitis

İnterdental bölgede 5 mm veya daha az sondalama cep derinliği ve 3-4 mm klinik ataşman kaybı bulunmaktadır (15). Radyografik incelemelerde koronal üçlüde %15-33 arasında ve genellikle yatay kemik kaybı görülür, ancak periodontitise bağlı diş kaybı bulunmamaktadır (16). Evre II hastanın standart tedavi ilkelerine verdiği yanıt dikkatlice değerlendirilmelidir ve vaka derecesi ile tedavi yanıtı, bazı hastalar için daha yoğun tedavi gerektirebilir.

➤ Evre III Periodontitis

İnterdental bölgede sondalama derinliği en az 6 mm olup, klinik ataşman kaybı ise en az 5 mm'dir. Radyografik incelemede, kökün apikal üçlüsüne kadar uzanan vertikal kemik kayıpları, derin kemik içi defektler ve furkasyon tutulumu (Sınıf II veya Sınıf III) bulunmaktadır. Ek olarak, periodontitise bağlı olarak dört veya daha az diş kaybı mevcuttur (20). Evre III'te periodontitis, bağ dokusu ataşmanında önemli hasara yol açmıştır ve tedavi olmadığında diş kaybı meydana gelebilir (15).

Bu evre, kökün orta kısmına uzanan derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterize edilir ve bu lezyonların tedavisi, derin kemik içi defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, periodontal diş kaybı ve lokalize alveolar kemik sırtı defektlerinin varlığı nedeniyle karmaşıktır. Ancak hasta çiğneme fonksiyonunu yerine getirebilir.

➤ Evre IV Periodontitis

İnterdental bölgede klinik ataşman kaybı en az 5 mm'dir (16). Radyografik muayenede kökün apikal üçlüsüne uzanan interdental kemik kayıpları mevcuttur(17). Bu aşama, kökün apikal kısmına kadar uzanan derin periodontal lezyonların ve/veya birden fazla diş kaybı geçmişinin varlığı ile karakterizedir. Periodontitise bağlı beş veya daha fazla sayıda diş kaybı mevcuttur sıklıkla ikincil oklüzal travmaya bağlı diş hipermobilitesi ve diş kaybı sonucu posterior kapanışın değişmesi ile durum komplike hale gelir (13).

Sıklıkla çiğneme fonksiyonunun stabilize ve restore edilmesi gereklidir. Dişlerde şiddetli mobilite vardır. Çiğneme oklüzyonu ve fonksiyonu bozulmuştur.

2.1.2 Periodontitis Dereceleri

Periodontitis, tanı aşamasındaki evresine bakılmaksızın bireylerde farklı oranlarda ilerleyebilir, bazı hastalarda tedaviye daha az yanıt verebilir ve genel sağlığı veya var olan sistemik hastalığı etkileyebilir veya etkilemeyebilir. Bu bilgi kritik öneme sahiptir ancak klinik uygulamada ulaşılması zor bir hedef olmuştur.

Son çalışmalarda doğrulanmış risk değerlendirme araçları ile bireysel risk faktörlerinin varlığı diş kaybıyla ilişkilendirilmiştir; bu da periodontitisin ilerlemesi ve diş kaybı riskinin tahmin edilebileceğini göstermektedir.

Her birey A, B veya C şeklinde derecelendirilir. Derecenin yükselmesi, çeşitli periodontal risk faktörlerini ve yıkım hızını gösterir. Bu derecelendirme, sınıflamayı daha iyi anlamamıza ve hastalığın ilerleme hızını dikkate almamıza olanak tanır. Periodontitisin derecesi, doğrudan ve ya dolaylı olarak üç kategoride tahmin edilebilir: yavaş(A), orta(B) ve hızlı(C) ilerleme şeklindedir (13).

Derece A, yavaş ilerleme hızını temsil eder. 5 yıldan uzun bir sürede klinik ataşman kaybı ve kemik kaybı gözlenmemiş olmalıdır (16). Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0.25'ten az ve biyofilm birikimi fazla ancak yıkım düşük seviyededir (16). Sigara içmeyen, normal glikoz seviyesine sahip bireylerdir.

Derece B, orta seviyede ilerleme hızını belirtir. 5 yıldan uzun bir sürede 2 mm'den az kemik kaybı olmalıdır (18). Kemik kaybının yaşa oranı 0.25-1.0 mm'dir (13). Biyofilm birikimi, kemik yıkımıyla orantılıdır. Günde 10'dan fazla sigara içen kişiler veya HbA1c seviyesi en fazla 7 olan diyabet hastaları, derece B periodontitise sahiptir (20).

Hızlı ilerleyen Derece C hastalığında, 5 yıldan daha uzun bir sürede en az 2 mm kemik kaybı görülmelidir (19). Kemik kaybının yüzdesinin yaşa oranı 1'in üzerindedir (19). Biyofilm birikimi ile uyumlu olmayan şekilde yüksek kemik yıkımı vardır. Bu derecedeki hastalarda erken başlangıçlı hastalık öyküsü, özellikle molar ve anterior kesici dişlerin tutulumu ve beklenen tedavi yanıtının yetersizliği görülebilir.

Günde 10 taneden fazla sigara kullanan veya HbA1c seviyesi 7'den fazla olan diyabet hastaları derece C periodontitis sınıfındadır (18).

2.1: Periodontitis evrelendirme ve derecelendirilmesi (13)

Periodontitis evresi		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	İnterdental CAL	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5mm	≥ 5mm
	Radyografik kemik kaybı	Kuronal üçlü (<%15)	Kuronal üçlü (%15-33)	Orta veya apikal üçlüye ulaşır	Orta veya apikal üçlüye ulaşır
	Diş kaybı	Periodontitise bağlı diş kaybı yok		Diş kaybı ≤ 4	Diş kaybı ≥ 5
Komplekslilik (Karmaşıklık) Faktörleri	Yerel özellikler	PD ≤ 4 mm Horizontal yıkım	PD ≤ 5 mm Horizontal yıkım	Evre II'ye ek olarak: PD ≥ 6mm, Vertikal kemik kaybı ≥ 3mm,Furkasyon lezyonu sınıf II veya III, Orta derecede kret defekti	Evre III' ye ek olarak: Çiğneme bozukluğu,Sekonder oklüzal travma(≥ 2. Derece mobilite), İleri kret defekti, Posterior diş kaybına bağlı kapanışta çökme, dişlerde kayma, şiddetli enflamasyon < 20 diş varlığı
Yaygınlık	Her evre için : lokalize (etkilenen diş oranı <%30) yaygın / molar keser tutulumu				

CAL: Klinik ataşman seviyesi, PD: Sondlama derinliği

2.1.3 Periodontal Hastalığın Etiyolojisi ve Patogenezi

Periodontal hastalığın en önemli unsuru mikrobiyal dental plaktır. Bu plak, çeşitli mikroorganizmaları barındıran, konakçı ve mikroorganizmalar tarafından salgılanan maddelerle oluşan ekstrasellüler matriksin diş yüzeyine yapışması sonucu ortaya çıkan bir biyofilm tabakasıdır.

İçeriğinde yiyecek artıkları bakteriler, virüsler, mikrobiyal metabolitler ve artıkları, lökositler, tükürük, epitel hücreleri ve diş eti oluşu sıvısı gibi birçok bileşen bulunmaktadır. Diş yüzeyi ve oral dokular temizlendikten sonra kısa bir süre içerisinde mikrobiyal dental plağın oluşum sürecinin ilk evresi olan pelikül tabakası oluşur.Bu pelikül tabakasında, belirli bir süre sonra, Streptococcus sanguis ve Actinomyces viscosus gibi gram-pozitif bakteriler, yüzeylerindeki adhesin reseptörleri sayesinde pelikülün protein yapılarına bağlanarak birincil bakteri kümelenmesini başlatır (19). Sonrasında, gram-negatif bakteriler gram-pozitif bakterilere bağlanarak ikinci bakteri kümesinin tutunma ve olgunlaşma süreci

başlar. Bu süreçte, erken safhada *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella loescheii*, *Prevotella intermedia* ve *Capnocytophaga ochracea* gibi bakterilerin ürediği, ilerleyen safhalarda ise *Porphyromonas gingivalis* ve *Treponema denticola* gibi bakterilerin çoğaldığı gözlenir (20).

Dental plağın mikrobiyal gelişimi ile birlikte diş etinde klinik inflamasyon belirtileri görülür ve gingivitis meydana gelir. Periodontitis hastalığına yatkın, konak yanıtının düşük olduğu bireylerde, gingivitisin başlangıcında bağışıklık sisteminin tepkisi yeterince koruyucu olmadığında, bakteri ve onların ürünleri daha derin dokulara nüfuz eder ve subgingival plak oluşur.

Periodontitis vakalarında gözlemlenen mikroflora, gram-negatif anaerobik basiller, koklar ve anaerobik spiroketleri içerir (21). Bu mikroorganizmaların periodontal dokularda hastalık yaratmasını engellemek için konak metabolizmasında çeşitli savunma mekanizmaları devreye girer. Sağlıklı diş eti, yüksek miktarda albümin, kollajen fibriller ve proteoglikan içeren düzenli bir yapıya sahiptir. Ayrıca, bağ dokusunda makrofajlar, lökositler ve bol miktarda plazma hücresi bulunur.

Diş eti epiteli, bakterilere karşı mekanik bir engel görevi üstlenir. Bağlantı epiteli ise dendritik hücreler, Langerhans hücreleri ve epitel hücreleri aracılığıyla konak savunmasına katkıda bulunur. Konak savunmasında önemli olan hücresel elemanlar olan lökositler ve keratinositler mikroorganizmaların çoğalmasını ve dokulara nüfuz etmesini engeller (22). Periodontal cebin duvarına yakın bölgede bulunan çok sayıda plazma ve B hücresi, antijene özgü antikorlar üreterek bakterilerin fagositozunu gerçekleştirir. Tükürükte bulunan savunma elemanları, salgısal IgA, aglutinin, lizozim ve spesifik antikorlar, tükürüğün yıkayıcı etkisi ile birlikte oral kavitedeki mikroorganizmaları temizler. Ayrıca, diş eti oluşu sıvısındaki kompleman ve antikorlar gibi serum bileşenleri de subgingival plak mikroorganizmalarını yok ederek konak savunmasında kritik bir rol oynar (23).

2.1.4 Periodontal Hastalığın Gelişim Aşamaları

Periodontal hastalık gelişiminde ilk aşama akut bakteri atağıdır. Dental plak içerisindeki patojen mikroorganizmalar dokuya nüfuz edebilecek sayıda olup, toksik ürünler salgılar.

Bağlantı epitelinden üretilen MMP, IL-1, prostaglandin E2 gibi mediatörler bağ dokusuna ulaşır (24). Bağ dokusunda bu duruma tepki olarak inflamasyon belirtileri görülür. Nötrofiller, mikrobiyal plak alanına göç sinyali aldığında damar dışına çıkarak bağ dokusu ve bağlantı epitelini geçip diş eti oluğuna ulaşır. Lipopolisakkaritler, bağ dokusundaki çeşitli hücrelerden inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikleyerek endotel hücrelerini aktive eder.

İkinci aşamada meydana gelen akut inflamatuvar yanıt bakterilerin varlığı, mediyatörlerin etkisi, damar geçirgenliği ve lökositleri aktive eden ajanların salınımı ile artar (25). C-reaktif protein, ferritin, fibrinojen, serum amiloid protein gibi akut faz proteinleri dahil olmak üzere plazma içeriği diş eti oluğuna sızar. Bu süreçte, bakteri ürünlerine karşı spesifik olmayan bir yanıt meydana gelir.

Nötrofillerin diş eti oluğuna hareket etmesi, epitel hücrelerin çoğalması, serum proteinlerinin damar dışına göç etmesi, ve mononükleer hücrelerin dokularda birikmesi gibi olaylar gerçekleşir. İltihabi yanıtın erken aşamasından sonra dokuda mononükleer hücrelerin sayısında artış olur. Bağışıklık yanıtı gelişmeye başlar. Doku içerisinde zamanla T ve B lenfositlerin sayısı artar. Spesifik sitokinler nedeniyle sayısı artan T lenfositler, CD4+ ve CD8+ T hücrelerine dönüşürken, B lenfositler antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşır (10). Önceki akut inflamatuvar cevabın temel unsurları olan makrofajlar ve serum proteinlerine ek olarak, bu ortamda B hücreleri, T hücreleri ve plazma hücreleri de bulunur. Makrofaj hücreleri, bakteri ve ürünlerine yanıt olarak IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 gibi çeşitli sitokinler, kemokinler, MIP (makrofaj inflamatuvar proteini), RANTES (aktiflenme sonrası düzenlenen, normal T hücrelerinin ifade ettiği ve salgıladığı protein), PGE2 ve MMP'ları üretirler. Bu sitokinlerin etkisiyle daha fazla lenfosit ile monosit hücreleri bölgeye çekilir (27). Makrofajlar, ürettikleri mediatörlerle doku yıkımına yol açarken, aynı zamanda CD4+ T hücrelerini de aktif hale getirirler.

T lenfositler, birçok biyokimyasal ürünler ve kemotaktik maddeler salgılar. Bu aşamada makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinin dokudaki sayısı artar. Fibroblastlarda kollajen sentezi düşer.

Son aşama ise çözülme safhasıdır. Dokularda mononükleer hücre aktivitesinin artışı, atışman kaybına ve inflamatuvar mediatörlerin salınımının artmasına neden olurken, fibroblastlar tarafından salınan maddeler dokuda yıkıma yol açar. Sürekli bakteri varlığının olduğu periodontal dokuda, fazla sayıda T lenfosit hücresi ve makrofaj bulunur ve bunlar ürettikleri sitokinlerle kemik ve kollajen kaybına sebep olur (22). Ek olarak bazı sistemik hastalıklar, genetik faktörler ve sigara tüketimi gibi etkenler savunma sistemi, nötrofil ve fibroblast fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek, yapım ve yıkım sistemleri arasındaki dengeyi bozabilir.

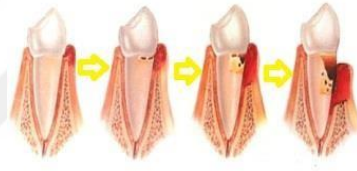
2.1.5 Periodontal Doku Yıkım Mekanizması

Periodontal yıkım mekanizması, kısa süren aktif dönemler ve akabinde uzun süren stabil dönemler olarak ilerler. Bölgeye yerleşen bakterilerin yıkım ürünleri, makrofaj ve monosit hücrelerinin aktive olması sonucunda periodontal yıkım meydana gelir.

Bu süreç, bağlantı epitelinin, periodontal ligamentin ve alveol kemiğin yıkımından oluşur. Bakterilerin salgıladığı endotoksinler ve savunma hücrelerinden salgılanan IL-1, IFN- α , IFN- γ , TGF- β gibi bazı sitokinler, keratinositler üzerinde sitotoksik etki oluşturarak hücre hasarına neden olur (26). Bu hücrelerin hasar görmesiyle birlikte, bağlantı epitelinin apikal yönde göçü gerçekleşir.

İlerleyen süreçte kollajen doku, bağışıklık hücrelerinin fibroblast hücreleri üzerindeki ve bakterilerin doğrudan sitotoksik etkisi nedeniyle hasar görür. Bu da kollojen matriksinin yıkımına yol açar. Kollajen degradasyonu, konaktaki MMP-1, MMP-8, MMP-9, MMP-13, MMP-18 enzimleri ve bakteriyel kollagenaz enzimleri tarafından gerçekleştirilir (27). İlerleyen doku degradasyonu, TGF- β , PDGF ve IL-1 sitokinleriyle iyileştirilmeye çalışılsa da nihayetinde yıkım daha baskın hale gelir.

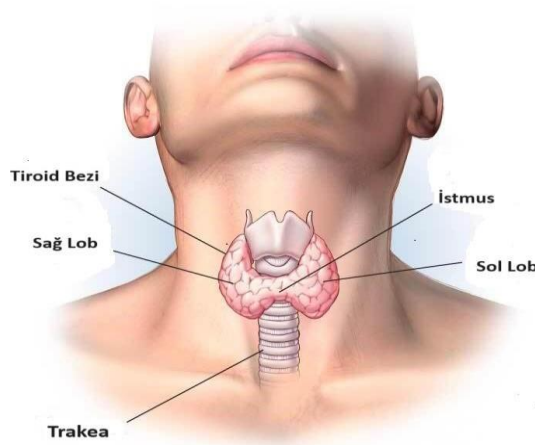
Son aşamada, alveolar kemikteki yıkımının en temel özelliği, kemik yapımında bir artma olmaksızın osteoklast aktivitesinin ilerlemesidir (28). İnflamasyonlu dokuda osteoklastik aktivite sitokinler ile regüle edilir ve kemiğin yıkımı iki koşulla gerçekleşir. İlk olarak, gingival dokulardaki inflamatuvar mediatörlerin kemik yıkımını tetikleyebilecek düzeyde olması gerekir. İkincisi, bu inflamatuvar mediatörlerin kemik yıkımını başlatabilecek önemli bir mesafeye kadar dokuya nüfuz edebilmesi gerekir. Diş eti iltihabı, kolajen lifleri ve kan damarları ile daha derin dokulara ve kemiğine ilerler. Sonrasında kemik iliği içerisinde boşluklara yayılır. Kemik iliğindeki lökositler ve eksüda, yeni oluşan kan damarları ve fibroblast hücreleriyle yer değiştirir. Osteoklast hücrelerinin ve mononükleer fagositlerin sayısı yükselir (29). Kemik iliği içerisindeki boşluklarda rezorpsiyon meydana geldiğinde, trabekülleri örten kemik zayıflar, kemik iliği boşlukları genişler. Bunun sonucunda kemik yıkımı oluşur.



Şekil 2.1: Periodontal doku yıkım aşamaları

2.2 Tiroid Anatomi ve Fizyolojisi

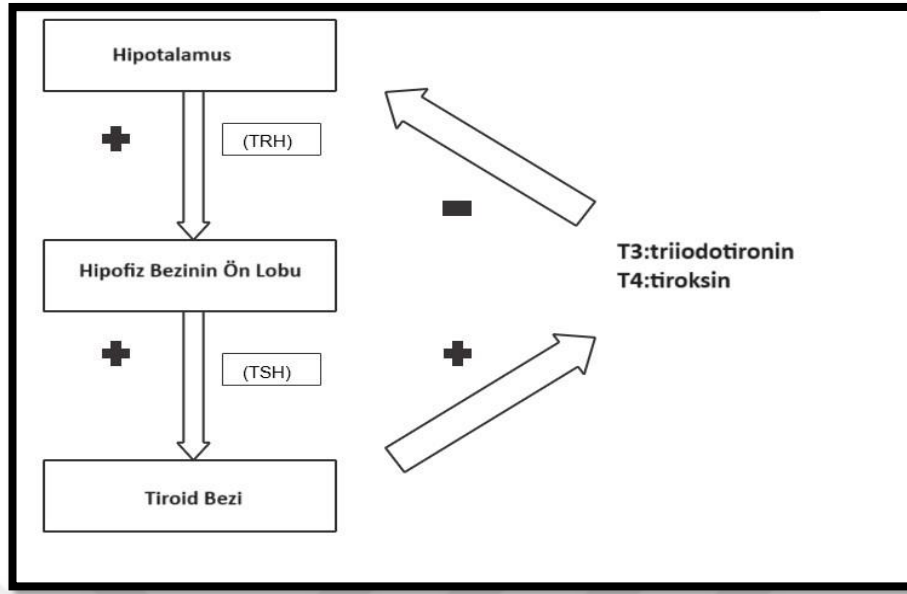
Tiroid bezi; kahverengi renkli ve sert kıvamlı olup, C5-T1 vertebralar hizasında boynun anterior yüzünde bulunan, ortalama 20 gram ağırlığında bir bezdir (30). Sağlıklı yetişkinlerde normal bir tiroid bezi yaklaşık 4.5 x 1.5 x 1 cm boyutlarındadır (31). Tiroid bezinin hacmi ultrasonografi ile ölçülebilir. Ağırlığı ve boyutları iyot alımına, yaş ve vücut ağırlığına bağlı olarak değişmektedir. Tiroid bezi anatomik olarak iki lobtan oluşur ve iki lob birbirine isthmus yardımı ile bağlanır. Sternokleidomastoid kas ve strep kaslar (sternohyoid, sternothyroid ve omohyoidin üstün karnı) tiroid bezini anterior ve anterolateral olarak sınırlar. Tiroid bezi, bağ dokusundan oluşur ve bezin üzeri, kendisini lobüllere ayıran kapsula fibrosa adı verilen ince bir kapsül ile örtülüdür (25).



Şekil 2.2: Tiroid bezi anatomisi

Tiroid bezi ve hormonları fizyolojik olarak çoğu organın işlevini etkilemektedir. 0-2 yaşta beyin ve somatik gelişim için yetişkinlerde ise metabolik aktivitenin düzenlenmesi için önemlidir. Tiroid bezi tironaminler olarak isimlendirilen iki önemli hormon üretir; triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4). Vücutta normal fizyolojinin devamı için gerekli olan iyot miktarı günlük 150 μg 'dır, bunun 120 μg 'ı tiroid bezi tarafından alınır ve 80 μg 'ı T3 ve T4 hormonlarının üretimi için kullanılır (32). Tiroid hormon sentezi için gerekli olan tüm biyokimyasal yollar hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ile başlar. TRH, hipofiz bezindeki tirotropik hücrelerden tiroid stimulan hormon (TSH) salınmasını sağlar. TSH ise T3, T4 ve kalsitonin hormonlarının yapımını ve salınımını kontrol eder (33).

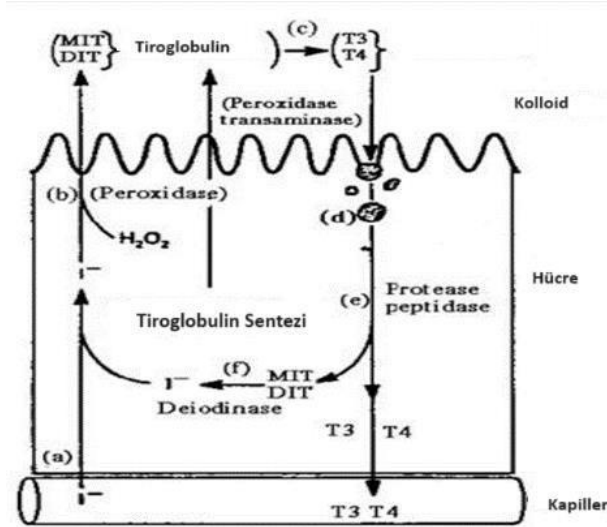
Tiroid bezi 2 endokrin birimden oluşur. İlk bölüm, tiroidin büyük bölümünü oluşturan esas tiroid hücreleri olan tiroid folikül hücrelerinin (tirosit) oluşturduğu tiroit folikülleridir (34). Tiroid folikülü merkezi bir boşluğun etrafında tek sıra kubik formda tiroid folikül hücrelerinden oluşur. Bu folikül boşluğu folikül hücrelerinin TSH uyarısı ile üretilen kolloid içerir (35). Yine folikül hücreleri tarafından üretilip kolloid içine salgılanan glikoprotein yapısındaki tiroglobulin tiroid hormon üretiminin temel yapıtaşıdır (29). Tiroid hormonlarının sentezlenmesi için gerekli olan başlıca iki madde tirozin aminoasidi ve iyottur. Tirozin, vücudumuzda bulunan ve proteinlerin de yapıtaşı olan bir aminoasittir.



Şekil 2.3: Tiroid hormon üretiminin regülasyonu

Tiroid hormonları, tirozin aminoasitinden tiroglobulin foliküler hücrelerde sentezlenir ve kolloid içinde depolanır (36). Tiroid hormonları fazla miktarda iyota ihtiyaç duyar. Vücuttaki iyodun büyük çoğunluğunu tiroid bezi kullanmaktadır. Tiroid folikül hücresi içerine iyot, Na-I simporter taşıyıcısı ile kan yolu ile alınır (37). İyodür bazal membranda organik iyota dönüşerek aktive edilir daha sonra tiroglobulinlere bağlanır(38). İhtiyaç durumunda tiroglobülinden monoiyodotirozin (MIT) ile diiyodotirozin (DIT) olarak iyotlu tirozil türevleri oluşur (37). Tiroid-peroksidaz enzimi MIT ve DIT türevini birleştirerek 3,5,3'- triiyodotironin (T3) ve tiroksinin (T4) hormonunun sentezlenmesini sağlar (39). TSH salınımı, T3 ve T4 tarafından negatif feed-back mekanizması ile kontrol edilir (40).

Diğer bölüm ise tiroid bezinin parafoliküler hücreleri olan C hücrelerinden oluşur. Bu bölüm normal tiroidin % 0,1 bölümünü oluşturur. Bu hücreler tiroid folikülünün iç kısmında fakat dış tarafa (perifere) yakın tek veya küçük hücre grupları şeklinde yerleşmiştir (35). Bu hücreler kalsitonin hormonu üretiminden sorumludur. Kalsitonin hormonu C hücrelerinden gelişen medüller tiroid kanserinin tanısı ve takibinde kullanılan klinik olarak önemli bir hormondur (41).



Şekil 2.4: Tiroid hormon sentezi

Tiroid hormonlarının vücuttaki fizyolojik etkisi tüm hormonlara göre daha yaygın ve karmaşıktır. Tiroid hormonları etkisini çekirdek düzeyinde gösterir(40). DNA üzerindeki etkisi mRNA sentezini sağlamaktır. Tiroid hormonlarının plazma düzeyindeki artış bazal metabolizmayı hızlandırır. Böylece oksijen tüketimi ve NA-K ATPaz pompasının etkinliğini artırır (42). Bunun sonucunda vücutta bazı belirtiler ortaya çıkar. Vücut sıcaklığı yükselebilir. Bu durumda tiroid hormonuna bağlı sıcaklık artışı aynı hormon tarafından gerçekleştirilen diğer mekanizmalar tarafından kompanse edilelererek belli bir düzeyde tutulur (43). Tiroidin en önemli etkilerinden biri kalp veriminde artmadır. Kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etkilere neden olur (42). Solunum derinliği ve solunum sayısı artar (44). Sindirim sisteminin aktivitesini ve motilitesini artırır, iştah ve besin alımı artar (44).

Vücutta katabolizma mekanizmasını artırır (45). Yağların, karbonhidratların ve proteinlerin yıkımı artar. Hücrelerin glikoz absorpsiyonu ve glikoz yıkımı artar. Aynı zamanda lipolize, ketogeneze ve protein proteolizine pozitif etki yapar. Plazma trigliserid, kolesterol ve fosfolipid seviyeleri düşer. Kas dokusundaki proteinlerin yıkımını artırarak, vücuttaki kas kütesinin azalmasına sebep olur.

Tiroid hormonları kemik ve iskelet gelişimi için de önemli bir yere sahiptir. Kemik gelişimini ve maturasyonunu sağlar (46).

T3 hormonu hem konositleri hem de somatotropin hücrelerini stimüle ederek kemik metabolizmasını düzenler (46). Dolayısıyla yetişkinlerde kemik metabolizmasının en önemli düzenleyicileridir. Toplumda sıklıkla görülen tiroid hastalıkları temelde hormon üretiminin fazla ya da az olmasına bağlı gelişen hastalıklardır.

Genel olarak hipotiroidi ve hipertiroidi olarak 2 farklı hastalık karşımıza çıkmaktadır. Tiroid hastalıklarının semptomları belirgindir ancak birçok hastalıkta görülen bulgularla benzer semptomlar vermektedir dolayısıyla iyi bir anamnez ve klinik parametrelerin ölçümü şarttır.

2.3 Tiroid Hormon Bozuklukları

2.3.1 Hipotiroidi

➤ Tanım ve Etiyolojisi

Hipotiroidizm insanlarda en sık görülen hormon anomalilerinden biridir ve en sık görülen tiroid hastalığını temsil eder. Hipotiroidizm, hipotalamik-hipofiztiroid kaskadının herhangi bir yerindeki bir sebepten kaynaklanabilir. Otoimmün tiroid hastalıkları, iyot eksikliği veya ilaç kullanımı gibi sebepleri mevcuttur. Hipotiroidizm, tiroksin (T4), triiyodotironin (T3) ve kalsitonin üretiminin azalmasına bağlı olarak asemptomatik bireylerden çoklu sistem yetmezliği olan hastalara kadar geniş bir şiddet aralığında ortaya çıkar(47). Hastalığın etkenine bağlı olarak primer, sekonder, tersiyer hipotiroidi çeşitleri görülebilir. Bunun sonucunda kemik metabolizması, olgunlaşması ve döngüsü azalır ve kemik homeostazisi olumsuz etkilenir (48)

➤ Klinik Bulguları

Hipotiroidizm genellikle metabolik olaylarda yavaşlama ile karakterizedir. Yorgunluk, uyku hali, hareketlerde yavaşlama, kabızlık, kilo alımı, bradikardi,

ödem, unutkanlık, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, üşüme, kabızlık, seste kabalaşma, düzensiz ve yoğun adet kanamaları, infertilite, kas sertliği, kas ağrıları, karpal tünel sendromu, depresyon gibi anomalilere yol açabilir (49). Oral bölgede ise; tükürük bezleri büyür ve makroglossi görülebilir.

Diş sürmesi gecikir, kısa kökler ve lamina durada incelme görülebilir (47). Maksilla mandibulaya göre göreceli olarak küçüktür (50). Genellikle periodontal sağlık bozulur, kemik rezorpsiyonu gecikir. Nadiren glossitis ve tat almada bozukluk görülebilir (45). Hipotiroidizm, santral ve primer hipotiroidizm olarak iki şekilde görülebilir.

Santral hipotiroidizm, hipotalamustan TRH salgılanmasında sorun olduğunda görülürken; primer hipotiroidizm asıl olarak tiroid bezine ait faktörler nedeniyle tiroid hormonlarının tiroid bezinden salınımının azalmasıdır. T3 ve T4 hormonlarının azalması sonucu bu hormonların periferik plazma konsantrasyonları düşer ve azalan plazma konsantrasyonu TSH salgılamasına neden olur. Primer hipotiroidizmin iki şekilde karşımıza çıkabilir. Açık hipotiroidizmde serbest T4 konsantrasyonu azalmış, TSH konsantrasyonu ise artmıştır. Bu hastalar hipotiroidizm semptomlarını genellikle çok net bulundurlar. Subklinik hipotiroidizmde ise serbest T4 konsantrasyonu normal düzeyde iken TSH konsantrasyonu artmıştır. Bu hastalarda ise hipotiroidizm semptomları ve bulguları genellikle çok azdır.

2.3.2 Hipertiroidi

➤ Tanım ve Etiyolojisi

Hipertiroidizm, tiroid hormonu üretiminin arttığı ve dolaşımdaki T3 ve T4'ün fazlalığına yol açan bir durumu temsil eder. Hipertiroidizm görülme sıklığı kadınlarda % 0.5-2 arasındadır ve erkeklere göre 10 kat daha fazla görülmektedir. (33). İleri yaş ve sigara da hipertiroidi için bir risk faktörüdür. Ayrıca birçok hastalık ve durumdan da kaynaklanabilir. Hipertiroidizm diğer sağlık sorunlarını taklit edebilir ve bu da bazen teşhisini zorlaştırır. Tıbbi öykü, fizik muayene ve kan testleri kullanılarak teşhis edilebilir. Hipertiroidizm için kan testleri radyoaktif iyot alım testi veya tiroid tarama testi ile yapılabilir.

Hipertiroidizmin en yaygın nedeni Graves hastalığıdır. Graves hastalığı, TSH reseptör oto antikorlarının tiroid foliküler hücrelerinden aşırı miktarda T3 ve T4 salınımını stimüle etmesiyle meydana gelir (36). Hipertiroidizme neden olabilen diğer hastalıklar ise; toksik multinodüler guatr, Hashitoksikoz veya toksik adenomlardır.

➤ Klinik Bulguları

Tiroid hormonları termogenezi artırır ve bazal metabolizmayı hızlandırır. Hipertiroidizmin klinik bulguları T3 ve T4 hormonlarının fizyolojik etkilerinin yüksek düzeyde görülmesidir (51). Semptomlar hastanın yaşı hastalığın süresi çeşidi gibi faktörlerden etkilenir. Hipertiroidi durumunda görülen belirtiler ve bulgular; halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, yumuşak dışkılama veya diyare, göz belirtileri, kas ağrıları, kuvvetsizlik, titreme olarak sayılabilir (45).

Oral bölgede görülen belirtiler ise; diş sürmesinin hızlanması, çürüğe karşı artan duyarlılık ve periodontal hastalığa yatkınlık sayılabilir (49). Nadiren de olsa hastanın yanan ağız sendromu şikayeti olabilir ve muayene esnasında ekstraplandüler tiroid dokusu özellikle dilin lateralinde görülebilir (52).

Hipertiroidi de tiroid bezinden hormon salgılanmasını artıran bez kaynaklı bir problem varsa primer hipertiroidi, bez kaynaklı olmayan TSH artmasına bağlı olan diğer sebepler sekonder hipertiroidi olarak isimlendirilir.

2.3.3 Tirotoksikoz

Tirotoksikoz kanda yüksek konsantrasyonlarda dolaşan tiroid hormonlarından dolayı ortaya çıkan klinik durum için kullanılan bir terimdir. Tirotoksikoz kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel terim iken, hipertiroidi tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığını ifade eder. Dolayısıyla iki hastalığı birbirinden ayırmak gerekir.

Tirotoksikoz genellikle, tiroit bezinden otonom, enfeksiyöz, kimyasal ya da mekanik uyarılarla pasif hormon salınımının artması, tiroit hormonunu arttıran

başka durumlar ya da koryokarsinom gibi trofoblastik hastalıklarda beta human koriyonik gonadotropin (B-hCG) uyarısına bağlı olarak görülür (53).

Tanı için tirotoksikoz şüphesi olan hastada ilk yapılacak laboratuvar testleri serum TSH ve sT4 olmalıdır. Serumda sT4 normal saptanırsa sT3 de bakılmalıdır. Baskılanmış TSH ile birlikte yüksek sT4 ve/veya sT3 bulunması aşikâr hipertiroidi tanısı koydurur.

TSH normal aralıkta iken yüksek serum sT4 seviyeleri hipofizer TSH salgılayan adenomu akla getirmelidir. TSH baskılı, sT4 normal izole sT3 yükselmesi durumunda T3 toksikozu düşünülür. Tirotoksik durumların şüphelenilmesi ve tanınması durumunda ancak ayırıcı tanı, tedavi düzenlenmesi ve takibi için hastaları endokrinoloji ya da dahiliye uzmanına yönlendirmek gerekir

2.4 Tiroid Fonksiyon Testlerinin Klinik Değerlendirilmesi

Tüm dünyada %6-8 gibi bir prevalansa sahip olan ve birinci basamakta oldukça sık karşılaşılan tiroid hastalıklarının tanısında ve tedavi seyrinde tiroid fonksiyon testlerine başvurulmaktadır.

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzunda asemptomatik ya da risk grubunda olmayan hastaların taranmasını gerekli bulmamaktadır. Sağlık bakanlığının aile hekimliği uygulamasında önerilen sağlık muayeneleri ve taramaları kılavuzunda ise ailesinde tiroid fonksiyon bozukluğu olanların ilk muayenede olmak üzere 35 yaşın üzerindeki herkesin 5 yılda bir TSH ile taranması tavsiye edilmektedir. TEMED kılavuzunda belirtilen risk grupları; 60 yaş üzeri kadınlar, gebe olan veya gebelik planlayanlar, tekrarlayan düşük öyküsü olanlar, ailesinde veya kendisinde otoimmün hastalık olanlar, açıklanamayan hiperprolaktinemi, hiperkolestrolemi, anemisi olanlar ve boyun bölgesine radyoterapi görmüş hastalardır (54).

Tiroid hastalıklarının teşhisi amacıyla istenen testler; tiroid fonksiyonlarını gösteren laboratuvar testleri, görüntüleme ve biyopsi tetkiklerinden oluşmaktadır. Biyopsi ve görüntüleme işlemlerinden önce tiroid bezinin fonksiyonel durumunu görmek önemlidir.

Değerlendirme amacıyla, tiroid fonksiyonları hakkında en çok bilgi veren testi değil maliyeti düşük ve duyarlılığı yüksek olan testi seçmek en uygun olandır.

TSH, tiroid fonksiyonunun en iyi göstergesidir ve tiroid hormonlarının salınımını kontrol eder. Tiroid hormonları negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir. Serum T3 ve T4'deki küçük azalmalar TSH değerlerinde değişime neden olur. Bu nedenle tiroid hastalığı şüphelenilen bireylerde bezin fonksiyonlarını değerlendirmede ilk tercih edilen test TSH ölçümüdür. TSH değerlerinin normal fizyolojik değeri 0.4 ve 2.5 mU/L dir (55). Yaşla birlikte TSH değeri artar. Siyah ırkta, beyaz ve latin ırka göre daha düşüktür.

Vücutta diurnal ritm seyrederek. Sabaha karşı 2:00-4:00 arası en yüksek akşam üzeri 5:00-6:00 arası ise en düşük seviyededir (56). Yemek sonrası ise TSH seviyesi daha düşüktür. TSH değerlerine sabah, açken bakılması tercih edilir.

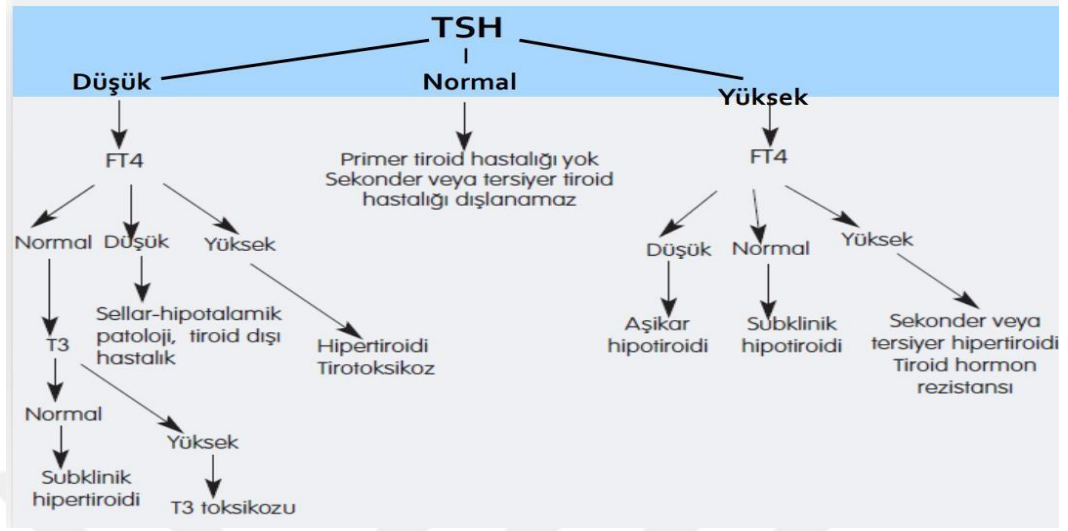
Bu hormon seviyesi hipertiroidi de düzeyi düşük seviyede hipotiroidi de yüksek seviyededir. İkinci yararlı test ise serbest T4 ve T3 düzeylerinin ölçümüdür. Serbest T4 düşüklüğü hipotiroidi varlığını gösterir. Hipotiroidinin şiddeti arttıkça serbest T4 düzeyinin düştüğü görülmektedir. Kanda sT4 ölçümü açlık, çeşitli ilaçlar, gebelik, egzogen biyotin alımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Total T4 değeri bir çok durumdan etkilenebildiği için immünometrik yöntemlerle yapılan sT4 ölçümleri önerilmektedir (57).

Plazma serbest T3 düzeyi de ölçümde kullanılan testlerdendir. Klinikte sT3 ölçümünün önerildiği bazı durumlar; hipertiroidi - tirotoksikoz ayırımı, sT3 toksikozu, ciddi iyot yetersizliğinde (TSH normal, sT4 düşük, sT3 yüksek saptanabilir) ve Graves hastalığıdır (57).

Klinik pratiğinde fonksiyon testlerin sıralaması şu şekilde özetlenebilir:

Serum TSH normal → başka test yapılmaz • Serum TSH yüksek → hipotiroidinin derecesini anlamak için sT4 eklenir • Serum TSH düşük → hipertiroidinin derecesini anlamak için sT4 ve T3 eklenir.

Tablo 2.2: Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı (57)



2.5 Tiroid Bezi Hormonlarının Kemik Metabolizmasındaki Biyokimyasal Etkileri

Vücutta kemiğin yeniden yapımı ve yıkımı belli bir sıra ve düzen ile gerçekleşir. Kemik yıkımı, kemik matriksin yıkımı ve mineral bölümünün çözünmesi, yapımı ise matriksin sentezi ve mineralizasyonu ile meydana gelir. Bu olaylar zinciri vücuttaki bazı hormon ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir.

Tablo 2.3: Kemik yapım ve yıkımında rol oynayan faktörler (58)

Paratiroid Hormon	Platelet kökenli büyüme faktör (PDGF)
Vitamin D	Fibroblast büyüme faktör (FGF)
Kalsitonin	İnsulin benzeri büyüme faktör (IGF-I,II)
Tiroid Hormonları	Transforming büyüme faktör (TGF- β , 1,2,3)
Büyüme Hormonları	Kemik morfojenik protein
Glutokortikoidler	Prostaglandin E2 (PGE2)
İnsulin	İnterlokün-1 (IL-1)
Cinsiyet Hormonları	Tumor nekrozis faktörler (TNF- α , β)
	Koloni stimüle edici faktör (CSF)

Tiroid hormonları, fizyolojik büyüme ve gelişmeyi, iskeletin olgunlaşmasını ve kemik döngüsünü düzenleyerek vücuttaki kemik homeostazı korumada önemli bir rol oynar. Ayrıca, çevresel uyarılara ve stres aracılığıyla immünsüpresyona yanıt olarak bağışıklık fonksiyonunun korunmasında yer alırlar.

Tiroid uyarıcı hormon (TSH) modülasyonunun gerçekleştiği iki kısım vardır. Birincisi, TSH'nin bağışıklık sistemi hücreleri üzerindeki doğrudan etkisi, ikincisi ise TSH'nin neden olduğu tiroid hormonunun aracılık ettiği dolaylı bir etkidir (59). Yapılan çalışmalarda tiroid hormonunun IL-1, IL-2, IL-6, doğal öldürücü T hücreleri, hafıza yardımcı T hücreleri, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi inflamasyon belirteçleri ile pozitif bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (60).

İkinci olarak, tiroid hormonları kemik döngüsünde aktif ve önemli bir rol oynar. Tiroid hormonları perifer dokulardaki etkilerini TR α ve TR β reseptörleri aracılığıyla gösterir (61). Tiriyodotironin(T3) kemik dokudaki ana hedef reseptörü TR α 1'dir. T3, osteoblastların çoğalmasını, farklılaşmasını artırarak ek olarak apoptozu aktive eder. Tirotoksikoz durumunda kemik kaybından sorumlu tutulan mekanizma, tiroid hormonlarının osteoklastik aktivitede artışa, osteoblastik aktivitede ise azalmaya yol açmalarıdır.

Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar tiroid stimüle edici hormonun da, hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde bulunan TSH reseptörlerine bağlanarak kemik döngüsünde negatif bir düzenleyici rol oynadığını göstermiştir.

Tiroid hormonları diğer bir rolünü ise D vitamini üzerinde gösterir. D vitamini, sterol türevi bir vitamin olup öncelikle kemik ve iskelet sağlığında rol oynayan bir hormondur. Barchetta ve ark. yaptığı çalışmada TSH düzeyinin artması durumunda D vitaminin üretiminin azaldığı, buna bağlı olarak bağırsaklardan kalsiyum emiliminin yetersiz olduğu görülmüştür (62). Bu durumda parathormon (PTH) düzeyi artar, bu hormonun etkisiyle 1-hidroksilaz enzimi aktive olur ve 1,25 dihidroksi vitamin D3 düzeyi yükselir. Bu durumda D vitamininin kemiklerden kalsiyum mobilize edici etkisi ortaya çıkar. Sonuç olarak, yüksek düzeylerde TSH hormonu yıkım hızını artırarak hiperkalsemiye neden olur ve kemik rezorpsiyonunu direkt uyarır.

D vitamininin bir diğer etkisi ise hücrelerin yüzeylerindeki T3 reseptörlerinin fonksiyonlarını düzenlemesidir. Dolayısıyla D vitamini eksikliğinde T3 hormonu etkinliği düşer. Ek olarak D vitamini eksikliği otoimmüniteyi artırarak Hashimoto hastalığının riskini artırır.

2015 yılında Mazokopakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anti-tiroid peroksidaz (TPO) antikör düzeyi ile D vitamini arasında ters ilişki bulunmuştur. D vitamini düştükçe anti-TPO' nun yükseldiği saptanmıştır (63). Hashimoto hastalarında %85,3 oranında D vitamini eksikliği görülmüştür.

D vitamini, vücutta fonksiyonlarını vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak gösterir. Araştırmalar, iskelet sistemi dışında sinir sistemi, immün sistem ve endokrin sistemdeki bazı doku ve organ hücrelerinde de D vitamini reseptörlerinin bulunduğunu ve iskelet sistemi dışındaki rollerinin öne çıktığını göstermiştir. D vitamini reseptörlerinin immün sistem ve endokrin organ hücrelerinde bulunması, D vitamini eksikliğinin otoimmün endokrin hastalıklarda potansiyel rolünü destekler. Otoimmün endokrin hastalıklar arasında en yaygın olanları, tiroid bezinin otoimmün hastalıklarıdır. Bu hastalıklar arasında Hashimoto tiroiditi (HT), Graves hastalığı (GH) ve postpartum tiroidit (PPT) en bilinen türleridir. D vitamininin otoimmün tiroiditlerdeki rolü tam olarak anlaşılmamış olsa da, immün ve immün sistem dışı bazı rolleri ile otoimmün tiroid hastalıklarında olumlu etkileri olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Sağlıklı bir immün sistemde, CD4+ hücrelerinin farklılaşmasıyla oluşan Th hücrelerinden Th1 ve Th2 arasında, sayı ve görev açısından bir denge bulunur. Benzer şekilde, Th17 ve Treg hücreleri arasında da bir denge mevcuttur. Genetik yatkınlığı olan bireylerde, sigara, radyasyon, iyot yetersizliği, viral enfeksiyonlar ve kullanılan ilaçlar gibi faktörlerin neden olduğu artan hücresel kronik stres, bu dengenin bozulmasına ve otoimmün tiroid hastalıkları riskinin artmasına yol açabilir. Th1 ve Th17 hücrelerinin aşırı uyarılması, otoimmün cevabın oluşmasında önemli bir rol oynar. D vitamini yetersizliği veya eksikliği, artmış otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH) riski ile ilişkilendirilmesinin yanı sıra, otoimmün tiroid hastalığının varlığı da D vitamini eksikliğine neden olabilir.

Otoimmün tiroid hastalıklarının varlığında ve D vitamini eksikliğinde , immün modülasyon rolünün düştüğü bildirilmiştir (64). D vitamini eksikliği olan ve otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH) için genetik yatkınlığı bulunan bireylerde, D vitamininin hastalığa karşı koruyucu etkileri gözlemlenmeyebilir. Kadınlarda otoimmün tiroid hastalıklarının daha sık görülmesinin en önemli nedenlerinden biri östrojen ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Östrojen seviyesinin düşmesiyle D vitamini bağlayıcı proteinin azaldığı ve kemik mineral yoğunluğunun da bundan etkilendiği saptanmıştır. Ayrıca, yüksek doz tiroid hormon tedavisinin kemik döngüsünü kısalttığı belirtilmektedir. Bu sebeple postmenopoz sürecindeki OİTH tanısı olan kadın bireylerde özellikle D vitamini ve kalsiyum düzeyleri kontrol edilmeli, D vitamini eksiklik düzeylerinin yaratabileceği olumsuz etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

2.6 Tiroid Hastalıkları ve Periodontitis Arasındaki İlişkinin Patogenezi

Periodontitis ve tiroid hastalığı arasındaki ilişkinin altında yatan patojenik mekanizmaların anlaşılması, her iki hastalık için de yeni terapötik hedefler keşfetmek açısından önemlidir.

2.6.1 Genetik Faktörler

İnsan lökosit antijeni (HLA) genleri, bağışıklık sisteminin kendine ait ve kendinden olmayan ayrımın yapması için gerekli proteinleri kodlar. T hücrelerine, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II moleküllerinin bir alt kümesi olan HLA-DR molekülleri tarafından peptit antijenler sunulur. HLA alellerinin farklılığı, bulaşıcı, otoimmün, neoplastik ve genetik etiyolojiye sahip çeşitli sistemik hastalıklara karşı bağışıklık seviyesini sağlar.

Al Hindawi S. ve arkadaşları, periodontitis ve hipotiroidizm arasında olası bir genetik bağlantıyı araştırmıştır (65). Hipotiroidizmlı hastaların, hipotiroidizm ve periodontitisli hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun genomlarında HLA genomik analizini yapmak için bir DNA polimeraz zincir reaksiyonu gerçekleştirmiştir.

Çalışma, HLA-DRB1*03 ve *04 alellerinin frekanslarının periodontitis veya periodontitis olmayan hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla önemli

ölçüde arttığını ortaya koymuştur. HLA-DRB1*08 alelinin frekansları ise sağlıklı grupta önemli ölçüde daha yüksek çıkmıştır. HLA DRB1*03 aleli hem hipotiroidili hem de periodontitisli bireylerde önemli derecede farklıydı ve bu da her iki hastalığa karşı duyarlılığı sağlayan ortak bir genetik temel olduğu düşünülmüştür (65). Bu aleller, otoantijenik peptitlerin T hücrelerine bağlanmasını ve onlara sunulmasını mümkün kılabilir ve bu da bir otoimmün reaksiyona yol açabilir. Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid bozukluklarına yol açabilen T hücrelerine tiroid otoantijen sunumu, HLA-DRB1 alellerinden önemli ölçüde etkilenmektedir.

Periodonsiyumun bir parçası olan periodontal ligament, diş kökü ile alveolar kemik arasındaki bağ dokusudur ve alveolar kemiğin yüzey alanına çığneme kuvvetlerini dağıtmak için elastikiyet sağlar. Periodontal doku rejenerasyonu, periodontitis, maloklüzyon ve diş defektleri dahil olmak üzere birçok oral hastalığın altında yatar. Mezenkimal kök hücrelerden (MSC'ler) osteoblast oluşumu, hücre dışı matrisin parçalanmasıyla ilgili bileşenlere bağlıdır. PLCG2, depo kontrollü kalsiyum kanalı işlevini başlatır. Depolanmış kalsiyum kanal aktivasyonunu tetikleyerek mezenkimal osteojenik farklılaşmayı desteklemeye yardımcı olur.

Yapılan çalışmalarda insan periodontal ligament kök hücrelerinin (PDLSC'ler) bir kültür ortamına TSH ile birlikte eklenmesi osteojenik farklılaşmalarında belirgin bir azalmaya, alkalen fosfataz seviyelerinin ve kollajen sentezinin azalmasına neden olduğu bulunmuştur. Ek olarak TSH'nin, periodontal ligamentte bazı osteogenezle ilişkili genlerin gen ifadesini değiştirdiği görülmüştür. Çeşitli düzeylerde TSH eklendikten sonra, osteogenezle ilişkili PDLSC genlerinin ifadesi, yani osteopontin (OPN), RUNX ailesi transkripsiyon faktörü2 (RUNX2), kollajen tip I alfa 1 zinciri (COL1A1) ve osteokalsin (OCN), TSH konsantrasyonuyla doğru orantılı bir şekilde azalmaktadır (66). Ek olarak, matris metalloproteinaz3 (MMP3), lenfosit sitozolik protein 1 (LCP1) ve PLCG2 genleri de dahil olmak üzere bazı genlerin aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Bunlar, ekstraselüler matris degradasyonundan, kalsiyum kanal aktivasyonundan ve periodontal rejenerasyonu düzenleyen interlökin IL-17 ve tümör nekroz faktörü (TNF) sinyal iletim yollarından sorumludur.

Liu, W. ve ark. tiroid kanseri baskılayıcılarının periodontitis patogeneğinde rol oynayabileceğini ve PDLSC'ler üzerinde etki edebileceğini ortaya koymuştur (67). Papiller tiroid karsinomu duyarlılık geni 3 (PTCSC3), tiroid kanseri ve gliyomanın baskılayıcısıdır (68). Toll benzeri reseptör 4 (TLR4), doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive eden inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırabilen bir transmembran proteindir (69). PTCSC3, TLR4'ü negatif etkileyerek periodontitis'teki inflamatuvar yanıtları potansiyel olarak değiştiren bir düzenleyici moleküldür. PTCSC3'ün inflamatuvar yollarını negatif yönde etkilediği ve periodontal ligament kök hücrelerinin (PDLSC'ler) büyümesini önlediği öne sürülmüştür.

TLR4, bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak periodontitis ile ilişkili immünolojik yanıtta rol oynar. Periodontitis ortamında, TLR4'ün aşırı ekspresyonu, her ikisi de artan inflamatuvar yanıtlarla bağlantılı olan insülin direnci ve glikoz intoleransı dahil olmak üzere hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.

2.6.2 Oral Mikrobiyota

Oral mikrobiyota ile tiroid patolojisi arasındaki ilişki, az sayıda çalışma olması nedeniyle gelişmekte olan bir araştırma alanını temsil etmektedir. Oral mikrobiyota, ağızda yaşayan çeşitli mikroorganizmalardan oluşur ve hem oral hem de sistemik sağlıkta önemli bir rol oynar.

Bu mikrobiyotadaki dengesizlikler, periodontitis ve çürük gibi oral hastalıklara yol açabilir. Tiroid hastalıkları da dahil olmak üzere giderek daha fazla sistemik durumla ilişkilendirilmektedir (70). Hipotiroidizm ve hipertiroidizm gibi tiroid hormonu değişikliklerinin oral mikrobiyota potansiyel bağlantıları olduğu gösterilmiştir. Örneğin periodontal patojenler, tiroid de dahil olmak üzere endokrin fonksiyonunu bozabilecek sistemik etkilere sahip olabilir. Kesin mekanizmalar hala incelenmektedir, ancak disbiyotik (zararlı ve faydalı mikroorganizmaların dengesizliği) bir oral mikrobiyotanın varlığının vücuttaki inflamatuvar yüke katkıda bulunduğu ve bunun tiroid fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Son zamanlarda çok sayıda sistemik hastalığın etiyopatogeneğine ilişkin çalışmalarda, oral ve intestinal mikrobiyotadaki değişiklikler ilgi odağı olmuştur.

Zheng L. ve ark. periodontitisin ilişkili olduğu tiroid hormonları ve oral mikrobiyota arasındaki karşılıklı etkileri değerlendirmişlerdir (66). Hem klinik hem de subklinik hipertiroidizmin oral mikrobiyota çeşitliliğinin azalmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Tersine, anti-tiroid oksidaz antikorlarının ve hipotiroidizmin varlığı, artan oral biyoçeşitlilikle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Triiyodotironin, tiroksin ve tiroglobulin grupları arasında oral mikrobiyotanın nitel bileşiminde hiçbir fark tespit edilmemiştir. Tiroid hormonlarının ağız mikrobiyotası ve ilgili spesifik bakteri türlerini nasıl etkilediğine dair patojenik mekanizmaları anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

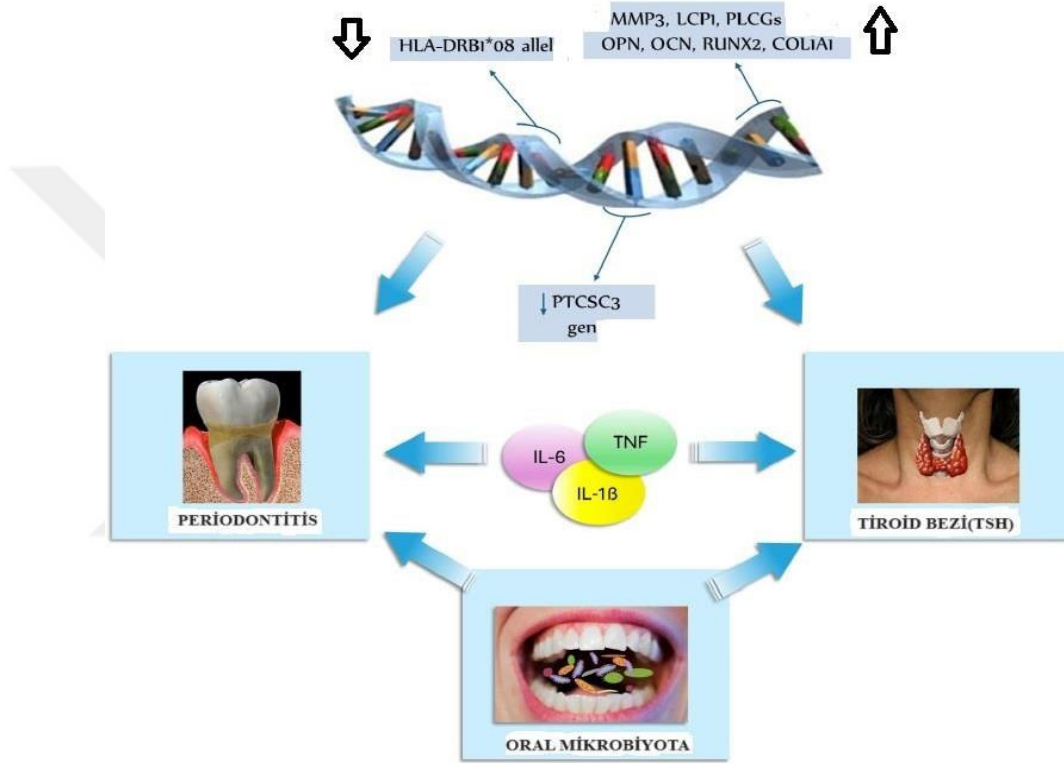
İyi bir ağız hijyeni sağlamak ve oral enfeksiyon durumunda hızlıca müdahale etmek bu riskleri azaltmaya yardımcı olabilir. Araştırmalar ilerledikçe, ağız mikrobiyotasının tiroid patolojisindeki rolünün daha net anlaşılabilir, tiroid hastalıklarını yönetmek için daha iyi önleyici ve tedavi edici stratejiler sağlanabilir.

2.6.3 Proinflamatuvar Sitokinler

İnflamatuvar sitokin seviyeleri hem periodontitis hem de tiroid hastalığında önemli bir rol oynar.

Kesitsel bir çalışmada, Sahar H. Al-Hindawi ve arkadaşları, yarısı periodontitisli ve diğer yarısı periodontitisli olmayan 60 hipotiroidi hastasında sitokin seviyelerini incelemiştir. Hipotiroidili hastalarda, özellikle periodontitisli olanlarda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek serum IL-1 β seviyeleri bulunmuştur(71). Hipotiroidizmli hastalarda, özellikle periodontitisli olanlarda, ayrıca hastalık için bir biyobelirteç gösterebilecek tükürük IL-1 β seviyelerinde önemli bir artış görülmüştür. Hasta grupları ve kontroller arasında serum IL-6 seviyeleri, IL-1 β 'nin aksine önemli ölçüde farklılık görülmemiştir. Çalışma grupları ve kontrol grupları arasında serum veya tükürükte TNF- α seviyelerinde fark edilebilir bir değişiklik bulunmamıştır.

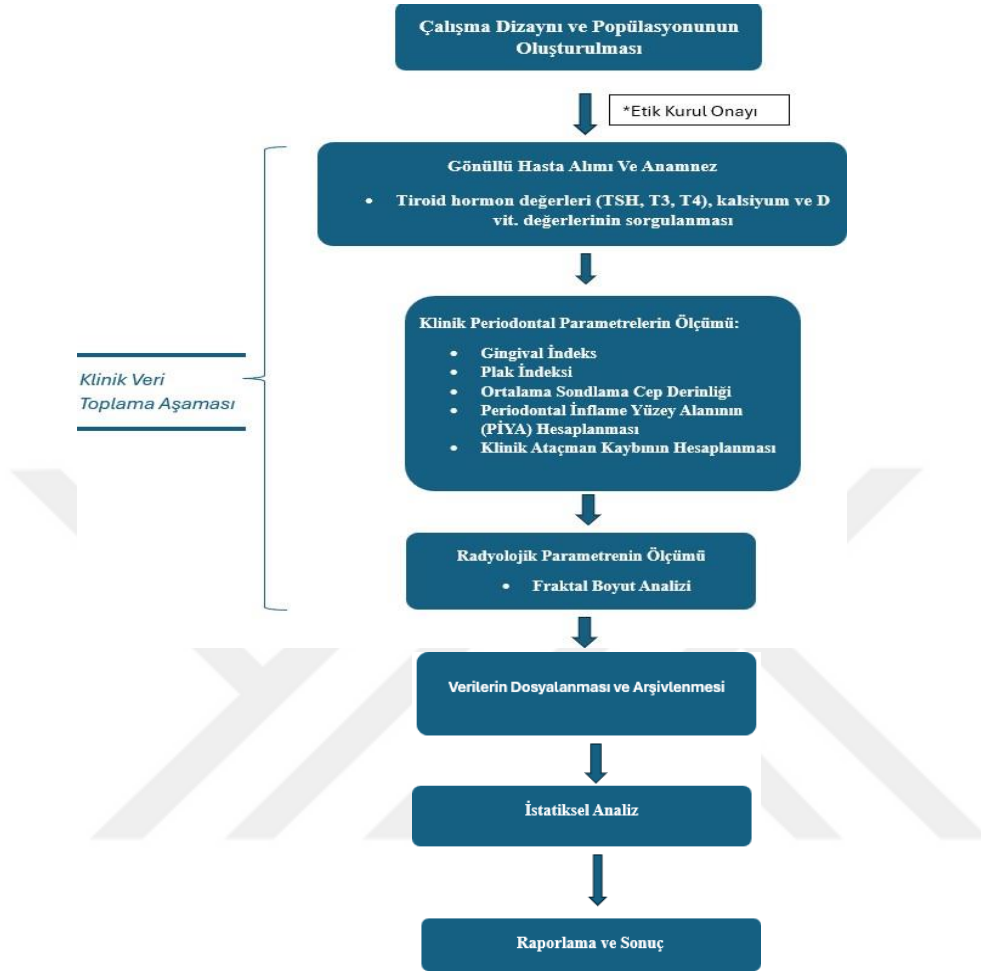
Bu sonuçlar, periodontitis ve hipotiroidizmde sitokinlerin işlevine ilişkin bilgimizi iyileştirmeye katkıda bulunmaktadır. Artmış tükürük IL-6 düzeyleri periodontitiste lokal inflamasyona işaret edebilirken, yükselmiş IL-1 β düzeyleri tiroid patofizyolojisine katılımını ve hastalık için potansiyel bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, TNF- α periodontitisin bir işareti olsa da tiroid bozukluklarındaki işlevi hala bilinmemektedir.



Şekil 2.5: Tiroid hastalıkları ve periodontitis arasındaki ilişkinin patogenezi (72)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Akışı



Şekil 3.1: Çalışma akış şeması

3.2 Hasta Seçimi

Bu klinik çalışma grubu, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji bölümüne başvuru yapan bireylerden oluşmaktadır. Çalışma, Dünya Medikal İşbirliği'nin Helsinki Deklerasyonu'nun etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlanmıştır. Çalışma öncesinde tüm hastalar yazılı bir metinle ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve gönüllü olarak katıldıklarını beyan eden onamları alınmıştır. Bu retrospektif çalışmaya, Mayıs 2020-2023 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş 77 tane hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Periodontoloji kliniğine periodontal muayene ve tedavi için başvuran ve panoramik radyografi çekimi yapılmış hastaların kayıtları incelendi ve gerekli ölçümler yapıldı. Hastaların son 6 ay içerisinde medikal kayıtları sorgulandı. Gerekli tıbbi tahliller Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli bir hekim doğrultusunda gerçekleştirildi. Bu tez çalışması için hastaların kandaki TSH, serbest T4, serbest T3 ve D vitamini, değerlerine bakıldı.

3.2.1 Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaşından büyük,
- Son 3 ay içerisinde antibiyotik/antiinflamatuvar kullanmamış,
- Periodontal dokular üzerinde etki gösterebilecek herhangi bir ilaç kullanmayan
- HIV, HBV, tüberküloz gibi bulaşıcı hastalığı olmayan,
- En az 20 dişi bulunan,
- Tiroid hastalığı tanısı almamış
- Paratiroid hastalığı olmayan
- Kalsiyum ve D vitamini replasmanı almayan
- Metabolik kemik hastalığı olmayan
- Ek bir kronik hastalık öyküsü(örn: Diyabet) olmayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlanma Kriterleri:

- Hamile veya laktasyon dönemindeki kadın hastalar,
- Son altı ay içerisinde periodontal tedavi görmüş,
- Yakın zamanda antibiyotik tedavisi görmüş bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3 Periondontal Klinik Ölçümler

Tüm klinik ölçümler tek bir klinisyen tarafından (H.A.L) özel UNC-15 periodontal sond ile yapıldı. Ölçülen değerler en yakın milimetreye yuvarlandı. Çalışmamızda bütün klinik ölçümler 3. molar dişler dahil edilmeden her diş için 6 bölgeden (mesio-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, mesio-lingual, mid-lingual, disto-lingual) yapıldı. Plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), ortalama sondlama derinliği (OSD) ve klinik ataçman kaybı (KAK) başlangıç değerleri kaydedildi. Daha sonra PİYA skoru, her diş altı bölgeden SK ve SD ve KAK verileri girilerek, formülize edilmiş özel Excel tablosuna girildi. Ölçümler yapıldıktan sonra tüm hastaların periodontal hastalık sınıflaması 2017 yılı periodontal hastalık sınıflamasına göre yapıldı.



Fotoğraf 3.1: UNC 15 periodontal sond ile dişeti cebinin sondlanması

3.3.1 Gingival İndeks (Gİ) (1963,1967 Loe&Silness)

Gİ, her dişin 4 bölgesinden (bukkal, lingual/palatal, mezial ve distal) ölçülecek; bu değerlerin ortalaması alınarak dişe ait Gİ skoru belirlenecektir. Tüm dişlerin Gİ skorları ortalaması alınarak tüm ağız Gİ skoru hesaplanacaktır.

3.3.2 Plak İndeksi(Pİ) (1964,Löe&Silness)

Pİ, her dişin 4 bölgesinden ölçülecek; bu değerlerin ortalaması alınarak dişe ait Pİ skoru belirlenecektir. Tüm dişlerin Pİ skorları ortalaması alınarak tüm ağız Pİ skoru hesaplanacaktır.

3.3.3 Sondlama Cep Derinliği

SCD ölçümleri, her dişin 6 bölgesinden (bukkal ve palatal yüzeylerin mezial, orta ve distal noktalarından) gerçekleştirilecektir. SCD, hafif sondlama ile hissedilen cep tabanı ve serbest dişeti marjini arası mesafe ölçülerek hesaplanacaktır.

3.3.4 Klinik Ataçman Kaybı(KAK)

KAK ölçümleri, her dişin 6 bölgesinden gerçekleştirilecektir. KAK, sondlanabilir cep tabanı ile mine-sement birleşimi arası mesafe ölçülerek hesaplanacaktır. Dişeti çekilmesi görülen durumlarda KAK, çekilme miktarı ve SCD'nin toplamı olarak hesap edilecektir.

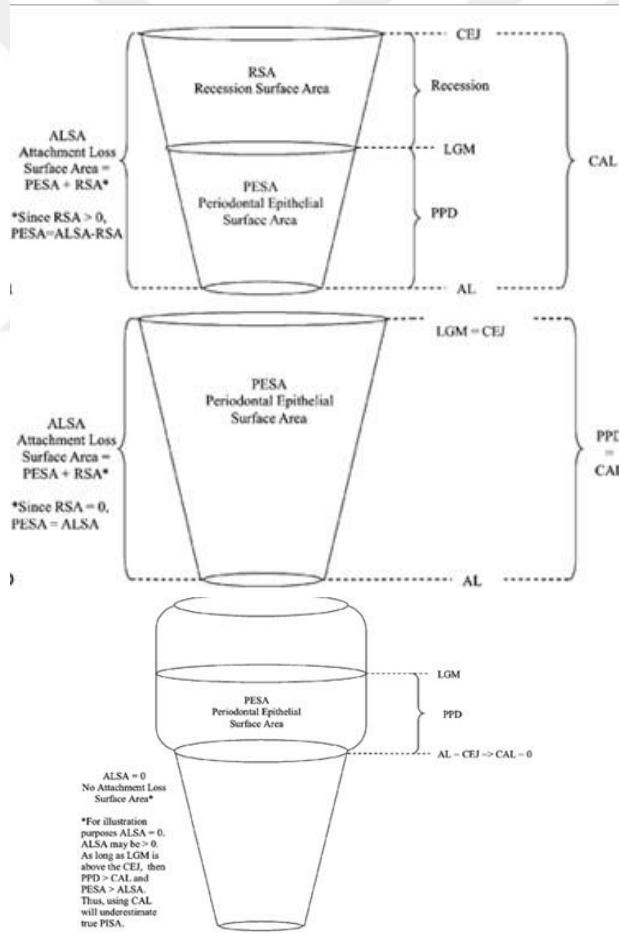
3.4 Periodontal İnflame Yüzey Alanı ve Hesaplaması

Çeşitli çalışmalarda kullanılan periodontal sınıflandırmalardaki büyük farklılıklar ve periodontitisin inflamatuvar yükü yeterince değerlendiren bir aracın ve altın bir standart olmaması, periodontal inflamasyon sistemik hastalık etkileşimi üzerine yayınlanan çalışmaların önemli bir dezavantajıdır. Bu nedenle, diğer hastalıklar için bir risk faktörü olarak periodontitisin yeni bir ölçüsü olan periodontal inflame yüzey alanı (PİYA) terimi geliştirilmiştir. PİYA, iltihaplı toplam periodontal doku miktarını ve periodontitisin neden olduğu inflamatuvar yükü ölçer. PİYA'yı hesaplamak için bir formül mevcuttur.

Yakın zamanda yapılan sistemik hastalıklar ile periodontal hastalıkların değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde PİYA skorunun kullanıldığı ve PİYA skoru ile farklı sistemik hastalıkların korelasyonunun değerlendirildiği

görülmektedir (73). Özellikle periodontal tıp araştırmalarında PİYA skorunun, Amerikan Periodontoloji Akademisi Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri vaka tanımı sınıflandırması ile birlikte kullanılabilecek en ideal periodontal parametre olduğunu belirtmiştir.

Periodontal inflamatuvar yüzey alanı (PİYA) sondalamada kanayan, ülserle periodontal epitelyal yüzey alanı (PEYA) üzerinden hesaplanır. PİYA hesaplaması için; klinik ataçman seviyesi, dişeti çekilmesi miktarı ve sondlamada kanama miktarı gibi klinik ölçümler kullanılır ve kanayan cep epitelinin yüzey alanını milimetrekare cinsinden yansıtır (74).



Şekil 3.2: Periodontal İnflame Yüzey Alanı (75)

PİYA hesaplamasında, www.parsprototo.info web sitesinden ulaşılabilen bir Microsoft Excel tablosundan yararlanılır (75).

4. Belirli bir dişin etrafındaki ortalama çekilme miktarı, söz konusu diş için doğrusal çekilme ölçümlerinin yüzey alan çekilme miktarına çevrilmesi için uygun formüle girilir.
5. Belirli bir diş için yüzey alanı çekilmesi, söz konusu dişin yüzey alanı ataçman kaybından çıkarılarak, söz konusu diş için periodontal epitelyal yüzey alanı(PEYA) elde edilir.
6. Belirli bir diş için periodontal yüzey alanı daha sonra dişin etrafındaki sondalamada kanamadan etkilenen bölgelerin oranıyla çarpılır. Örneğin, maksimum altı bölgeden üçü sondalamada kanamadan etkilenmişse, söz konusu dişin 'sı 3/6 ile çarpılarak söz konusu diş için periodontal inflame yüzey alanı (PIYA) elde edilir.
7. Bireysel dişlerin etrafındaki tüm bireysel PIYA'ların toplamı, bir hastanın ağızındaki toplam PIYA'ya karşılık gelecek şekilde hesaplama tamamlanır.

3.5 Radyografik Görüntülerin Elde Edilmesi

Çalışma gruplarına ait tüm hastaların radyografik görüntüleri panoramik röntgen cihazı (Kodak 9000 Extraoral Imaging System, Carestream Health, Inc, US) ile elde edildi. Kodak 9000 panoramik Extraoral Görüntüleme Sistemi röntgen cihazının teknik özellikleri şunlardır; voltaj 70 kVp, akım 10 mA, ışınlama süresi 14,3 saniye, odak noktası boyutu 0,5 mm, toplam filtrasyon 2,5 mm, büyütme oranı 1,27 ve gri ölçek 14-bit değerindedir.

Panoramik röntgen çekimi sırasında, çene desteği ve ısırma çubuğu kullanılarak hastanın anteroposterior yöndeki uygun pozisyonu sağlandı. Isırma çubuğu üzerindeki çentik, üst ve alt dişlerin insizal kenarları arasına yerleştirilecek şekilde hastaya ısırtıldı. Çekim sırasında servikal vertebraların mandibulanın ön gövdesine süperpoze olmasını önlemek için, hastanın Frankfurt yatay düzlemi yere paralel ve sagittal düzlemi yere dik olacak şekilde konumlandırıldı. Hastaya dilini damağına değdirmesi ve dudaklarını kapatması istendi.

3.6 Fraktal Boyut Analizi

Fraktal boyut analizi, kemik trabekülasyonunun kantitatif olarak değerlendirilmesine yardımcı olan bir tekniktir. Bu yöntem, trabeküler kemikteki karmaşık yapıları belirler ve kemiğin karmaşıklığını ölçmek için fraktal boyut adı verilen bir metrik kullanır (76). Fraktal boyut, trabeküler deseni kaplamak için gereken kutu sayısının bir göstergesidir (77). Diş hekimliğinde fraktal boyut analizi, implant cerrahisi sonrası osteointegrasyonun değerlendirilmesi, kanal tedavisi sonrası apikal lezyonlu dişlerde iyileşmenin izlenmesi ve çeşitli sistemik hastalıkların çene kemiklerine etkisinin değerlendirilmesi gibi birçok alanda kullanılmaktadır (78).

Fraktal boyut analizi, iki boyutlu radyografilerde gri tonlarını en yakın siyah veya beyaza indirger, bu şekilde trabeküllerin ve arasındaki kemik iliği boşluklarının dizilimini gösterir. Bu analiz, alveoler kemik yapısının normalden ne kadar değiştiğini göstererek tanıya katkıda bulunur (79).

Daha yüksek fraktal boyut, trabeküler yapının daha karmaşık olduğunu ifade eder. Bu teknik, periodontitisli hastalarda alveol kemiğindeki trabeküler değişikliklerin değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda kullanılır. Trabeküler kemiğin yapısı karmaşık bir geometriye sahiptir ve yüksek metabolik aktivite gösterir, bu da kemik yapısındaki değişikliklerin belirlenmesinde kullanılabileceği anlamına gelir. Bu tez çalışmamızda fraktal boyut analizi için 'Image J' programı kullanılmış olup, her hastadan 60*60 piksel boyutunda kesitler alınmıştır. Hastalarımızın hem üst çene hem alt çene fraktal boyut analizi yapılmış olsa da alt çenede anatomik oluşumlardan dolayı yeteri kadar veri elde edilememiştir ve üst çeneden elde edilen veriler ile değerlendirme yapılmıştır.

Fotoğraf 3.2: Seçilmiş kesit görüntüsü



Fraktal boyut analizinin adımları şu şekildedir:

1. İlgili alan (ROI) belirlenir ve her görüntüde standart boyutta olacak şekilde ayarlanır. Görüntü, 8 bit gri değere dönüştürülür.
2. Seçilen ilgili alan çoğaltılır.
3. Çoğaltılan görüntü, Gauss filtresi ile bulanıklaştırılır ve sigma değeri 35 olarak ayarlanır. Bu adımda, objenin kalınlık farkları ve yumuşak dokuların varlığı nedeniyle oluşan densite değişiklikleri giderilir.
4. Elde edilen bulanık görüntü, orijinal görüntüden çıkarılır ve her piksele 128 gri piksel eklenir. Bu, trabekül ve kemik iliği arasındaki parlaklık farklarını gösteren bir görüntü oluşturmak içindir.
5. Sonrasında görüntü binarize edilir ve 128 parlaklık eşik değeri eklenir, böylece kemik iliği ve trabekülleri temsil eden siyah ve beyaz alanlar ortaya çıkar.
6. Görüntüdeki gürültüyü azaltmak için görüntü aşındırılır (erozyon).
7. Kalan yapılar belirgin hale getirilmek için genişletilir (dilatasyon).
8. Görüntü tersine çevrilir, bu şekilde trabeküler kemiği temsil eden alanlar beyazdan siyaha, kemik iliği boşluklarını temsil eden alanlar ise siyahtan beyaza döner (invert).
9. Ardından, iskeletleştirilmiş görüntü elde edilerek, ilgili kemik yapısının tek bir piksel çizgisi şeklinde görünmesi sağlanır (skletonize).
10. Son olarak, yazılım yardımıyla kutu sayma yöntemi kullanılarak fraktal boyutlar hesaplanır (fraktal box count).



Fotoğraf 3.3: Fraktal analiz ise elde edilmiş kesit (ROI) görüntüsü

3.7 Veri Değerlendirilmesi/İstatistik Metod

Veriler IBM SPSS v25 ve R ile analiz edildi. Verilerin normallik testi Kolmogorov-Smirnov ile incelendi. PİYA bağımsız değişkeninin TSH ve T3 bağımlı değişkeni üzerine etkisi bağımlı değişken normal dağılmadığı için MASS paketi kullanılarak Robust regresyon analizi ile incelendi. Serum parametreleri ve klinik parametreler normal dağılmadığı için aralarındaki ilişki Spearman's rho korelasyon ile incelendi. Nicel verilere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) biçiminde sunuldu. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak raporlandı. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Tablo 4.1: Verilere ait tanımlayıcı istatistikler

	ortalama $\pm$ s.sapma	ortanca (min- mak)
YAŞ	42,57 $\pm$ 6,94	42 (28 - 63)
DVİT	9,79 $\pm$ 3,07	9,46 (4,7 - 20,57)
CA	9,04 $\pm$ 0,41	9 (8 - 10)
TSH	1,79 $\pm$ 0,99	1,62 (0,17 - 4,48)
FreeT4	0,97 $\pm$ 0,15	0,97 (0,63 - 1,47)
T3	2,95 $\pm$ 0,56	2,99 (1,19 - 4,32)
PIYA	1893,96 $\pm$ 901,19	1657,2 (1002 - 5389)
KAK	4,73 $\pm$ 1,52	4,34 (3 - 9,1)
GI	2,34 $\pm$ 0,21	2,28 (2,01 - 3)
PI	2,35 $\pm$ 0,23	2,31 (1,9 - 3)
OSD	5,8 $\pm$ 0,58	5,75 (5,02 - 7,03)
Fraktal analiz üst çene	1,35 $\pm$ 0,11	1,33 (1,15 - 1,76)
Fraktal analiz alt çene	1,34 $\pm$ 0,17	1,3 (1,02 - 1,99)
	Frekans	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	39	50,6
Kadın	38	49,4
Teşhis		
Periodontitis	77	100,0

Çalışmada yer alan kişilerin yaşlarına ait ortalama değer 42,57'dir. Serum değerlerinden D vitaminine ait ortanca değer 9,46'dır. Kalsiyum değeri ortanca değeri 9'dur. TSH'a ait ortanca değer 1,62'dir. T4'e ait ortanca değer 0,97'dir. T3'e ait ortanca değer 2,99'dur. Klinik parametrelerinden PIYA'ya ait ortanca değer 1657,2'dir. KAK'a ait ortanca değer 4,34'tür. GI'ya ait ortanca değer 2,28'dir. PI'ya ait ortalama değer 2,35'tir. OSD'ye ait ortanca değer 5,75'tir. Fraktal analiz üst çene için ortanca değer 1,33 iken fraktal analiz alt çeneye ait ortanca değer 1,3 olarak elde edilmiştir.

Tablo 4.2: Değişkenlere ait normallik testi

	Normallik Testi		
	Kolmogorov-Smirnov		
	İstatistik	Serbestlik derecesi	P
YAŞ	0,100	67	0,092
DVİT	0,135	67	0,004
CA	0,113	67	0,035
TSH	0,162	67	<0,001
T4	0,109	67	0,045
T3	0,142	67	0,002
PIYA	0,154	67	<0,001
KAK	0,131	67	0,006
GI	0,142	67	0,002
PI	0,098	67	0,182
OSD	0,172	67	<0,001
Fraktal analiz üst çene	0,152	67	0,001
Fraktal analiz alt çene	0,199	67	<0,001

Yaş ve Pİ parametreleri normal dağılım göstermektedir ($p>0,050$). Diğer serum değerleri ile klinik parametreler normal dağılım göstermemektedir ($p<0,050$).

Tablo 4.3: Serum parametrelerine ait korelasyonlar

		DVİT	CA	TSH	T4
CA	R	0,004			
	P	0,971			
TSH	R	-0,116	-0,023		
	P	0,316	0,842		
T4	R	-0,109	0,041	-0,297	
	P	0,346	0,726	0,009	
T3	R	0,398	-0,023	0,039	0,063
	P	<0,001	0,846	0,739	0,583

Spearman's rho korelasyon

T4 hormonu ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük bir ilişki vardır ($r= -0,297$; $p=0,009$). T3 ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzey bir ilişki vardır ($r=0,398$; $p<0,001$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,050$).

Tablo 4.4: Klinik parametrelere ait korelasyonlar

		PIYA	KAK	GI	PI
KAK	R	0,53			
	P	<0,001			
GI	R	0,959	0,517		
	P	<0,001	<0,001		
PI	R	0,748	0,403	0,78	
	P	<0,001	<0,001	<0,001	
OSD	R	0,951	0,531	0,915	0,715
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Spearman's rho korelasyon

PİYA ile KAK puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,53$; $p<0,001$). PİYA ile Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki vardır ($r=0,959$; $p<0,001$). KAK ile GI puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,517$; $p<0,001$). PİYA ile Pİ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,748$; $p<0,001$). KAK ile PI puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,403$; $p<0,001$). GI ile PI puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,78$; $p<0,001$). PİYA ile OSD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki vardır ($r=0,951$; $p<0,001$).

KAK ile OSD puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,531$; $p<0,001$). GI ile OSD puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki vardır ($r=0,915$; $p<0,001$). PI ile OSD puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=0,715$; $p<0,001$).

Tablo 4.5: Serum ve klinik parametreleri arasındaki korelasyonlar

		DVİT	CA	TSH	T4	T3
PIYA	R	-0,731	0,011	0,161	0,070	-0,335
	P	<0,001	0,925	0,163	0,546	0,003
KAK	R	-0,470	-0,257	-0,014	-0,044	-0,031
	P	<0,001	0,225	0,905	0,707	0,791
GI	R	-0,702	0,071	0,122	0,056	-0,356
	P	<0,001	0,543	0,290	0,631	0,001
PI	R	-0,626	0,141	0,161	-0,065	-0,322
	P	<0,001	0,225	0,163	0,572	0,004
OSD	R	-0,667	-0,013	0,230	0,073	-0,166
	P	<0,001	0,911	0,044	0,528	0,149

Spearman's korelasyon

D vitamini ile PIYA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=-0,731$; $p<0,001$). T3 ile PIYA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,335$; $p=0,003$). DVİT ile KAK puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=-0,470$; $p<0,001$). D vit. ile Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=-0,702$; $p<0,001$). T3 ile Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,356$; $p=0,001$). D vit. ile Pİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü yüksek bir ilişki vardır ($r=-0,626$; $p<0,001$). T3 ile PI puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,322$; $p=0,004$). D vitamini ile OSD arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde yüksek bir ilişki vardır ($r=-0,667$; $p<0,001$).

Tablo 4.6: PIYA ve yaş bağımsız değişkenlerinin T3 bağımlı değişkeni üzerine etkisi

	β_0 (%95 CI)	S. Hata	β_1	t	p	VIF
Sabit	5,229 (3,149-7,309)	1,044		5,010	<0,001	
PIYA	-0,367 (-0,601- -0,133)	0,127	-0,337	-3,128	0,003	1,019
Yaş	0,011 (-0,003-0,025)	0,008	0,166	1,538	0,128	1,019

F=6,859; p=0,002; R²=0,156; β_0 =Standartlaştırılmamış beta katsayı; β_1 =Standartlaştırılmış beta katsayı; PIYA değerleri yüksek olduğundan ln dönüşümü uygulanarak modele eklenmiştir.

PIYA ve yaş bağımsız değişkenlerinin T3 bağımlı değişkeni üzerine etkisi robust regresyon analizi ile incelenmiştir. Regresyon analizi sonucu kurulan model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F=6,859; p=0,003). PIYA kurulan modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003). PIYA’da bir birimlik artış T3 değişkeninde 0,367 birimlik azalmaya neden olmaktadır.

Tablo 4.7: PIYA ve yaş bağımsız değişkenlerinin TSH bağımlı değişkeni üzerine etkisi

	β_0 (%95 CI)	S. Hata	β_1	t	p	VIF
Sabit	-3,532 (-7,358-0,294)	1,920		-1,696	0,070	
PIYA	0,644 (0,178- 1,110)	0,234	0,308	2,551	0,013	1,022
Yaş	0,010 (-0,017-0,038)	0,015	0,081	0,650	0,517	1,022

F=3,841; p=0,026; R²=0,094; β_0 =Standartlaştırılmamış beta katsayı; β_1 =Standartlaştırılmış beta katsayı; PIYA değerleri yüksek olduğundan ln dönüşümü uygulanarak modele eklenmiştir.

PIYA ve yaş bağımsız değişkenlerinin TSH bağımlı değişkeni üzerine etkisi robust regresyon analizi ile incelenmiştir. Regresyon analizi sonucu kurulan model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F=3,841; p=0,026). PIYA kurulan modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,013). PIYA’da bir birimlik artış TSH değişkeninde 0,644 birimlik artışa neden olmaktadır.

Tablo 4.8: PIYA ve yaş bağımsız değişkenlerinin fraktal analiz bağımlı değişkeni üzerine etkisi

	β_0 (%95 CI)	S. Hata	β_1	t	p	VIF
Sabit	0,445 (0,249-0,642)	0,099		4,508	<0,001	
PIYA	0,119 (0,093-0,146)	0,013	0,7228	9,057	<0,001	1,000

F=82,034; p<0,001; R²=0,552; β_0 =Standartlaştırılmamış beta katsayı; β_1 =Standartlaştırılmış beta katsayı; PIYA değerleri yüksek olduğundan ln dönüşümü uygulanarak modele eklenmiştir.

PIYA değişkeni fraktal analiz bağımlı değişkeni üzerine etkisi robust regresyon analizi ile incelenmiştir. Regresyon analizi sonucu kurulan model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F=82,034; p<0,001). PIYA kurulan modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). PIYA'da bir birimlik artış fraktal analiz değerlerinde 0,119 birimlik artışa neden olmaktadır.

Tablo 4.9: Fraktal analiz ile klinik parametrelerin karşılaştırılması

		Fraktal analiz
PIYA	R	0,656
	P	<0,001
KAK	R	0,361
	P	0,001
GI	R	0,626
	P	<0,001
PI	R	0,527
	P	<0,001
OSD	R	0,607
	P	<0,001

Spearman's rho korelasyon

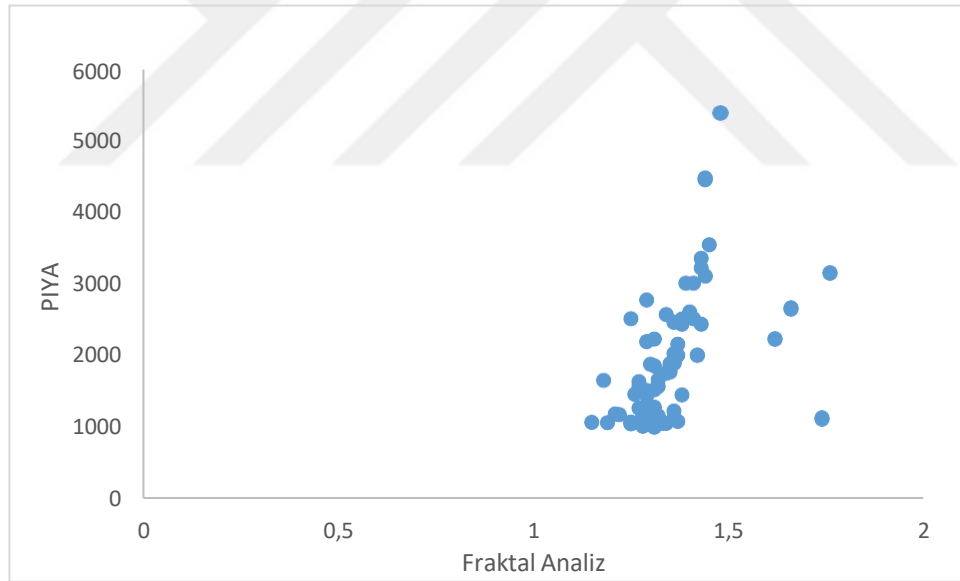
Fraktal analiz sonuçları ile PIYA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki vardır (r=0,656; p<0,001). Üst çene fraktal analiz sonuçları ile KAK puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır (r=0,361; p0,001). Üst çene fraktal analiz sonuçları ile Gİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır (r=0,626; p<0,001). Üst çene fraktal analiz sonuçları ile Pİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır (r=0,527; p<0,001). Üst çene fraktal analiz sonuçları ile OSD puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır (r=0,607; p<0,001).

Tablo 4.10: Fraktal analiz ile serum parametrelerin karşılaştırılması

		Fraktal analiz üst çene
DVİT	R	-0,505
	P	<0,001
CA	R	0,103
	P	0,374
TSH	R	0,068
	P	0,560
FreeT4	R	0,033
	P	0,775
T3	R	-0,165
	P	0,153

Spearman's rho korelasyon

Fraktal analiz sonuçları ile D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r = -0,505$; $p < 0,001$). Diğer parametreler ile fraktal analizler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p > 0,050$).

Tablo 4.11: Fraktal analiz ile PİYA arasındaki korelasyona ait saçılım tablosu

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışma, periodontitis hastalığının tiroid fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı. Literatürde periodontitis ile çeşitli kardiyometabolik ve otoimmün hastalıklar arasındaki olası bağlantılar kronik inflamasyon veya oksidatif stres temelinde savunulmasına rağmen periodontitis ile tiroid hormonları arasındaki ilişki yeterince incelenmemiştir. Çalışmamızda sistemik olarak sağlıklı Evre III ve Evre IV periodontitis hastalarının periodontal inflamasyon derecesi yeni bir parametre olan PİYA ile ölçülerek tirod fonksiyonu üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Elde ettiğimiz bilgiler dahilinde bu çalışma kronik periodontal inflamasyonun tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Periodontitis mikrobiyal ilişkili, konak aracılı inflamasyonla karakterize, tedavi edilmediği takdirde ilerleyen alveoler kemik rezorpsiyonu ve periodontal ataçman kaybıyla sonuçlanan bir hastalıktır. Dünyada en yaygın görülen hastalıklardan biri olup, 2015 yılında yapılan küresel bir araştırmada en yaygın hastalıklar arasında 6.sırada yer aldığı, %11,2 genel prevelansa sahip olduğu ve yaklaşık 743 milyon insanı etkilediği belirtilmiştir (80).

Periodontal hastalıkların ilerleme hızı, şiddeti ve şekli vücuttaki diğer risk faktörlerinin etkisi ile doğrudan veya dolaylı olarak konak cevabının doğrultusunda değişebilir. Dolayısıyla bu tez çalışmasına kazanılmış veya genetik metabolik kemik hastalıkları veya diyabet gibi diğer sistemik durumlar ekarte edildi. Daha önce tiroid veya paratiroid hastalığı tanısı almamış, ek olarak kalsiyum veya D vitamini replasmanı almayan kadın ve erkek hastalar dahil edilmiştir.

Literatürde özellikle kadınlarda tiroid fonksiyon bozukluklarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (81). Ancak verilerimizde cinsiyet açısından bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda anlamlı bir fark bulunmamasının cinsiyetin çok faktörlü etkisinden ve katılımcı sayısının düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Periodontitis hastalığı artan cep derinliği ve klinik ataçman kaybı gibi periodontal parametrelerin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Periodontal cep içerisinde dental biyofilm subgingival plak olarak birikir ve epitel yüzeyinde çok sayıda mikroülser oluşturur. Ancak dişeti cep derinliği ve klinik ataçman kaybı inflamatuvar periodontal doku miktarını sayısal olarak göstermemektedir. Bu nedenle sondlamada kanama gibi aktif inflamatuvar durumu niteleyen parametrelere bakılması gereklidir. Periodontal inflamatuvar yüzey alanı (PİYA) ise, sondlamada kanayan periodontal cep epitelinin yüzey alanını milimetrekare cinsinden ölçen, kolay ve geniş çapta uygulanabilen periodontal tıp araştırmalarında kullanılan bir parametredir.

Literatürde peridontal inflamatuvar yüzey alanı ilk kez 2008 yılında Nesse W. ve ark. tarafından tanımlanmıştır (75). Fokal enfeksiyon odağı olarak periodontitisin diğer hastalıklar için bir risk faktörü olarak değerlendirilebilmesini, toplam inflamatuvar yükü ve iltihaplı periodontal doku miktarını ölçülmesini savunmuşlardır. 2018 yılında Leira ve arkadaşları ise PİYA skorunu periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında parametre olarak kullanmışlardır (82). Nomura ve ark, PİYA skorunun diğer periodontal indeksler gibi tarama veya epidemiyolojik çalışmalar için yararlı araçlar olabileceğini bildirmişlerdir (73).

2021 yılında Takeda ve ark. Tip 2 diyabeti olan 71 hasta üzerinde PİYA değerlerinin obezite parametreleri ve HbA1c değerleri ile ilişkisine bakmışlardır (83). İlgili çalışmada PİYA ile HbA1c değeri ve plazma serbest glikoz seviyesi arasında ilişki bulunurken obezite parametreleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Nusreen Jamal ve ark. diyabetik retinopatisi olan ve olmayan tip 2 diyabetli bireylerde PİYA ile HbA1c, interlökin-6 (IL-6) ve Lipoprotein A arasındaki korelasyonu değerlendirmiştir (84). PİYA ile HbA1C, IL-6 ve Lp(A) arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir.

2019 yılında PİYA ile hipertansiyon arasındaki ilişkiye bakılan bir başka çalışmada, periodontal inflamasyondaki hastalık aktivitesine bağlı dalgalanmalar sistemik etkiyle ilişkilendirilmiştir (85). Yüksek PİYA değerleri olan hastalar, yüksek/kontROLSÜZ kan basıncı açısından daha yüksek risk altında olduğu ve hastaların düzenli tedavi takiplerinin hipertansiyon üzerinde potansiyel faydalarla birlikte sistemik inflamatuvar yükün kontrol edilmesine yardımcı olabileceği vurgulanmıştır.

2016 yılında yapılan başka bir çalışmada, kronik böbrek hastalığının ve periodontal hastalığın karşılıklı etkileri değerlendirilmiş, düşük böbrek fonksiyonları ile ilişkili serum sistatinC seviyeleri ile PİYA arasında anlamlı ilişkili görülmüştür (86).

Çalışmamızda ise literatürdeki diğer araştırmalardan farklı olarak periodontitis hastalarında PİYA skoru ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda şiddetli periodontitiste ortalama PİYA skorları 400-5500 mm² değerleri arasında değişkenlik göstermektedir (75). Çalışmamızda ise PİYA skorları 1002 – 5389 mm² olarak hesaplanmış olup, literatürdeki değerlerin arasındadır. Ek olarak PİYA ile diğer tüm klinik periodontal parametreler ile anlamlı derecede pozitif bir ilişkisi bulunmuştur. Bulgularımız periodontal inflamasyonun sistemik inflamatuvar yüke katkısını destekleyen ek bir zemin sağlamakta ve bu ilişkinin diğer belirteçleri olan KAK, Gİ, Pİ ve artan ortama sondlama derinliği (OSD) yanı sıra PİYA'nın geçerliliğini genişletmektedir.

1999 yılındaki çalıştaydan bu yana, periodontitisin sistemik hastalıklar üzerindeki olası etkilerine dair önemli bulgular elde edilmiş ve periodontitisin çeşitli sistemik hastalıklarla bağlantılı olabileceği farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür (87).

Rosenstein ve ark tarafından oluşturulan periodontitisin diğer hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilebilirliğine ilişkin biyolojik model, periodontitis varlığındaki bakteriyeminin, sistemik inflamatuvar yanıtlar ortaya çıkararak vücutta biriken bir inflamatuvar bir yüke neden olduğunu savunmuştur (88).

Özellikle periodontal sağlık ile sistemik kaynaklı hastalıklar arasındaki ilişkinin daha çeşitli ve derinlemesine bir çalışmayla araştırılması önem taşımaktadır.

Ek olarak embriyonik gelişim sırasında tiroid bezi birinci faringeal keseden farklılaşır ve kökenini dilin foramen çekumuyla paylaşır (89). Bu nedenle, anatomik ilişkisine dayanarak, ağız boşluğundaki iltihaplanma veya enfeksiyonun tiroid bezini etkilemesi oldukça olası olduğu düşünülür (90). 2002 yılında Pinto ve ark. yaptıkları çalışmada periodontal sağlık ile tiroid fonksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemiş ve önemli bir mutalist ilişki olduğunu bildirmiştir. Bu bulgu çalışma hipotezimizi destekler nitelikteydi.

Scherba ve arkadaşları 48 rat üzerinde yaptığı deneysel çalışmada farklı bir açıdan, periodontitis ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki mikrobiyota yönünden incelenmiştir (91). Tiroid fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği periodontitis durumunda, oral mikrobiyal floranın hem tür çeşitliliğini hem de niceliksel sayısını arttırdığı, ek olarak Staph. aureus, E. coli, E. faecalis, Candida albicans ve P. aeruginosa gibi mikrobiyal organizmaların baskın olduğunu bulmuşlardır.

Tiroid hormonları, D vitamini ve steroidler, nükleer reseptörler üzerinde çeşitli sinyal yolları ile etkilerini gösteren özel bir endokrin molekül grubudur. Bu endokrin grubunun özellikle kemik metabolizması üzerinde güçlü bir etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda tiroid hormonları içerisinde T3 hormonun önemli derecede kemik metabolizması ile ilişkisinin olduğu görülmüştür (92). Kemik oluşumu sırasında T3, osteoblast proliferasyonunu, farklılaşmasını ve apoptozu uyarır ve osteokalsin, tip 1 kollajen, alkalın fosfataz, metalloproteinler, IGF-1 ve reseptörü (IGF-1R) ekspresyonunu artırır (93). Ek olarak, kemik rezorpsiyonu sırasında T3 hormonu, osteoklast hücrelerinin aktivitesinde önemli olan interlökin 6 ve prostoglandin ekspresyonunu artırır. Çalışmamızda ise ise periodontal inflamasyon ile T3 hormonu ilişkili bulunmuş olup, T3 ile PİYA, Gİ ve Pİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır.

Güncel çalışmalara bakıldığında, peridontitis ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki birçok biyolojik mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. 2021 yılında Shcherba ve arkadaşları tiroid disfonksiyonu olan ratlarda, periodontitis gelişiminin mekanizmalarını, kemik metabolizması indeksleri ile tiroid uyarıcı hormon, serbest tiroksin ve serbest triiyodotironin konsantrasyonları arasındaki korelasyonları karşılaştırarak analiz etmişlerdir (59). Çalışmada ratlar üzerinde deneysel lipopolisakkaritle indüklenmiş periodontitis oluşturulmuş ve tiroid disfonksiyonunun, özellikle hipertiroidizm, periodontitiste proinflatuar yanıtta önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (59). Tiroid disfonksiyonunda inflammatuar mediatörlerin hiperüretimi, tüm periodonsiyumda belirgin bir hasara bu nedenle de periodontitisin ilerlemesine neden olduğu belirtilmiştir. Ek olarak bu çalışmada bireylerin periodontal durumları CPITN indexine göre sınıflandırılmış ancak tiroid fonksiyonları üzerinde herhangi bir anlamlı sonuç bulunamamıştır. Periodontal dokudaki değişiklikler ile birlikte Kontrol hayvanları ile karşılaştırıldığında, TSH serum seviyeleri 2,3 kat ve T4 serum seviyeleri 1,8 kat artış göstermiştir. T3 seviyeleri ise en küçük değişikliklere uğrayarak sadece 1,3 kat artmıştır. Bizim çalışmamızda PİYA’da bir birimlik artış TSH değişkeninde 0,644 birimlik artışa, T3 değişkeninde 0,367 birimlik azalmaya neden olmaktadır.

Tiroid hormonları kemik dönüşümünde önemli bir rol oynadığından, TSH seviyelerinde aşırı artış kollajen dokudaki degradasyona ve kemik rezorpsiyonuna yol açabilir. Hipotiroidili hastalarda kemik rezorpsiyonu, daha yavaş kemik dönüşüm hızı nedeniyle hipertiroid hastalara kıyasla daha fazla görülür ve bu da gecikmiş kemik büyümesi ve olgunlaşmasına neden olur. 2017 yılında yapılan bir çalışmada yüksek TSH’a sahip olan hastaların artmış papil kanama indexi, artmış klinik ataçman kaybı ve artmış oral hijyen indeksine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, periodontal tedaviyi takiben özellikle hipotiroidili hastalarda serum TSH seviyelerinin normal aralıkta düşmesi, periodontal ve tiroid disfonksiyonu durumundan sorumlu olan inflammatuar belirteçlerdeki azalmadan kaynaklandığını bildirmişlerdir. Özellikle tiroid disfonksiyonu olmak üzere endokrin sistem ile periodontal hastalık arasında bağışıklık sistemi aracılığıyla aracılık edilen karşılıklı bir ilişki olduğunu göstermektedir (94).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre PİYA'da bir birimlik artış TSH değişkeninde 0,119 birimlik artışa neden olduğu görülmüştür. Ek olarak artan PİYA değerleri T3 üzerinde negatif etkiye neden olmaktadır. T4 hormonu ile TSH arasında ise anlamlı negatif yönde çok düşük bir ilişki vardı. Sonuç olarak şiddetlenmiş periodontal inflamasyonun ileri dönemde hastalarda düşük de olsa hipotiroidi riskini arttırabileceğini düşündürmektedir.

Song. E. ve ark. hipotiroidizm, hipertiroidizm ve ötiroidizmlili bireyler de dahil olmak üzere farklı tiroid fonksiyon gruplarında periodontitisin yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmiştir. Toplamda, 5468 kişi tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyelerine göre üç gruba sınıflandırılmıştır ve toplum periodontal tedavi ihtiyaç indeksi (CPITN) kullanılarak ölçülmüştür. TSH seviyelerine göre periodontitisin görülme oranında önemli bir fark gözlenmiştir. Serum TSH düzeylerinin periodontitis üzerindeki etkisi çoklu lojistik regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Sadece yaş ve cinsiyetin dikkate alındığı model analizinde, TSH'ın yüksek olduğu grupta periodontitis için risk oranının 1,34 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (95).

2019 yılında Hajer A. Aldulaijan ve ark. yürüttüğü sistematik retrospektif meta-analiz çalışmasında mevcut literatürdeki retrospektif kesitsel çalışmalar incelenmiş ve totalde, periodontitis ve hipotiroidizm arasında da pozitif bir ilişki bulunmuştur (96).

Adriana Maria ve ark. yaptıkları kesitsel çalışmada tiroid disfonksiyonuna sahip 70 hastada hastaların oral hijyenlerini ve periodontal sağlıklarını CPITN indexi ile değerlendirmiştir. Hastaların TSH, T3 ve T4 hormon değerleri tiroid fonksiyonları açısından kaydedilmiştir. Sonuçlarda, benzer miktarda plak ve diştaşı varlığında, hipotiroidi olanlara kıyasla hipertiroidi olanlarda daha yüksek derecede periodontal yıkım olduğunu görülmüştür. Hipertiroidiye sahip vakaların %52'sinde ileri doku yıkımı kaydedilirken hipotiroidisi olan hastaların yalnızca %33'ünde periodontal değişiklikler görülmüştür (97).

2022 yılında yapılan retrospektif cross-sectional bir çalışmada periodontal hastalık şiddeti açısından, tiroid grubunda tiroid olmayan gruba göre 2,4 kat daha fazla tespit edilmiştir (98). Verilere göre tiroid hastalarının tiroid olmayan hastalara göre orta veya şiddetli periodontitis görülme riski 3,45 kat daha fazlaydı. Ek olarak bu çalışma tiroid hastalığı olan popülasyonunun %29,5'inin periodontitisten sonra tiroid hastalığı olduğunu ve %20,25'inin periodontitisten önce tiroid hastalığı olduğunu bildirdiğini göstermektedir. Bu, tiroid hastalığının periodontitisten sonra meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Araştırmacılar bu bulguyu desteklemek veya çürütmek için daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (97).

2024 yılında Devrim Deniz Üner ve ark. yaptıkları çalışmada 1012 hastanın periodontal durumlarının, TSH ve T4 değerleri üzerine etkisi incelenmiştir. 1012 hastadan 96'sının tiroid değerlerine ulaşılabilmiştir. Hastaların TSH ve T4 değerlerinin median değerleri sırasıyla 1.98 ± 1.28 mIU/L ve 1.19 ± 0.32 mIU/L olup, cinsiyetler veya yaş grupları arasında TSH ve T4 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. T4 ve TSH düzeylerine göre hastaların %7,3'ünde subklinik hipotiroidi, %4,2'sinde subklinik hipertiroidi saptanmıştır. Sonuçlar periodontal problemlerin varlığında tiroid disfonksiyonunun görülme sıklığının oldukça yüksek olduğunu (%11,5) ortaya koymuştur (99).

Çalışmamızda periodontitis hastalarının alveoler kemik yapısını radyolojik olarak değerlendirmek için fraktal boyut analizi yapılmıştır. Radyografi, periodontal değerlendirmenin farklı aşamalarında kullanılan önemli bir araçtır ve panoramik radyografi, intraoral radyografi ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi dahil olmak üzere periodontal dokuların durumunu izlemek için farklı görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Ancak kemik değişiklikleri, kemiğin mineral içeriğinin %30'undan fazlası rezorpsiyona uğramışsa radyografilerde görülebilir.

Bu nedenle, radyografilerin ek analizi, ayrıntıların tespiti için bu görüntülerin tanısal uygulamasını potansiyel olarak artırabilir. Fraktal boyut analizi, kemik trabekülasyonunun kantitatif değerlendirmesi için yardımcı bir yöntemdir. Bu teknik, trabeküler kemikteki karmaşık yapısal desenleri tespit eder ve kemiğin karmaşıklığını kantitatif olarak belirler. Bu yöntemde, FBA temel olarak trabeküler deseni kaplamak için gereken kutu sayısının bir ölçüsüdür.

Yapılan çalışmalarda daha yüksek FBA sonuçlarında, trabeküler desenin daha karmaşık olduğunu gösterilmiştir ve FBA değerleri, orta ve şiddetli periodontitis ile sağlıklı periodontal kemik arasında önemli ölçüde farklıydı.

Konuyla ilgili ilk çalışmalardan biri, Shrout ve ark. tarafından yapılan ve posterior mandibular bölgede, diş arası kemiğin FBA değerlerinin, periodontitisli hastalara kıyasla gingivitisli hastalarda daha yüksek olduğunu bildirdikleri çalışmadır (100).

Updike ve Nowzari, sağlıklı periodontal, orta dereceli periodontitisli ve şiddetli periodontitisli 108 mandibular anterior dişler üzerinde yaptıkları çalışmada, FBA değerlerinin sağlıklı kemikte daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (101).

Belgin Aktuna ve arkadaşları, diğer çalışmalardan farklı olarak 2020 yılında periodontitis grubunda sağlıklı gruba kıyasla önemli ölçüde daha yüksek FBA değerleri bulmuşlardır (102).

FBA ile çok sayıda kemik hastalığının çene kemikleri üzerine etkisi incelenmektedir. White ve ark. maksilla ve mandibulanın trabeküler kemiklerinin morfolojik özelliklerinin osteoporozlu hastalar ve normal kontrol grupları arasında farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için FBA kullanmışlardır (103).

Literatürdeki çalışmalarda FBA yöntemiyle hastaların çene kemiklerindeki değişimleri incelemek için anterior maksillada kesici dişlerin apekslerinin süperioru, anterior mandibuladaki kesici dişlerin inferioru, posterior maksilladaki son moların posterioru ve posterior mandibuladaki son molar dişin posterioru olmak üzere 4 alanı kullanmışlardır. Çalışmamızda ise üst ve alt çenede kanin ve premolar dişlerin apeksi arasındaki interdental alan kesit almak için kullanılmıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre, üst çeneden elde edilen fraktal analiz sonuçları ile PIYA değerleri Gİ, Pİ ve OSD değerleri arasında anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır. PIYA'da bir birimlik artış fraktal analiz değerlerinde 0,119 birimlik artışa neden olmaktadır. Bu veriler şiddetlenmiş periodontitis durumunda alveolar kemiğin trabeküler yapısının daha fazla değiştiği şeklinde yorumlanabilir.

Mevcut bulgular, bölgesel farklılıkların fraktal boyut analizinin tanı potansiyelini etkileyip etkilemediğini görmek için çenelerin farklı yerlerinde araştırılabilir. Literatürdeki farklı bulgular çalışmaların bir kısmının periapikal röntgenler üzerinde bir kısmının panoramik röntgenler üzerinde olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ek olarak kullanılan cihaza bağlı olarak da farklı değerlerin çıkması olasıdır.

Çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalardan farklı bir yanı ise hastalarımızın D vitamini değerlerine de bakılmış olmasaydı. D vitamini, nöromusküler, iskelet, kutanöz, kardiyovasküler ve immün sistem olmak üzere çeşitli biyolojik sistemlerin homeostazını korumada rol oynar (104). Ek olarak, D vitamini tümör baskılayıcı, anti-inflamatuvar ve antibakteriyel özelliklere sahiptir.

Kesitsel gözlemsel çalışmalara bakıldığında, D vitamini eksikliğinin çene kemiklerini daha osteoporotik hale getirdiğini, kronik periodontitis riskinin artmasıyla ilişkili olabileceğini, yalnızca D vitamini veya kalsiyumla birlikte D vitamini takviyesinin periodontal sağlığın korunmasına yardımcı olabileceğini, çenelerin mineral yoğunluğunu artırabileceğini ve alveoler kemik rezorpsiyonunu engelleyebileceğini göstermektedir (105).

Öte yandan D vitamininin otoimmün tiroid hastalıklarındaki rolü henüz tam olarak bilinmese de immün ve immün sistem dışı bazı rolleri ile otoimmün tiroid hastalıklarına neden olabileceğini kanıtlayan çalışmalar vardır. Yapılan bir meta-analizde Türk kadınlarının %64,7'sinde D vitamini eksikliği olduğu açıklanmıştır (106). Yenidoğanlar, hamile kadınlar ve özellikle yaşlılarda vitamin eksikliği daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Türk toplumunda D vitamini düzeyinin periyodik olarak ölçülmesi ve gerekirse uygun takviyelerin alınması ve D vitamini eksikliğine bağlı ikincil kronik hastalıkların önlenebileceği bildirilmiştir.

Literatürde D vitamini ile birlikte periodontitis hastalarında tiroid fonksiyonlarını inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, tüm hastaların D vitamini ortalaması 9,79 ng/mL idi. Literatüre göre 12 ng/mL seviyelerinin altı ise D vitamini eksikliği olarak kabul edilir.

Araştırmamızın sonuçlarına göre serumda değişen D vitamini değerleri ile hastaların periodontal parametreleri arasında anlamlı sonuçlar bulundu. D vit. ile

PİYA puanları arasında negatif yönlü yüksek bir ilişki vardı ($r=-0,731$; $p<0,001$). Ek olarak üst çeneden elde edilen fraktal analiz sonuçları ile D vitamini puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki saptanmıştır. D vit. değerleri azaldıkça alveolar kemikteki trabeküler yapı karmaşık hale gelmekteydi.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz veriler ışığında periodontal hastalık sonucunda bozulan kemik yapım ve yıkım döngüsü, kemik rezorpsiyonunun artması, çene kemiklerinde kalsiyum-fosfor dengesinin değişmesi TSH ve T3 hormonları üzerinde az da olsa anlamlı bir etkiye sahiptir. İlerlemiş periodontitis varlığında tanı almamış bireylerin gerektiğinde ilgili tıbbi birimlere yönlendirilmesi ve detaylı kan tahlili ileride oluşabilecek komplikasyonları da önleyebilir. Fraktal boyut analizi ise periodontitis hastalarında alveol kemikteki trabeküler yapının incelenmesi için faydalı bir radyolojik araçtır.

Diğer taraftan, periodontitis patogenezinde rol oynayan inflamatuvar mediyatörlerin ve mikroorganizmaların, sistemik hastalıklar üzerindeki etkisinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır. Ek olarak periodontal hastalığa sahip bireylerin tedavi sonuçlarının ve takiplerinin tiroid fonksiyonları üzerindeki uzun dönem klinik etkinliğinin araştırılması gerekmektedir. Çalışmamızın limitasyonları kesitsel bir çalışma olması ve çalışma popülasyonunun kısıtlı olmasıdır. Ancak bu hipotezimizin geçerliliğini değiştirmemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda peridontal enflamasyonun tiroid fonksiyonları üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Hipotezimiz tiroid fonksiyonları ve periodontitis arasındaki çift yönlü ilişkiyi destekler nitelikteydi.
2. PİYA; periodontal enflamasyon ve sistemik hastalık veya durumlar arasında güvenilir bir belirteçtir.
3. Periodontal enflamasyon indirekt mekanizmalarla tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir. PİYA'da bir birimlik artış T3 hormonu üzerinde 0,367 birimlik azalmaya, TSH hormonu üzerinde 0,644 birimlik artışa neden olmaktadır.
4. Bu çalışmada ilk kez PİYA'nın kemik trabekülasyonu üzerine etkisi fraktal analiz ile incelenmiştir. Üst çene fraktal boyut ile PİYA puanları arasında anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. PİYA'da bir birimlik artış fraktal boyutta 0,119 birimlik artışa neden olmaktadır. Periodontal enflamasyona bağlı olarak kemik yıkımındaki artış fraktal boyut değerlerini artırabilir.
5. D vit. ile PİYA değerleri arasında negatif yönlü bir ilişki vardı. Ek olarak üst çeneden elde edilen fraktal boyut ile D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki tespit edildi. D vitamini eksikliği periodontitis hastalığının gelişmesi ve şiddetlenmesi için bir risk faktörü olarak sayılabilir.

7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Berglundh T, Giannobile WV, Sanz M, Lang NP. Lindhe's Clinical Periodontology and Implant Dentistry: John Wiley & Sons; 2021.
2. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of periodontology*. 1992;63:322-31.
3. AKPINAR A, Toker H, ÇALIŞIR M. Periodontoloji kliniğine başvuran hastalarda periodontal durum ve sistemik hastalıkların değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2012;15(2):93-100.
4. Scannapieco FA. Systemic effects of periodontal diseases. *Dental Clinics*. 2005;49(3):533-50.
5. Dal H. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Hastalarında Çene Kemiklerinde Görülen Değişikliklerin Radyografik Olarak Değerlendirilmesi. ulusal tez merkezi. 2021.
6. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clinical endocrinology*. 2003;58(2):138-40.
7. Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. The effects of thyroid hormone abnormalities on periodontal disease status. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2011;13(3):80-5.
8. Burch WM, Lebovitz HE. Triiodothyronine stimulation of in vitro growth and maturation of embryonic chick cartilage. *Endocrinology*. 1982;111(2):462-8.
9. Hujoel PP, White BA, García RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *Journal of periodontal research*. 2001;36(1):48-55.
10. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *Journal of clinical periodontology*. 2009;36(6):458-67.
11. Kassebaum NJ, Smith AG, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. *Journal of dental research*. 2017;96(4):380-7.
12. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*. 2018;89:S173-S82.
13. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*. 2018;89:S159-S72.
14. Shaddox LM, Walker CB. Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*. 2010:79-91.
15. Ravidà A, Qazi M, Rodriguez MV, Galli M, Saleh MH, Troiano G, et al. The influence of the interaction between staging, grading and extent on tooth loss due to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2021;48(5):648-58.
16. Goergen J, Albandar JM, Oppermann RV, Rösing CK, Susin C, Haas AN. Periodontitis stage and grade are associated with poor oral-health-related quality of life: Findings from the Porto Alegre cohort study. *Journal of clinical periodontology*. 2021;48(10):1333-43.
17. Marini L, Tonetti MS, Nibali L, Rojas MA, Aimetti M, Cairo F, et al. The staging and grading system in defining periodontitis cases: consistency and accuracy amongst periodontal experts, general dentists and undergraduate students. *Journal of clinical periodontology*. 2021;48(2):205-15.
18. Modin C, Rinon CD, Faham A, Gustafsson A, Yucel-Lindberg T, Jansson L. Periodontitis in young individuals: Important factors for disease progression. *Journal of Clinical Periodontology*. 2024;51(1):74-85.
19. Bahn AN. Microbial potential in the etiology of periodontal disease. *Journal of Periodontology*. 1970;41(11):603-10.
20. Saglie F, Smith C, Newman M, Carranza Jr F, Pertuiset J, Cheng L, et al. The presence of bacteria in the oral epithelium in periodontal disease: II. Immunohistochemical identification of bacteria. *Journal of periodontology*. 1986;57(8):492-500.

21. Séguier S, Godeau G, Brousse N. Collagen fibers and inflammatory cells in healthy and diseased human gingival tissues: a comparative and quantitative study by immunohistochemistry and automated image analysis. *Journal of periodontology*. 2000;71(7):1079-85.
22. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology* 2000. 1997;14(1):9-11.
23. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 1986;13(5):418-25.
24. Dubey P, Mittal N. Periodontal diseases-a brief review. *Int J Oral Heal Dent*. 2020;6(3):177-87.
25. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *Journal of clinical periodontology*. 2018;45:S78-S94.
26. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *Journal of dental research*. 2010;89(12):1349-63.
27. Uitto V-J. Collagen degradation in periodontal diseases. *Proteinases in inflammation and tumor invasion* Berlin: Walter de Gruyter. 1986:211-23.
28. Ma J, Sorsa T, Billingham CR, Poole RA, Kitt U, Santavirta S, et al. Direct evidence of collagenolysis in chronic periodontitis. *Journal of periodontal research*. 2003;38(6):564-7.
29. Ejeil AL, Gaultier F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B, Godeau G, et al. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *Journal of periodontology*. 2003;74(2):196-201.
30. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult human thyroid weight. *Health physics*. 1985;49(6):1097-104.
31. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development*. 2017;144(12):2123-40.
32. Jameson J, AP W. Tiroid bezi hastalıkları. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL Harrison İç Hastalıkları Prensipieri. 2004;15:2060-75.
33. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(10):2571-9.
34. Benvença S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid gland: anatomy and physiology. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2018;4:382-90.
35. Stathatos N. Anatomy and physiology of the thyroid gland. *The thyroid and its diseases: A comprehensive guide for the clinician*: Springer; 2019. p. 3-12.
36. SCHIMMEL M, UTIGER RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones: review of recent findings and their clinical implications. *Annals of internal medicine*. 1977;87(6):760-8.
37. CHOPRA IJ, SOLOMON DH, CHOPRA U, WU SY, FISHER DA, NAKAMURA Y, editors. Pathways of metabolism of thyroid hormones. *Proceedings of the 1977 Laurentian Hormone Conference*; 1978: Elsevier.
38. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, thyroid hormone. 2018.
39. Pitt-Rivers R, Tata JR. The thyroid hormones: Elsevier; 2013.
40. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(9):3035-43.
41. Pondel M. Calcitonin and calcitonin receptors: bone and beyond. *International journal of experimental pathology*. 2000;81(6):405-22.
42. Harvey CB, Williams GR. Mechanism of thyroid hormone action. *Thyroid*. 2002;12(6):441-6.
43. Silva JE. Thyroid hormone and the energetic cost of keeping body temperature. *Bioscience Reports*. 2005;25(3):129-48.
44. Visser T. Pathways of thyroid hormone metabolism. *Acta Medica Austriaca*. 1996;23(1-2):10-6.
45. Hulbert A. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biological reviews*. 2000;75(4):519-631.
46. Gogakos AI, Bassett JD, Williams GR. Thyroid and bone. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2010;503(1):129-36.
47. Pinto A, Glick M. Management of patients with thyroid disease: oral health considerations. *The Journal of the American Dental Association*. 2002;133(7):849-58.
48. Mosekilde L, Melsen F. A tetracycline-based histomorphometric evaluation of bone resorption and bone turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Acta Medica Scandinavica*. 1978;204(1-6):97-102.

49. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *South African Family Practice*. 2012;54(5):384-90.
50. Babu NV, Patel PB. Oral health status of children suffering from thyroid disorders. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2016;34(2):139-44.
51. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2005;72(4):623-30.
52. Femiano F, Gombos F, Esposito V, Nunziata M, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): evaluation of thyroid and taste. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*. 2006;11(1):22-5.
53. Engin K, Atmaca H. Tirotoksikoz. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 29(4S):309-14.
54. DURGUN Z, YAZICI C, İNAN AO. Tiroit Hormonları ve Hastalıkları. *Akdeniz Spor Bilimleri Dergisi*. 2019;2(1):28-40.
55. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13(1):3-126.
56. Carvalho GAd, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2013;57:193-204.
57. AĞADAYI E. AİLE HEKİMLİĞİNDE TİROİD HASTALIKLARI YÖNETİMİ.
58. Kökbaş U. Biyokimyasal kemik belirteçleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2021;30(2):76-85.
59. Shcherba V, Krynytska I, Marushchak M, Korda M. Does thyroid dysfunction influence inflammatory mediators in experimental periodontitis? *Endocrine regulations*. 2021;55(3):131-41.
60. Akalin A, Colak Ö, Alatas Ö, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clinical endocrinology*. 2002;57(1):125-9.
61. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett J. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *The Journal of endocrinology*. 2012;213(3):209-21.
62. Barchetta I, Baroni MG, Leonetti F, De Bernardinis M, Bertocchini L, Fontana M, et al. TSH levels are associated with vitamin D status and seasonality in an adult population of euthyroid adults. *Clinical and experimental medicine*. 2015;15:389-96.
63. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis. *Hell J Nucl Med*. 2015;18(3):222-7.
64. Öztekin Y, Aylin A. Otoimmün Tiroid Hastalıklarında D Vitamininin Rolü. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2022;7(1):179-84.
65. Al-Hindawi SH, Al-Ghurabi BH, Luaibi NM. THE ROLE OF HLA-DRB1 ALLELE IN HYPOTHYROID PATIENTS WITH AND WITHOUT PERIODONTITIS. *Pakistan Journal of Biotechnology*. 2017;14(4).
66. Zeng Y, Deng JJ, Jiang QL, Wang CL, Zhang L, Li T, et al. Thyrotropin inhibits osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells. *Journal of periodontal research*. 2023;58(3):668-78.
67. Liu W, Zheng Y, Chen B, Ke T, Shi Z. LncRNA papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3 (PTCSC3) regulates the proliferation of human periodontal ligament stem cells and toll-like receptor 4 (TLR4) expression to improve periodontitis. *BMC Oral Health*. 2019;19:1-6.
68. Xia S, Ji R, Zhan W. Long noncoding RNA papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3 (PTCSC3) inhibits proliferation and invasion of glioma cells by suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *BMC neurology*. 2017;17:1-11.
69. Inchingolo AM, Patano A, Di Pede C, Inchingolo AD, Palmieri G, de Ruvo E, et al. Autologous Tooth Graft: Innovative Biomaterial for Bone Regeneration. *Tooth Transformer® and the Role of Microbiota in Regenerative Dentistry. A Systematic Review. Journal of Functional Biomaterials*. 2023;14(3):132.
70. Zheng L, Yang R, Li R, Chen W, Zhang J, Lv W, et al. Exploring the association between thyroid function and oral microbiome diversity: an NHANES analysis. *Journal of the Endocrine Society*. 2023;7(11):bvad125.
71. Lumachi F, Basso SM, Orlando R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer. *Cytokine*. 2010;50(3):229-33.
72. Inchingolo F, Inchingolo AM, Inchingolo AD, Fatone MC, Ferrante L, Avantario P, et al. Bidirectional Association between Periodontitis and Thyroid Disease: A Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2024;21(7):860.

73. Nomura Y, Morozumi T, Saito A, Yoshimura A, Kakuta E, Suzuki F, et al. Prospective longitudinal changes in the periodontal inflamed surface area following active periodontal treatment for chronic periodontitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(6):1165.
74. Hujoel P, White B, Garcia R, Listgarten M. The dentogingival epithelial surface area revisited. *Journal of periodontal research*. 2001;36(1):48-55.
75. Nesse W, Abbas F, Van Der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(8):668-73.
76. Mandelbrot BB, Mandelbrot BB. *The fractal geometry of nature*: WH freeman New York; 1982.
77. Buckland-Wright J, Lynch J, Rymer J, Fogelman I. Fractal signature analysis of macroradiographs measures trabecular organization in lumbar vertebrae of postmenopausal women. *Calcified tissue international*. 1994;54:106-12.
78. Sánchez I, Uzcátegui G. Fractals in dentistry. *Journal of dentistry*. 2011;39(4):273-92.
79. Güleç M, Taşşöker M, Şener S. Tıpta ve diş hekimliğinde fraktal analiz. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2019;40(1):17-31.
80. Kassebaum N, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray C, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of dental research*. 2014;93(11):1045-53.
81. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clinical endocrinology*. 2003;59(3):396-401.
82. Leira Y, Martín-Lancharro P, Blanco J. Periodontal inflamed surface area and periodontal case definition classification. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2018;76(3):195-8.
83. Takeda K, Mizutani K, Minami I, Kido D, Mikami R, Konuma K, et al. Association of periodontal pocket area with type 2 diabetes and obesity: A cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2021;9(1):e002139.
84. Poyil NJT, Vadakkettical RJ, Radhakrishnan C. Correlation of periodontal inflamed surface area with glycated hemoglobin, interleukin-6 and lipoprotein (a) in type 2 diabetes with retinopathy. *World Journal of Diabetes*. 2024;15(4):686.
85. Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, Marzo G, Giannoni M, Ortu E, et al. Association between periodontal inflammation and hypertension using periodontal inflamed surface area and bleeding on probing. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47(2):160-72.
86. Yoshihara A, Iwasaki M, Miyazaki H, Nakamura K. Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016;43(9):720-6.
87. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *Journal of periodontology*. 1999;70(1):49-56.
88. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28:311-8.
89. Noyek AM, Friedberg J. Thyroglossal duct and ectopic thyroid disorders. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1981;14(1):187-201.
90. Kwon M, Jeong YJ, Kwak J, Jung KY, Baek SK. Association between oral health and thyroid disorders: A population-based cross-sectional study. *Oral Diseases*. 2022;28(8):2277-84.
91. Shcherba V, Havrylenko Y, Krynytska I, Marushchak M, Korda M. A comparative study of oral microbiocenosis structure in experimental comorbidity-free periodontitis and in periodontitis combined with thyroid dysfunction. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2020;48(283):32-8.
92. Bassett J, Williams GR. The skeletal phenotypes of TRalpha and TRbeta mutant mice. *J Mol Endocrinol*. 2009;42(4):269-82.
93. Cardoso LF, Maciel LM, de Paula FJ. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58:452-63.
94. Bhankhar RR, Hungund S, Kambalyal P, Singh V, Jain K. Effect of nonsurgical periodontal therapy on thyroid stimulating hormone in hypothyroid patients with periodontal diseases. *Indian Journal of Dental Research*. 2017;28(1):16-21.
95. Song E, Park MJ, Kim JA, Roh E, Yu JH, Kim NH, et al. Implication of thyroid function in periodontitis: a nationwide population-based study. *Scientific reports*. 2021;11(1):22127.

96. Aldulaijan HA, Cohen RE, Stellrecht EM, Levine MJ, Yerke LM. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2020;6(1):147-57.
97. Monea AM, Csinszka K-IA-, Coșarcă A, Bereșescu G. Oral health status in patients with thyroid disorders. *Med Sci*. 2015;4:1-3.
98. Meeks O. Prevalence and Severity of Periodontitis in Thyroid Disease Patients: A Retrospective, Cohort Study: The University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022.
99. Üner DD, İzol BS. The effect of periodontal status on the TSH and FT4 levels. *Journal of Oral Health and Oral Epidemiology*. 2024.
100. Shrout MK, Roberson B, Potter BJ, Mailhot JM, Hildebolt CF. A comparison of 2 patient populations using fractal analysis. *Journal of periodontology*. 1998;69(1):9-13.
101. Updike SX, Nowzari H. Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes. *Journal of periodontal research*. 2008;43(6):658-64.
102. Aktuna Belgin C, Serindere G. Evaluation of trabecular bone changes in patients with periodontitis using fractal analysis: A periapical radiography study. *Journal of periodontology*. 2020;91(7):933-7.
103. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999;88(5):628-35.
104. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews*. 2016;96(1):365-408.
105. Schulze-Späte U, Turner R, Wang Y, Chao R, Schulze PC, Phipps K, et al. Relationship of bone metabolism biomarkers and periodontal disease: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(6):2425-33.
106. Alpdemir M, Alpdemir MF. Meta Analysis Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *Int J Med Biochem*. 2019;2(3):118-31.

8. EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı 'Periodontal Enflamasyon ve Tiroid Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi'dir. Bu araştırmanın amacı; sistemik olarak sağlıklı bireylerde periodontitisin oluşturduğu periodontal enflamasyonunun tiroid fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmektir. Bu çalışmada size herhangi bir tedavi uygulanmayacak olup, sadece ayrıntılı diş eti muayenesi yapılacaktır. Yapılan ayrıntılı diş eti muayenesine göre diş etlerinizin sağlık-hastalık durumu belirlenecektir. Siz de bu konu hakkında detaylı şekilde bilgilendirileceksiniz. Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre 5-10 dakikadır.

Bu çalışmada sizin için riskler ve rahatsızlıklar söz konusu değildir. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için Dr.Öğr.Üyesi Zeynep Akgül'e ve Arş. Gör. Hatice Aysim Leymun'a başvurabilirsiniz.

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

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

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

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

* Bu örnek form araştırmacılar fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerle hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.
Güncelleme tarihi 28.11.2013