



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**METOTREKSAT VE BİYOLOJİK AJANLAR
İLE TEDAVİ EDİLEN PSORİSASİS
HASTALARINDA CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİNİN KLİNİK
ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Burak ALEMDAĞ

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU

TRABZON- 2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**METOTREKSAT VE BİYOLOJİK AJANLAR
İLE TEDAVİ EDİLEN PSORİSASİS
HASTALARINDA CERRAHİ OLMAYAN
PERİODONTAL TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Burak ALEMDAĞ
ORCID: 0000-0003-0030-4744

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU
ORCID: 0000-0001-8787-1674

TRABZON-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim

Tarih
Burak ALEMDAĞ
(İmza)

İthaf

Bu yüksek uzmanlık tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme, her zor günümü benimle paylaşan ve omzumdaki yük her arttığında bana hep destek olan en kıymetli arkadaşşıma ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında, bana yol gösterici olan, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU'na tüm kalbimle sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Onun özverili rehberliği ve yardımı olmadan bu tezi tamamlamak mümkün olmazdı.

Tezimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Deniz AKSU ARICA'ya

Tezimin istatistiksel analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Tamer TÜZÜNER'e,

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren tecrübelerini benden esirgemeyen, her biri bir dost, abi ve yol gösterici olan Dr. Dt. Anıl ÖZTÜRK, Dr. Dt. Yusuf KARATEPE, Uzm. Dt. Ufuk KARACA, Uzm. Dt. Çağatay KÜPCÜ ve Uzm. Dt. Çağatay Mert AYDIN'a

Aramıza katıldıkları andan itibaren disiplinli ve azimli bir biçimde birlikte çalıştığımız Sedanur KABASAKAL, Muhammet Enes TELLİOĞLU, Fahri DÖNMEZ, Hamdi Efehan YILMAZ, Jesaret HİDAYETOV'a

Asistanlığım boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Gizem ÖMEROĞLU, Emre ERGUN, Sedanur YARBAŞI, Sefa DURSUN, Gözde KARTAL, Merve CİHAN MIHÇIOĞLU, Elvin MİKEYİLLİ 'e

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum KTÜ Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışanlara,

Bütün hayatım boyunca, her an sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, bu günlere gelmemde en büyük payı olan canım annem, babam, kardeşlerim ve kıymetli hayat yoldaşım İpek Nur BERBEROĞLU'a

Trabzon'daki diğer ailem olan Samet, Onur, Beyzanur ve Alihan'a

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Arş. Gör. Burak ALEMDAĞ



İÇİNDEKİLER

	SAYFA
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İTHAF	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	I
TABLO DİZİNİ	V
ŞEKİL DİZİNİ	VI
RESİM DİZİNİ	VII
KISALTMALAR, SİMGELER VE FORMÜLLER DİZİNİ	VIII
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.3.1. Genetik Faktörler	4
2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler	4
2.1.3.2.1. Enfeksiyonlar	4
2.1.3.2.2. Ultraviole (UV)	5
2.1.3.2.3. İlaçlar	5
2.1.3.2.4. Endokrin Faktörler	6
2.1.3.2.5. Fiziksel Travma	6
2.1.3.2.6. Sigara ve Alkol Kullanımı	6
2.1.3.2.7. Psikolojik Stres	7
2.1.4. Patogenez	7
2.1.4.1. Psoriasis'te Doğal İmmün Sistemin Rolü	8
2.1.4.1.1. Keratinositler	8
2.1.4.1.2. Nötrofiller	8
2.1.4.1.3. Dentritik Hücreler	8
2.1.4.1.4. Antimikrobiyal Peptitler	8
2.1.4.1.5. Sitokinler	8
2.1.4.2. Psoriasis'te Kazanılmış İmmün Sistemin Rolü	9
2.1.5. Psoriasis Histopatolojisi	10

2.1.5.1. Ayırıcı Tanı	10
2.1.6. Klinik Psoriasis Tipleri	11
2.1.6.1. Kronik Plak Psoriasis	11
2.1.6.2. Guttat psoriasis	11
2.1.6.3. Eritrodermik psoriasis	11
2.1.6.4. Seboreik Psoriasis (Sebopsoriasis)	12
2.1.6.5. Tırnak psoriasis	12
2.1.6.6. Fleksural Psoriasis (intertriginöz / invers psoriasis)	12
2.1.6.7. Psoriatik Artrit	12
2.1.6.8. Püstüler Psoriasis	13
2.1.6.8.1. Generalize Püstüler Psoriasis	13
2.1.6.8.2. Palmoplantar Püstüloz	13
2.1.6.8.3. Akrodermatitis Continua Hallopeau	13
2.1.7. Psoriasis Komorbiteleri	13
2.1.8. Psoriasis Patolojisi	14
2.1.9. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi	14
2.1.10. Tedavi Seçenekleri	16
2.1.9.1. Topikal Tedaviler	18
2.1.9.2. Fototerapi	18
2.1.9.3. Sistemik Konvansiyonel Tedaviler	18
2.1.9.3.1. Metotreksat	18
2.1.9.3.2. Siklosiporin	21
2.1.9.3.3. Retioidler	21
2.1.9.4. Biyolojik Tedaviler	22
2.1.9.4.1. Etanercept	23
2.1.9.4.2. İnfliximab	23
2.1.9.4.3. Adalimumab	23
2.1.9.4.4. Sekukinumab	24
2.1.9.4.5. Ustekinumab	25
2.1.9.5. Biyolojik Tedavi Planlanan ve Kullanan Hastalarda; Sistemik ve Lokal Yan Etkiler, Öneriler	26
2.2. Periodontoloji Nedir?	28
2.2.1 Periodontal Dokular	33
2.2.2. Periodontal Hastalıkların 1999 Sınıflandırması	37
2.2.3. Periodontal Hastalıklar 2017 Sınıflaması	37
2.2.3.1. Periodontal ve Gingival Sağlık	38
2.2.3.2. Gingivitis	39
2.2.3.3. Periodontitis	40
2.2.4. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	43
2.2.5. Periodontitisin Sistemik Hastalıklar ile İlişkisi	46
2.2.6. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi	46
2.2.6.1. Tedavi Seansları	49
2.2.6.2. Plak veya Biyofilm Kontrolü	50

2.2.6.3. Suprajingival ve Subgingival Plak, Biyofilm ve Diş Taşı Temizliği	50
2.2.6.4. Kusurlu Restorasyonların ve Kronların Yeniden Şekillendirilmesi	51
2.2.6.5. Çürük Lezyonlarının Yönetimi	52
2.2.6.6. Doku Yeniden Değerlendirmesi	52
2.3. Psoriasis ve Periodontal Hastalık İlişkisi	52
2.4. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Psoriasis Şiddeti ve Prognozu Üzerine Olası Etkileri	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1. Hasta Seçimi ve Veri Taraması	56
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:	56
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	56
3.2. Hastalara Ait Verilerin Kaydedilmesi	57
3.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	58
3.4. Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi	59
3.4.1. Sondalamada Cep Derinliği	59
3.4.2. Plak İndeksinin Belirlenmesi	59
3.4.3. Gingival İndeksin Belirlenmesi (GI)	60
3.4.4. Sondalamada Kanama İndeksi (SKI)	60
3.4.5. Klinik Ataşman Düzeyi (KAD)	61
3.5. İstatistiksel Analizler	61
3.5.1. Örneklem boyutunun tespiti	61
3.5.2. İstatistiksel analiz	61
4. BULGULAR	63
4.1. Demografik Bulgular	63
4.1.1. Hastaların Yaşları Gruplar Arası Karşılaştırılması	63
4.1.2. Hasta Cinsiyetlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	64
4.2. Klinik Bulgular	65
4.2.1. Klinik Periodontal Parametrelerin Grup İçi Dağılımları, Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi	65
4.2.1.1. Klinik Periodontal Parametrelerin Tedavi Öncesi Tedavi Sonrasına Göre Grup İçi Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi	66
4.2.1.1.1. Klinik Periodontal Parametrelerin Tedavi Sonrasının Tedavi Öncesine Göre Metotreksat Kullanan Psoriasis Hastaları Grubunda Karşılaştırılması	66
4.2.1.1.2. Klinik Periodontal Parametrelerin Tedavi Sonrasının Tedavi Öncesine Göre Sekukinumab Kullanan Psoriasis Hastaları Grubunda Karşılaştırılması	67
4.2.1.1.3. Klinik Periodontal Parametrelerin Tedavi Sonrasının Tedavi Öncesine Göre Ustekinumab Kullanan Psoriasis Hastaları Grubunda Karşılaştırılması	69
4.2.1.2. Klinik Periodontal Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi	71

4.2.1.2.1. Metotreksat Kullanan Psoriasis Hastaları ile Sekukinumab Kullanan Psoriasis Hastaları Gruplarının Klinik Periodontal Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	71
4.2.1.2.2. Ustekinumab Kullanan Psoriasis Hastaları ile Metotreksat Kullanan Psoriasis Hastaları Gruplarının Klinik Periodontal Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	74
4.2.1.2.3. Sekukinumab Kullanan Psoriasis Hastaları ile Ustekinumab Kullanan Psoriasis Hastaları Gruplarının Klinik Periodontal Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	76
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	98
7. KAYNAKLAR	100
8. EKLER	122
EK 1. Hasta Periodontal Muayene ve Demografik Veri Formu	123
9. ETİK KURUL ONAYI	124

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Tedavi Seçimini Etkileyen Faktörler	16
Tablo 2.2. Metotreksat endikasyon ve kontrendikasyonları	19
Tablo 2.3. Metotreksat kullanımına bağlı görülen yan etkiler	20
Tablo 2.4. Psoriasiste Biyolojik Tedavileri	22
Tablo 2.5. Sekukinumab Tedavisi Yan Etkileri	25
Tablo 2.7. Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların 2017 sınıflaması	38
Tablo 2.8. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar	39
Tablo 2.9. Periodontitis Evrelendirmesi	42
Tablo 2.10. Periodontitis Derecelendirmesi	43
Tablo 4.1. Hasta Yaş Ortalamalarının Gruplara Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması	63
Tablo 4.2. Hastaların cinsiyetleri dağılımı	64
Tablo 4.3. Periodontal tedavi görmüş psoriasis hastalarının, psoriasis tedavisi nedeniyle kullandıkları ilaçlara göre durumları	65
Tablo 4.4. Periodontal klinik parametrelerin Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırması	66
Tablo 4.5. Periodontal klinik parametrelerin Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırması	68
Tablo 4.6. Periodontal klinik parametrelerin Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırması	70
Tablo 4.7. Klinik periodontal parametrelerin, Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun gruplar arası karşılaştırılması	72
Tablo 4.8. Klinik periodontal parametrelerin, Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun gruplar arası karşılaştırılması	74
Tablo 4.9. Klinik periodontal parametrelerin, Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunun gruplar arası karşılaştırılması	76

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.2. Psoriasisın Th17 hastalığı olduğunu gösteren olaylar dizisi	10
Şekil 2.3 Psoriasis tedavisinde hedefler	18
Şekil 2.4. Sekukinumab etki mekanizması	24
Şekil 2.5. Periodonsiyumu oluşturan yapılar	34
Şekil 2.6. Sağlıklı periodonsiyum, Gingivitis, Periodontitis	34
Şekil 2.7. Psoriasis ve periodontitisin ortak patofizyolojik modeli	54
Şekil 4.1 Hasta Yaş Ortalamalarının Gruplar Arası Karşılaştırılması	64
Şekil 4.2. Hastaların çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılım yüzdeleri	65
Şekil 4.3. Periodontal klinik parametrelerin Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırılması	67
Şekil 4.4. Periodontal klinik parametrelerin Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırılması	69
Şekil 4.5. Periodontal klinik parametrelerin Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırılması	71
Şekil 4.6. Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi öncesinde klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	73
Şekil 4.7. Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	73
Şekil 4.8. Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi öncesinde klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	75
Şekil 4.9. Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	75
Şekil 4.10. Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi öncesinde klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	77
Şekil 4.11. Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması.	77

RESİM DİZİNİ

<u>Resim No</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 2.1. Şerafettin Sabuncuoğlu'nun Mücerrebname kitabında dişeti dağlamayı anlatan çizim	30
Resim 2.2. Periodontal ligament ve sementin mikroskop görüntüsü (103)	36
Resim 2.3. Faz I tedavi sonuçları, şiddetli kronik periodontit. (A) Derin sondalama derinliklerine, kemik kaybına, şiddetli şişliğe ve diş eti dokularının kızarıklığına sahip 45 yaşındaki bir hasta. (B) Faz I terapisinin tamamlanmasından 3 hafta sonra elde edilen sonuçlar. Diş eti dokusunun normal bir kontura döndüğü, kızarıklığın ve şişliğin belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmektedir	47
Resim 2.4. Faz I periodontal tedavi sonuçları, orta şiddetli kronik periodontitis. (A) Orta düzeyde ataşman kaybına ve 4 ila 6 mm arasında değişen sondlama derinliğine sahip 52 yaşındaki bir hasta. Gingivanın fibrotik olduğu için pembe görüldüğüne dikkat edilmelidir. Periodontal ceplerde iltihap mevcuttur, ancak fibrotik periodontal dokular tarafından gizlenmektedir. Sondlama sırasında kanama meydana gelir. (B) Daha belirgin iltihap ve yoğun dıştaşı birikimleri olan hastanın lingual görünümü. (C) ve (D) Faz I periodontal tedaviden 18 ay sonra aynı bölgelerde gingival sağlıkta önemli bir iyileşme gözlemlenmektedir. Hasta, düzenli bakım ziyaretleri için 4 aylık aralıklarla geri dönmüştür	48

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

A.A.	Aggregatibacter Actinomycetemcomitans
AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
ABOYKH	Alkole Bağlı Yağlı Karaciğer Hastalığı
AMP	Antimikrobiyal Peptit
CD4+	Yardımcı T hücreleri
CD8+	Sitotoksik T hücreleri
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DM	Diyabetes Mellitus
DYKİ	Dermatolojik yaşam kalite indeksi
E. Corrodens	Eikenella Corrodens
EPF Avrupa	Periodontoloji Federasyonu
F. Nucleatum	Fusobacterium Nucleatum
GM-CSM	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HLA	İnsan Lenfosit Antijenleri
HT	Hipertansiyon
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
KAD	Klinik Ataşman Düzeyi
KAK	Klinik Ataşman Kaybı
KVH	Kardiovasküler Hastalıklar
LL	Lösin Lösin
LPS	Lipopolisakkarit
MDH	Myeloid Dendritik Hücreler

MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
P. Gingivalis	Porphyromonas Gingivalis
P. İntermedia	Prevotella İntermedia
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Pattern
PASI	Psoriasis alan şiddet indeksi
pDH	Plazmoitoid Dentritik hücre
PI	Plak İndeksi
PİKİ	Psoriasis işlev kaybı indeksi
PRR	Patern Tanıma Reseptörü
PsA	Psoriatik Artrit
RNA	Ribonükleik Asit
SCD	Sondalama Cep Derinliği
T. Forsythia	Tannerella Forsythia
TGF	Transforming Growth Factor (Dönüştürücü Büyüme Faktörü)
Th	Yardımcı T hücreleri
TLR	Toll Benzeri Reseptör
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
Vb.	Ve Benzeri
<u>Şekiller</u>	
&	Ve
∞	Sonsuz
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
≥	Büyük ve eşittir

$\leq$	Küçük ve eşittir
$<$	Küçüktür
$>$	Büyüktür



ÖZET

Metotreksat ve biyolojik ajanlar ile tedavi edilen psoriasis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik etkinliğinin retrospektif olarak karşılaştırılması

AMAÇ: Bu çalışmada, psoriasis tedavisinde kullanılan sekukinumab, ustekinumab ve metotreksatın, periodontitisli bireylerde cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerindeki klinik etkinliği değerlendirilecektir.

MATERYAL ve METOD: Çalışmaya Grup A (Metotreksat kullanan 15 hasta; sistemik konvansiyonel tedavi), Grup B (Sekukinumab kullanan 15 hasta; biyolojik tedavi) ve Grup C (Ustekinumab kullanan 15 hasta; biyolojik tedavi) gruplarında olan toplam 45 psoriasisli hasta dahil edildi. Hastaların cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası klinik periodontal parametreleri retrospektif olarak incelendi. Aynı zamanda, bireylerin sistemik hastalıkları, periodontal teşhis/tedavi geçmişleri ve demografik verileri çalışmaya dahil edildi. Klinik ve demografik veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

SONUÇLAR: Gruplara arası değerlendirmede; cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi klinik ve demografik parametrelerde her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. ($p>0.001$). Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası, gingival indeks (GI) ve Sondalamada kanama indeksi (SKI) değerleri, biyolojik tedavi gruplarında (Grup B ve Grup C), metotreksat grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede düşüktü ($p < 0.001$). Grup içi değerlendirmede; her üç grupta cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi, tedavi sonrasına göre tüm klinik parametrelerde [Klinik ataşman düzeyi (KAD) hariç] istatistiksel olarak önemli bir azalma tespit edildi ($p < 0.05$).

TARTIŞMA: Bu çalışmada, konvansiyonel tedavi veya biyolojik ajanlar ile tedavi edilen psoriasisli hastalara uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası, sekukinumab ve ustekinumabın klinik inflamatuvar parametrelerde (GI ve SKI) metotreksata göre daha fazla iyileşme meydana getirdiği gözlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Cerrahi olmayan periodontal tedavi, Metotreksat, Psoriasis, Sekukinumab, Ustekinumab



ABSTRACT

Comparison of the clinical effectiveness of non-surgical periodontal therapy in psoriasis patients treated with methotrexate and biologic agents: a retrospective study.

Aim: This study aims to evaluate the clinical efficacy of secukinumab, ustekinumab, and methotrexate, used in the treatment of psoriasis, on non-surgical periodontal therapy in individuals with periodontitis.

Materials and Methods: A total of 45 psoriasis patients were included in the study, divided into three groups: Group A (15 patients using Methotrexate; systemic conventional treatment), Group B (15 patients using Secukinumab; biological treatment), and Group C (15 patients using Ustekinumab; biological treatment). The clinical periodontal parameters of the patients before and after non-surgical periodontal therapy were retrospectively examined. Additionally, the patients' systemic diseases, periodontal diagnosis/treatment histories, and demographic data were included in the study. Clinical and demographic data were statistically analyzed.

Results: In the intergroup evaluation, no statistically significant differences were observed in clinical and demographic parameters before non-surgical periodontal therapy among the three groups ($p > 0.001$). After non-surgical periodontal therapy, gingival index (GI) and bleeding on probing index (BOP) values were significantly lower in the biological treatment groups (Group B and Group C) compared to the methotrexate group ($p < 0.001$). In the intragroup evaluation, a statistically significant decrease in all clinical parameters (except clinical attachment level, CAL) was detected in each group before and after non-surgical periodontal therapy ($p < 0.05$).

Discussion: In this study, it was observed that non-surgical periodontal therapy in psoriasis patients treated with conventional or biologic treatment led to greater recovery in clinical inflammatory parameters (GI and BOP) in the secukinumab and ustekinumab groups compared to the methotrexate group.

Keywords: Psoriasis, Methotrexate, Ustekinumab, Secukinumab, Non-surgical periodontal treatment



1. GİRİŞ

Psoriasis, immün sistemin aracılık ettiği, kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olup, atak ve remisyon dönemleriyle karakterizedir (1). Toplumda yaygın olarak görülmekte olup, genel popülasyondaki prevalansının %1.5-2 olduğu kabul edilmektedir (2). Genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir etyolojiye sahiptir. Patogeneizde en sık sorumlu tutulan altıncı kromozomda yer alan psoriasis duyarlılık gen bölgeleri (PSORS) 1 ve insan lökosit antijeni (HLA)-Cw6 alelleridir. Psoriasis, genetik yatkınlığı olan kişilerde travma, stres, ilaçlar, enfeksiyon, sigara ve alkol kullanımı gibi çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır (3). Bu çevresel faktörler, keratinositlerden salınan antimikrobiyal peptitleri etkiler. Stresinde etkisiyle apoptoza sürüklenen keratinositlerden oluşan deoksiribonükleik asit (DNA) veya ribonükleik asit (RNA) kompleksleri ile birleşen AMP'ler, plazmositoid dendritik hücrelerdeki (pDH) toll-like reseptör (TLR) 9'u uyarır ve hücrelerden interferon (IFN)-alfa (α) salınımını tetikler. Bu, kişinin kendi DNA ve RNA parçalarına karşı toleransını azaltarak psoriasisdeki inflamatuvar kaskadın başlangıcını oluşturur (4, 5). Aktif hale gelen miyeloid dendritik hücreler (mDH) lenf nodlarına göç eder ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-12 ve IL-23 sentezler. Böylece psoriasisin en önemli efektör hücreleri olan yardımcı T hücreleri (Th)1, Th17 ve Th 22'nin farklılaşması sağlanır. Bu hücrelerden açığa çıkan IL-17 ve IL-22 ise keratinositlerin çoğalmasını ve dermal dokudaki inflamasyonu tetikleyerek psoriatik plak oluşumuna yol açar (6, 7).

Psoriasis aynı zamanda altta yatan inflamatuvar sürecin birçok organı etkilediği çoklu sistem tutulumu olan bir hastalıktır (8). Psoriasis ile ilişkili olduğu bilinen sistemik inflamatuvar komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), obezite, metabolik sendrom, dislipidemi, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (ABOYKH), inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve psoriatik artrit (PsA) yer almaktadır (9) Psoriasisli hastalarda periodontitis sıklığında artış olduğu bildirilmiştir. Bu, yeni bir komorbidite olarak tanımlanmaktadır. Psoriasis ile birlikte ortaya çıkan bu komorbiditede, benzer inflamatuvar yolların immünpatogenezdaki rolünün katkısı bulunduğu düşünülmektedir (10).

Periodontitis, diş destek dokularını etkileyen, çevre bağ doku destrüksiyonu ve kemik kaybı ile karakterize, destrüktif kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Disbiyotik bir oral mikrobiyom tarafından bozulan konağın immün yanıtı, periodontal inflamasyonun ve doku yıkımının ana nedeni olarak kabul edilir. Tedavi edilmediği takdirde periodontitis; ilerleyici

periodontal ataşman ve alveolar kemik kaybı ile sonuçlanarak diş kaybına neden olur (11). Periodontitis; romatoid artrit (RA), İBH, psoriasis, ve DM' i de içeren birçok immün aracılı inflamatuvar hastalıkla yakın ilişkisi bulunmaktadır (12).

Periodontitis ve psoriasis arasında önemli bir birliktelik ile patofizyolojik benzerlik de tanımlanmıştır. Ancak bu hastalıklar arasındaki çift yönlü nedensel ilişki henüz moleküler düzeyde tam olarak aydınlatılamamıştır. Periodontitis ve psoriasis hastalıklarının ortak immünpatogeneğinde Th17 hücreleri ve IL-23/IL-17 aksının rol oynadığı düşünülmektedir (12). Bu yolla aynı zamanda candida enfeksiyonlarına karşı konak savunmasında da anahtar rol üstlenmektedir (13).

Çalışmamızda, psoriasis tanısı almış ve periodontal hastalığı olan hastaların periodontal tedaviye verdikleri yanıtları klinik muayene formlarında kayıtlı ölçümlerini karşılaştırarak değerlendirmeyi planladık. Araştırma amacımız; psoriasis tedavisinde kullanılan sekukinumab, ustekinumab ve metotreksatın, periodontal dokular ve cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmaktır. Ayrıca bu çalışma, psoriasis ve periodontitis arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturarak Th 17 hücreleri IL-17/IL-23 inflamasyon yolağının rolünü ortaya koymayı hedeflemektedir. Böylece hastalıkların tedavi yöntemlerinin seçiminde immün yanıtın uygun tedavi yöntemi ile düzenlemesini amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

Psoriasis, başlıca deriyi etkileyen kronik bir hastalık olup, immün aracılı inflamatuvar bir süreç ile karakterizedir. Bu hastalık, remisyon ve relaps dönemleri ile seyrederek ve lezyonlar genellikle simetrik olarak yerleşir. Keskin sınırlı, inflamatuvar ve eritemli plaklar şeklinde ortaya çıkan bu lezyonlar, en sık diz, dirsek ve saçlı deride görülmekle birlikte vücudun her yerinde oluşabilir. Psoriasis çoğunlukla deriyi etkiler, ancak eklem ve tırnak tutulumları da sıkça gözlenir (14–16).

2.1.1. Tarihçe

Psoriasis hastalığı, muhtemelen insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. Psoriasis, günümüzde iyi tanımlanmış bir cilt hastalığıdır ve ilk yazılı kayıtlar antik Yunan dönemine aittir (17). Psoriasis'e dair ilk bilgilere, MÖ 416-377 yılları arasında yaşamış olan Hippocrates'in eserlerinde bahsedilmiştir. Hippocrates, kepekli ve kuru lezyonları tanımlamak için "hypopsoresia" terimini "Epidemics" adlı kitabında kullanmıştır (18). Yunan bir filozof olan Cornelius Celsus, psoriasis'i "impetigo"nun bir türü olarak adlandırmıştır. "Psoriasis" kelimesi ilk kez Galen (MS 133-200) tarafından kullanılmış olup bu terim, Yunancada kaşıntılı ve skuamlı lezyonları ifade eder. Psoriasis, 15 ile 19. yüzyıl arasında çoğunlukla lepranın bir varyantı olarak kabul edilmiştir. Ancak, 1808 yılında Robert Willan modern psoriasis hastalığını "lepra vulgaris" adı altında tanımlamıştır. Willan, bu durumu "Lepra'nın bu türleri bazen dirseklerde, daha genel olarak dizlerde ortaya çıkar. Bu yamalar her zaman dairesel veya oval bir formda kalır ve kırmızı kenarlıklarla çevrili kuru pullarla kaplanır" şeklinde açıklamıştır. 19. yüzyılın sonlarına doğru, hastalığın adlandırılmasına yönelik ilgi yerini sedef hastalığının etiyojisi ve patolojik sürecine yönelik araştırmalara bırakmıştır (19).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kuzey Amerika ve Avrupa da psoriasis görülme sıklığı yaklaşık olarak %2'dir (12). Ülkemizde yapılan bir araştırmada psoriasis sıklığı %1.3 olarak bulunmuşken (20) bir diğer araştırmada ise %0.5 olarak bulunmuştur (21). Psoriasis beyaz ırkta daha fazla görülür. Kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda görülür ancak lezyonlar kadınlarda daha erken yaşlarda kendini gösterir (22). İki tip psoriasis bulunmaktadır. Psoriasis'in Tip 1'i genetik yatkınlığı olan bireylerde daha sık görülmektedir. Bu tipi genellikle 40 yaşından önce görülür. Genetik

yatkınlığı zayıf olanlarda ise Tip 2 ortaya çıkmakta olup daha geç yaşlarda görülür. Hastalığın şiddeti psoriasisin Tip1’inde daha şiddetli seyretmektedir. Ayrıca tip 1 psoriasis tanısı alan psoriasis hastalarının yakınlarında hastalık gelişme riski 10 kat fazladır. Tip 2 psoriasis hastalarının yakınlarında ise hastalığın gelişme riski 1-2 kat oranında artmıştır (23–25).

2.1.3. Etyoloji

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Psoriasis tanısı konulan bireylerin ailelerinde hastalığın daha sık görüldüğü bilinmektedir. Araştırmalara göre, monozigotik ikizlerde psoriasis lezyonlarının ortaya çıkma oranı %65-72 iken, dizigotik ikizlerinde bu oran %15-30 olarak belirlenmiştir (26). Başka bir çalışmada, doğacak çocuğun psoriasis geliştirme riski; anne veya babadan birinde psoriasis lezyonları varsa %14, her ikisinde varsa %41, kardeşlerinden birinde varsa %6 olarak bildirilmiştir (27).

Psoriasise genetik yatkınlık oluşturan gen bölgeleri birçok kromozomun üzerinde tespit edilmiştir. Bu genler PSORS1: 20q13, PSORS12: 6p21.33, PSORS2: 17q25.3, PSORS3: 4q, PSORS9: 4q31, PSORS4: 1q21, PSORS13: 6q21, PSORS3: 4q, PSORS6: 19p13-q13, PSORS8: 16q, PSORS5: 3q21, PSORS7: 1p, PSORS10: 18p11.23 lokalizasyonlarında bulunmaktadır (26). Psoriasis ve MHC (Major Histocompatibility Complex) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar MHC clas-1 antijenlerinden HLA A30, B13, B17, Bw17, Bw16, Bw6, Bw57, Bw37, ile MHC clas-2 antijenlerinden HLA-DR7 arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Etnik gruplardan bağımsız olarak, psoriasis ile en güçlü ilişki HLA Cw6 ile saptanmıştır (23). Tip 1 psoriasis hastalarında, birinci derece akrabalarında psoriasis tespit edilenlerde HLA-Cw6 sıklığı %85.3 olarak belirlenmiştir. Buna karşılık, tip 2 psoriasis hastalarında bu oran %14.7 olarak bulunmuştur (24).

2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı sistemik ve çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasına veya alevlenmesine sebep olabilir.

2.1.3.2.1. Enfeksiyonlar

Psoriasise, bakteriyel enfeksiyonlar neden olabilmekte veya hastalığı şiddetlendirebilmektedir. Özellikle psoriasis hastalarının %45’inde tetikleyici faktör olarak enfeksiyonlar gösterilmiştir (28). Tekrarlayan streptokok enfeksiyonların özellikle guttat tip

psoriasis olmak üzere kronik plak tip psoriasisle de ilişkisi bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada kronik tekrarlayan streptokok enfeksiyonları nedeni ile tonsillektomi yapılan veya antibiyotik tedavisi gören hastalarda psoriasis lezyonlarında iyileşme gözlenmiştir (29–31).

Son yıllarda periodontal hastalıklar ile psoriasis arasındaki ilişki giderek daha fazla fark edildi. Oral kavitede bakteri kolonizasyonunun, duyarlı bir konakçıda abartılı bir bağışıklık tepkisini tetikleyebileceği ve bunun da otoimmün bozukluklarla ilişkili sürekli bir inflamatuvar sürece yol açabileceği varsayılmaktadır. Yapılan çalışmalarda periodontitis hastalarında sedef hastalığı riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir (32).

Solunum sistemi (sinüzit, rinit vb.), genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları psoriasis alevlenmelerine sebep olabilecek diğer enfeksiyöz odaklardandır (33–36).

Literatürde HIV ile psoriasis arasında bir ilişki kurulmuştur. HIV enfeksiyonlarının psoriasis sıklığını arttırmazken, hastalığın şiddetlenmesine sebep olduğu görülmüştür (37).

2.1.3.2.2. Ultraviyole (UV)

Ultraviyole (UV) ışınlar, psoriasis tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Hastaları genellikle güneş ışığı ve UV ışınlarından olumlu sonuçlar elde ederler, ancak bazen güneş ışığına maruz kalan bölgelerde yeni lezyonlar ortaya çıkabilir. Psoriatik bireylerde UV'e hassasiyet % 5.5 olarak tespit edilmiştir. Fotosensitivite, özellikle psoriasis'in tip 1'inde, kadınlarda, aile öyküsü bulunanlarda, erken yaşta psoriasis görülenlerde ve HLA Cw0602 pozitifliği olan hastalarda daha yaygın görülmektedir (18, 38).

Fotosensitif psoriasisli hastaların yaklaşık yarısının geçmişinde polimorf ışık reaksiyonu bulunur ve bu hastalarda ışığa duyarlılık iki farklı şekilde gelişir. Hastaların yaklaşık %50'sinde önce polimorf ışık erüpsiyonu (PMLE) reaksiyonları görülür ve bu reaksiyonlar daha sonra klasik psoriatik lezyonlara dönüşür. Diğer %50'sinde ise PMLE gelişmez ve psoriatik cilt lezyonları yavaş yavaş ortaya çıkar. Ultraviyole A ışınları, PMLE ile tetiklenen psoriasis tetiklerken, ultraviyole B ışınları PMLE olmadan psoriasis daha fazla tetiklemektedir (39).

2.1.3.2.3. İlaçlar

Beta blokerler, antimalaryeller, lityum ve interferon ile psoriasis şiddeti arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin

reseptör blokerleri, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- alfa) inhibitörleri ile psoriasis arasında da ilişki bulunmaktadır (40). Kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi plak tip psoriasisı alevlendirebileceği gibi püstüler psoriasis de sebep olabilir (41).

2.1.3.2.4. Endokrin Faktörler

Hipokalsemi, özellikle gebelik dönemindeki kadınlarda generalize püstüler psoriasisı tetikleyebilmektedir. Aktif D3 vitaminlerinin kullanımı psoriasis hastalarında iyileşmede rol oynar. Ancak, D3 vitamin seviyelerinin düşük veya yüksek olmasının psoriasis de neden olduğu kanıtlanmamıştır. Kadınlarda psoriasis, ergenlik ve menopoz dönemlerinde pik yapar. Gebelik döneminde hastalığın seyri etkilenebilmektedir. Bir çalışmada, gebelik süresince hastaların %55'inde iyileşme, %21'inde durumun sabit kalması ve %23'ünde kötüleşme gözlemlenmiştir. Doğum sonrasında hastaların %9'unda iyileşme görülürken %26'sı değişmemiştir. Hastaların %65'inde ise psoriasisin seyrinde kötüleşme gözlenmiştir (42).

2.1.3.2.5. Fiziksel Travma

Psoriasis hastalarında, sağlam deride hastalığın travma sonrasında oluşması, "Köbner Fenomeni" olarak adlandırılır. Lezyonlar genellikle travmadan 1-2 hafta sonra oluşur ve hastalığın aktif olduğu veya atak yaptığı dönemlerdeki kişilerde daha sık gözlenir. Bu fenomen, hastaların yaklaşık %25'inde gözlemlenir ve ilk kez 1877 yılında Heinrich Koebner tarafından tanımlanmıştır (22). Hayvan ve böcek ısırıkları, donma, yanıklar, enfeksiyon, cerrahi insizyonlar ve kronik irritan dermatit gibi birçok fiziksel, kimyasal ve inflamatuvar etkenin psoriasisı tetiklediği bildirilmiştir (43).

2.1.3.2.6. Sigara ve Alkol Kullanımı

Bir araştırmada, sigaranın psoriasisin başlangıcında rol oynadığı bildirilmiştir. Günde 20'den fazla sigara kullanımını şiddetli psoriasis riskini iki kattan fazla arttırmaktadır. Bu artış, psoriasisin püstüler formunda ve kadınlarda daha belirgindir (44). Alkol içen kişilerde psoriasisin görülme sıklığının arttığı ve daha şiddetli seyrettiği gözlenmektedir. Alkol bağımlılığı tedavisi görenlerde ise psoriasisin prevalansı üç kat daha fazla bulunmuştur. Sigara ve alkol kullanımının reaktif oksijen ürünlerini artırarak Nuclear Factor Kappa B (NFKB) yolunu uyarıp inflamatuvar yolları aktive ettiği düşünülmektedir (18).

2.1.3.2.7. Psikolojik Stres

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, psoriasis hastalarının üçte birinin kaygı, endişe ve stres altında olduğu gözlemlenmiştir (43). Emosyonel stres, psoriasis gelişiminde rol oynar ve atakların tetiklenmesine neden olur. Stres seviyesi yüksek olan bireylerde psoriasisın daha şiddetli seyrettiği gözlenmiştir. Emosyonel stresin psoriasisı nasıl tetiklediği henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da stresin immün yanıtın düzenlenmesinde potansiyel bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca güncel araştırmalar, nöroendokrin yanıtın otoimmün hastalıkların patogeneze katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar ortaya koymaktadır. Hastaların %60'ı, psoriasis belirtilerinin stresli zamanlarda arttığını ifade etmektedir. Psoriasis şiddetinin, stresli bir olaydan sonra artış gösterdiği ve bu artışın genellikle iki gün ile bir ay arasında olduğu bildirilmiştir (45).

Psoriasis hastalarının %80'i, hastalık aktivasyonu dönemlerinde psikolojik sorunlar yaşamaktadır. Orta ve şiddetli psoriasis vakalarında, anksiyete ve depresyon sıklığı, normal popülasyona kıyasla artmıştır. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde antidepresan kullanımı tespit edilmiştir (22).

2.1.4. Patogenez

Psoriasis, keratinositlerin anormal farklılaşması ve çoğalması ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Epidermis ve dermiste baskın olarak T lenfositlerinden oluşan hücre infiltrasyonu, dermal yeni damar oluşumu ve vasküler dilatasyon gibi özellikler içerir (46). Psoriasis'in patogenezinde, siklik AMP, eikozanoidler, protein kinaz C, fosfolipaz C, poliaminler ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)-A gibi bir dizi mediatör suçlanmıştır, ancak siklosporin gibi T hücre baskılayıcı ilaçların psoriasis üzerinde iyileşme sağladığı gösterilene kadar bu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (37, 47).

Son yıllarda, travma veya spontan gelişen lezyonlarda deriye ilk olarak T hücrelerinin göç etmesi, T hücre baskılayıcılarının tedavide kullanılması, psoriasisli hastadan yapılan kemik iliği nakli sonrası alıcıda lezyonların ortaya çıkması gibi gözlemler, psoriasis'in T hücre aracılı bir hastalık olarak kabul edilmesine neden olmuştur (46, 48, 49).

Hastalığın başlangıcında ve devamında önemli rol oynayan hücreler arasında keratinositler, CD4+/CD8+ T hücreleri, doğal öldürücü T hücreleri (NK), Langerhans hücreleri ve dendritik hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler tarafından salınan kemokinler ve sitokinler de hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (37).

2.1.4.1. Psoriasis'te Doğal İmmün Sistemin Rolü

Keratinositler, NK T hücreleri, dentritik hücreler, nötrofiller, sitokinler, antimikrobiyal peptitler ve Toll Benzeri Reseptörler (TLR), psoriasis patogeneğinde rol oynayan doğal immün sistem bileşenleridir (50).

2.1.4.1.1. Keratinositler

Psoriasis'te, epidermal hiperplazinin doğal bağışıklık sisteminin aşırı yanıtının bir sonucu olduğu düşünülmektedir (51). Keratinositlerden TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, TGF- β 1 gibi proinflatuar sitokinler salınır. Ayrıca, IL-8, nötrofiller için güçlü bir kemotaktik ajan olarak işlev görür (52). TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1 ve IL-6, psoriasis patogeneğinde kritik bir rol oynayan Th 17 hücrelerinin oluşumunda önemli bir role sahiptir (50).

2.1.4.1.2. Nötrofiller

Lezyonlu deride epidermal alanda nötrofillerin birikmesi, mikropse alanlarının oluşmasına neden olur. Nötrofillerden salınan lökosit esteraz enziminin epidermal hiperproliferasiyona sebep olabileceği gösterilmiştir.

2.1.4.1.3. Dentritik Hücreler

Dentritik hücreler, antijenik uyarıyı T hücrelerine sunarak spesifik T hücre yanıtının oluşmasını sağlar. Psoriasis'te lezyonel bölgede bol miktarda dentritik hücre bulunmakta olup, spesifik T hücre yanıtının Th1 ve Th17 tarafına kaymasını sağlar (53).

2.1.4.1.4. Antimikrobiyal Peptitler

Travma, enfeksiyonlar gibi tetikleyicilere maruz kalan psoriatik lezyonlardan antimikrobiyal peptitlerin salınımı gerçekleşir. Psoriasis durumunda, en iyi bilinen antimikrobiyal peptitler katelisin, β -defensinler ve S100 proteini ailesinden üyelerdir. Bu peptitlerin uyarılması sonucunda dendritik hücreler ve T lenfositler gibi bağışıklık sistemi elemanları aktive olur (52).

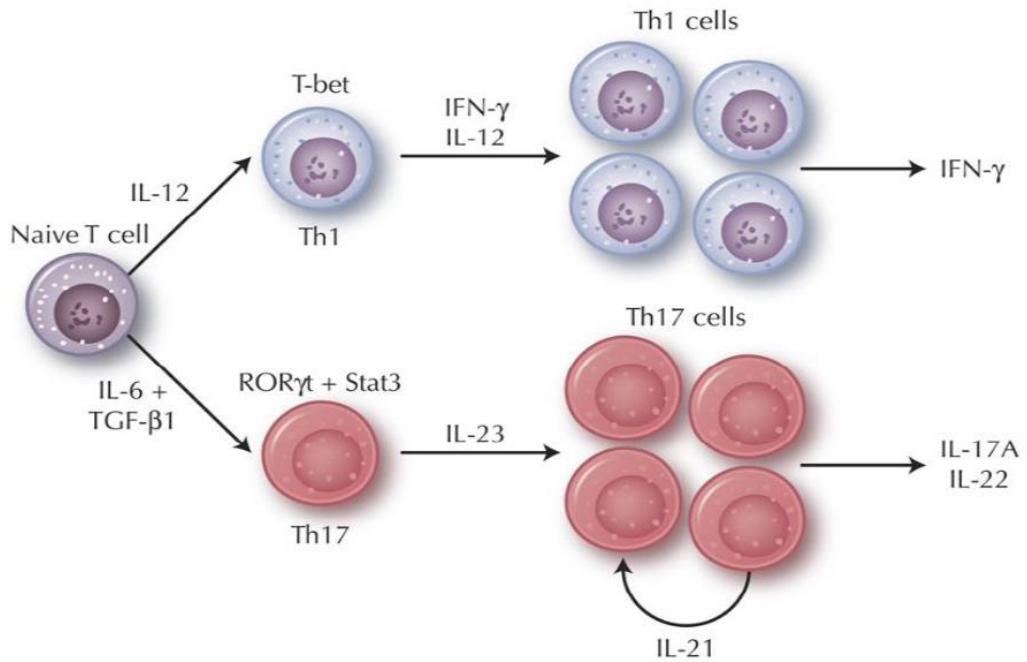
2.1.4.1.5. Sitokinler

Aktive T lenfositler, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinlerin salınımını artırır. Ayrıca, psoriasis hastalarında IL-17, IL-20, IL-22, IL-23 düzeyleri de yüksek seyreder. IFN- γ , psoriasisli deride plazmositik dendritik hücreler tarafından üretilir ve özellikle erken lezyonlarda artış gösterir. TNF- α , dendritik hücreler, Th17 ve Th1 hücreleri ile keratinositlerden salgılanır ve psoriasis'in inflamasyon ve anjiogenez

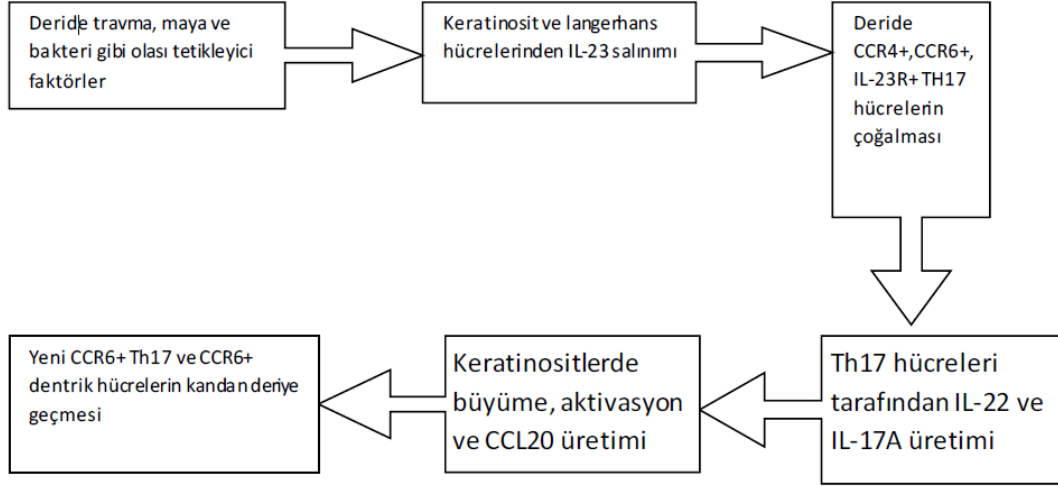
süreçlerinde kritik bir rol oynar. IL-12/23 ise psoriatik deride yoğun olarak bulunur ve inflamatuvar sürece katkıda bulunurken, IL-20 keratinosit proliferasyonunu uyarır ve derideki inflamatuvar süreci düzenler (37, 54–56). Th1 sitokinleri olan TNF-alfa, IL-12/23, IL-17'ye karşı geliştirilen antikorlar ile psoriasisde önemli derecede iyileşme sağlanması, bu sitokinlerin patogenezdaki rolünü destekleyen kanıtlardandır (46, 53).

2.1.4.2. Psoriasisde Kazanılmış İmmün Sistemin Rolü

T lenfositleri, ürettikleri sitokin profiline bağlı olarak Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere dört alt gruba ayrılır. Psoriasis gibi hastalıklarda, dentritik hücrelerden salınan sitokinler, antijenik uyarı sonrasında hangi tip T lenfositlerinin aktive olacağını belirler. Örneğin, IFN-gamma ve IL-12'nin dentritik hücrelerden salınımı, Th1 gelişimini teşvik eder ve bu sayede Th1 lenfositlerinden başlıca IL-2 ve IFN- γ salınımı gerçekleşir. Ayrıca, ortamda IL-6, TGF- β 1, ROR γ t ve Stat3 varlığında Th17 gelişimi meydana gelir. Keratinosit ve Langerhans hücrelerinden salınan IL-23, Th17 hücrelerini uyararak IL-17 ve IL-22 salınımını artırır. IL-17 ve IL-22'nin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, IL-17 sitokinini hedefleyen tedaviler psoriasis gibi hastalıklarda anlamlı iyileşme sağlayabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, Th17/IL-23 yolaklarının psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (50). Şekil 2.1. ve 2.2. psoriasis patogenezinde T lenfositlerinin rolünü ve ilişkili sitokinleri göstermektedir.



Şekil 2.1. Th1 ve Th17 hücrelerinin diferansiasyon, proliferasyon ve efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren sitokin ve transkripsiyon faktörleri (50)



Şekil 2.2. Psoriasisın Th17 hastalığı olduğunu gösteren olaylar dizisi (50).

2.1.5. Psoriasis Histopatolojisi

Klinik olarak tipik psoriasis belirtileri olan olgularda, tanı genellikle histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulmadan konabilir; ancak, ayırıcı tanıda diğer hastalıkların dışlanması için bu inceleme yapılabilir. Patolojik bulgular, lezyonların oluşum zamanına göre değişebilir (57). Psoriasisın ilk belirtilerinden biri, papiller dermiste genişlemiş kapiller damarlar ve ödemdir. Bu bulgu, tüm psoriasis tiplerinde ve tedavi sonrası iyileşen lezyonlarda gözlenebilir. Bu değişikliğe hafif perivasküler lenfositik infiltrasyon eşlik eder (58). Lenfositler, dermisin alt kısmından epidermise doğru göç ederler. Bu bölgelerde hafif spongiosis görülebilir. Üst epidermiste fokal değişiklikler ortaya çıkar, granüler hücreler vakuolize olur ve kaybolur, arada nötrofillerle birlikte parakeratoz görülür. Bu nötrofiller Munro mikroabselerini oluştururken, spinöz tabakada Kogoj püstüllerini meydana getirirler. Epidermal değişiklikler, başlangıçta sınırlı alanlarda ortaya çıkar ve zamanla yaygınlaşır (58).

2.1.5.1. Ayırıcı Tanı

Psoriasis; Egzama (Dermatit), Liken Planus, Lupus Eritematozus ve candida enfeksiyonları gibi dermatolojik hastalıklar ile klinik görünüm olarak benzerlikler gösterebilir (59). Psoriasisın diğer hastalıklardan ayırt edilmesi, hastanın klinik özelliklerine

ve etkilenen bölgelere bağılı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, tanı sürecinde detaylı bir anamnez alınması büyük önem taşır. Ayrıca, dermatolojik muayene yapılırken lezyonların tipik özellikleri incelenir ve hastalığa özgü bulgular aranır. Tanıyı desteklemek için bazen histopatolojik inceleme yapılabilir. Ancak, en önemli nokta, tüm bu bulguların bir araya getirilerek, psoriasisın tipik özelliklerine uygunluğunun değerlendirilmesidir. Bu yaklaşım, doğru bir tanı koymak için kritik öneme sahiptir ve hastanın tedavi planının belirlenmesinde temel rol oynar (18).

2.1.6. Klinik Psoriasis Tipleri

Psoriasis, belirgin sınırlı, kızarık, sedef renginde beyaz lamellerle kaplı plaklarla karakterizedir. Psoriatik lezyonlar genellikle kaşıntılıdır ve lezyon etrafında küçük papüllerin bulunması, hastalığın yayılma evresinde olduğunu gösterir. Psoriasis genellikle klinik belirtilere dayanarak teşhis edilir. Bir kişinin yaşamı boyunca, hastalığın çeşitli formları bir arada görülebilir. En yaygın görülen form, kronik plak tipi psoriasis ve bunu guttat ve eritrodermik tip psoriasis izleyebilir (37).

2.1.6.1. Kronik Plak Psoriasis

Hastaların %80-90'ını etkileyen psoriasis, genellikle diz, dirsek, saçlı deri ve presakral bölgede klasik bir tutulum sergiler. Ayrıca, el içi ve ayak tabanı tutulumu da gözlemlenebilir. Hastalık genellikle kronik seyreder, ve hastaların sadece %5'inde 5 yıldan daha uzun remisyonlar bildirilmiştir (37).

2.1.6.2. Guttat psoriasis

Erişkinlerde %2 oranında görülen guttat psoriasis, çocuklarda daha sık rastlanan bir formdur. Lezyon boyutları 2-3 mm ile 1 cm arasında değişir ve genellikle gövde ve proksimal ekstremiteleri etkiler. Hastaların yarısından fazlasında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır (22, 37).

2.1.6.3. Eritrodermik psoriasis

Neredeyse tüm vücut alanlarını etkileyen eritrodermik psoriasis, psoriasisın nadir görülen bir formudur (%1-2 oranında). Akut ve kronik formları içerir. Kronik form, tüm vücut alanlarını kaplar ve arada sağlam deri alanları bulunabilir, genellikle prognozu iyidir. Akut form ise sistemik hastalık, alkolizm, antimalaryel ve topikal iritan kullanımı, sistemik kortikosteroid, metotreksat ve siklosporin kesilmesi sonrasında ortaya çıkabilir (22).

2.1.6.4. Seboreik Psoriasis (Sebopsoriasis)

Bazen, vücudun diğer bölgelerinde psoriasis belirtileri olmadan, saçlı deri, glabellar alan, nazolabial sulkuslar, retroaurikular bölge, kaşlar, presternal ve interskapular alanlar gibi seboreik bölgeleri etkileyebilir. Bu durumda, psoriasis ile seboreik dermatit arasındaki ayırım yapılamaz ve bu durum sebopsoriasis olarak adlandırılır (22).

2.1.6.5. Tırnak psoriasis

Psoriasis hastalarının %10-80'inde tırnak tutulumu gözlemlenmiştir. Genellikle el tırnakları ayak tırnaklarına kıyasla daha fazla etkilenir. Tırnak tutulumu tırnak matriksi, tırnak yatağı veya hiponişyum gibi alanları etkileyebilir(37). Tırnak matriks tutulumu genellikle klinikte yüksük tırnak olarak görülür. Tırnak yatağı tutulumunda ise yağ lekeleri, subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji ve distal onikolizis gibi belirtiler gözlemlenebilir. Ayrıca, tırnak tutulumu şiddetli hastalık, uzun süreli hastalık, ailede psoriasis öyküsü ve psoriatik artrit ile ilişkilendirilebilir (22).

2.1.6.6. Fleksural Psoriasis (intertriginöz / invers psoriasis)

Fleksural psoriasis, aksilla, inguinal, intergluteal bölgeler ve meme altları gibi kıvrım yerlerini etkileyen bir deri hastalığıdır. Belirgin sınırlı, skuamın daha az olduğu pembe-kırmızı plaklarla tanımlanır. Bu alanlardaki lokal kutanöz enfeksiyonlar, hastalığın tetikleyici faktörleri arasında yer alabilir (37).

2.1.6.7. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit, psoriasis hastalarının yaklaşık %40'ında gözlenen seronegatif inflamatuvar bir artrit türüdür. Hastaların %70'inde hastalığın başlangıcı genellikle önce kutanöz tutulumla oluşurken, %20'sinde ise eklem şikayetleri ilk başvuru nedeni olabilir. Tırnak ve saçlı deri tutulumu olan hastalarda eklem tutulumu riski artmaktadır. Psoriatik artrit tanısı alan hastaların %30'unda üveit ve konjonktivit gibi gözle ilgili hastalıklar da görülebilir (37). Klinik olarak, psoriatik artrit, tek eklem veya birkaç eklemde asimetrik olarak meydana gelen şişlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Bu belirtiler arasında distal interfalangeal eklemlerde tutulum, romatoid artrit benzeri semptomlar, parmakların deformasyonuna neden olabilen mutilan artrit, omurgayı ve sakroiliak eklemi etkileyebilen spondilit/sakroileit benzeri belirtiler, parmakların şişmesi ve "sosis" gibi şişmesi olan daktilit ve tendonların iltihaplanması olan entezit bulunmaktadır. Mono ve asimetrik oligoartiküler tip, spondilit/sakroileit grubunda HLA-B27 pozitifliğinin

sık gözleendiği en yaygın görülen formdur (22).

2.1.6.8. Püstüler Psoriasis

Üç farklı türü bulunmaktadır: Generalize püstüler psoriasis, palmoplantar püstüloz ve akrodermatitis continua.

2.1.6.8.1. Generalize Püstüler Psoriasis

Kırmızı renkli ve steril püstüllerle belirlenen bu hastalık nadir görülen bir durumdur. Tetikleyici faktörler arasında gebelik, kortikosteroid veya diğer sistemik tedavilerin ani kesilmesi, hipokalsemi, enfeksiyonlar ve topikal tahriş edici maddeler bulunmaktadır. Gebelik sırasında ortaya çıkan özel bir formu "impetigo herpetiformis" olarak adlandırılmaktadır. Von Zumbusch'un dört klinik alt tipi arasında anüler patern, ekzantematik patern, lokalize patern yer almaktadır (37).

2.1.6.8.2. Palmoplantar Püstüloz

Avuç içi ve ayak tabanlarında steril püstüllerin bulunduğu bir klinik alt tiptir. Az sayıda hastada ek olarak vücudun diğer bölgelerinde kronik plaklar bulunabilir. Kliniği lokal enfeksiyonlar ve stres gibi tetikleyici faktörler etkileyebilir; ayrıca, sigara kullanımı hastalığın seyrini kötüleştirebilir. Palmoplantar püstülozis, SAPHO sendromuna eşlik edebilir (37).

2.1.6.8.3. Akrodermatitis Continua Hallopeau

El parmaklarının distal kısmı ve bazen ayak parmaklarında püstüllerin görüldüğü, takip eden evrede skuamın eşlik edebildiği nadir görülen bir hastalıktır. Tırnak yatağının tutulmasına bağlı olarak tırnak plağında düşme meydana gelebilir (37).

2.1.7. Psoriasis Komorbiteleri

Psoriasis, tipik olarak deriyi etkileyen ancak aynı zamanda eklemleri de etkileyebilen bir dizi hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak, inflamasyon sadece psoriatik deri ile sınırlı değildir; aynı zamanda farklı organ sistemlerinde de tutulum gösterebilir. Bu nedenle, psoriasis artık sadece bir dermatolojik hastalık olarak değil, aynı zamanda sistemik bir hastalık olarak da kabul edilmektedir (60).

Psoriasis, sadece deri üzerindeki belirtilerle sınırlı kalmayan, aynı zamanda bir dizi eşlik eden veya komorbid olarak bilinen hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklar arasında en yaygın olanı Psöriatik Artrit (PsA) olarak bilinir. Bunun yanı sıra,

kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, inflamatuvar barsak hastalığı, atopik dermatit gibi sistemik inflamasyonla ilişkili durumlar; maligniteler, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, üst üriner sistem enfeksiyonları, depresyon gibi psikolojik/psikiyatrik bozukluklar; osteoporoz, parkinson hastalığı, vitiligo, alopesi areata gibi otoimmün hastalıklar ve periodontitis gibi diğer durumlar da yer alır. Bu hastalıklar, genellikle orta ve şiddetli psoriasis vakalarında daha sık görülür ve artmış sistemik inflamatuvar yük, benzer immünolojik mekanizmalar ve genetik yatkınlık gibi faktörlerle ilişkilendirilir. Psoriasis ile bu hastalıklar arasındaki ilişki, tedavi planlaması ve hastanın yönetimi açısından önemlidir ve kapsamlı bir tıbbi değerlendirme gerektirir (2, 32, 61–66).

2.1.8. Psoriasis Patolojisi

Epidermiste meydana gelen değişiklikler, psoriasis gibi inflamatuvar bir deri hastalığının karakteristik özelliklerini yansıtır. Lenfosit ve nötrofil birikimi, akantoz ve spongiosis gibi epidermal değişikliklerle ilişkilendirilir. Akantoz, epidermal tabakanın kalınlaşması olarak tanımlanırken, spongiosis ise epidermis içindeki aralıklarda artmış sıvı birikimi anlamına gelir. Granüler tabakanın kaybı ve parakeratotik hücrelerin varlığı, epidermal doku üzerindeki hücresel değişiklikleri belirtir. Nötrofillerin spongiform püstül içinde toplanması, Kogoj'un spongiform püstülü olarak adlandırılırken, stratum korneumda nötrofil artıklarının parakeratoz ile çevrilmesi Munro mikroapseleri olarak bilinir. Dermiste, kapiller sayısındaki artış ve perivasküler bölgede lenfosit, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu gibi değişiklikler, inflamatuvar sürecin dermal bileşenlerini yansıtır. Bu tür detaylı histopatolojik özellikler, psoriasis tanısının doğrulanmasında ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar (37).

Püstüler psoriasis: Keratinositler arasında yoğun nötrofil birikimi ile karakterizedir. Stratum korneumda, parakeratozla çevrili nötrofil kümeleri gözlenir. Bu durum, hastalığın püstüler formunda, özellikle derideki inflamasyonun ve hücresel reaksiyonun belirgin bir göstergesidir. Nötrofil birikimi, derinin yüzeyinde püstül oluşumuna neden olabilir ve bu da hastalığın belirgin semptomlarından biridir. Bu patolojik bulgular, püstüler psoriasis tanısının doğrulanmasında ve tedavi planının belirlenmesinde önemli bir rol oynar (37).

2.1.9. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

Hastalığın şiddeti, tedavinin seçimi ve takibinde önemli bir rol oynamaktadır. Psoriasis, uzun süredir araştırılan bir hastalık olmasına rağmen, henüz hastalık şiddetini

belirleyen net bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır (22). PASİ (Psoriasis Area Severity Index) ve VYA (Vücut Yüzey Alanı), doktorlar tarafından psoriasis hastalığının şiddetini değerlendirmek için sıkça kullanılan parametrelerdendir (67). PASİ, 1978 yılından beri psoriasis hastalığının şiddetini belirlemede kullanılmaktadır. Bu yöntemde, psoriasis plaklarının eritem, pullanma ve infiltrasyon dereceleri değerlendirilir ve hastalığın vücut yüzeyindeki yaygınlığına göre derecelendirilerek bir puanlama sistemi oluşturulur (22). Ayrıca, psoriasisle ilgili yapılan araştırmalarda, psoriasisin sadece cilt tutulumu olmadığı; aynı psoriasis ile ilişkilendirilen bazı sistemik hastalıkların olduğu da gösterilmiştir (68). Psoriasis, gözle görülür alanları etkileyerek uzun süreli bir seyir gösterdiği için, hastalarda anksiyete, depresyon ve sosyal izolasyon gibi psikolojik etkilerin ortaya çıkabileceği ve yaşam kalitelerinin önemli ölçüde etkilendiği şeklinde gösterilmiştir. (69, 70). PASİ skoru ile yaşam kalitesi arasındaki korelasyonun her zaman bulunmadığı düşünülmektedir. Özellikle el, yüz, saçlı deri, genital ve tırnak tutulumu gibi faktörlerin etkili olduğu durumlarda, PASİ skorunun hafif hastalığı göstermesine rağmen yaşam kalitesinde belirgin bir bozulma olabileceği vurgulanmaktadır (71). Bu nedenle, VYA ve PASİ gibi klinik değerlendirme araçlarının yanı sıra, psoriasis hastalarının yaşam kalitesini ölçmek için özel olarak tasarlanmış ölçeklerin kullanımı artmıştır. Dermatolojik hastalıklarda yaşam kalitesini değerlendiren ölçekler arasında DYKİ (Dermatolojik Yaşam Kalitesi İndeksi) ve psoriasis spesifik yaşam kalitesi ölçeklerinden biri olan PİKİ (Psoriasis İşlev Kaybı İndeksi) bulunmaktadır (72).

Tedavi kılavuzlarında, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedavi takibinde PASİ, VYA ve DYKİ gibi ölçeklerin kullanılması önerilmektedir. Bu ölçekler, hastalık şiddetinin objektif bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır ve hastalığı hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırmayı sağlar (73).

Hafif plak psoriasis: Hastalık şiddetini belirleme ölçeklerinden VYA $\leq$ 10, PASİ $\leq$ 10 ve DYKİ $\leq$ 10 olduğunda, durum hafif plak psoriasis olarak tanımlanır. Ancak, bir hastada VYA $\leq$ 10 ve PASİ $\leq$ 10 değerlerine rağmen DYKİ $>$ 10 ise, hastanın yaşam kalitesinin önemli derecede etkilendiği düşünülerek orta-şiddetli hastalık olarak değerlendirilmelidir. VYA ve PASİ değerleri düşük olsa bile, DYKİ değerinin yüksek olması, görünür alanların tutulumu, saçlı deri tutulumu, genital alan tutulumu, avuç içi ve ayak tabanı tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı şikayeti varlığı ve dirençli plakların varlığı ile açıklanabilir. Eğer bir hastada yukarıda belirtilen belirti ve

bulgular mevcutsa, VYA ve PASİ değerleri hafif hastalığı gösterebilir bile, yaşam kalitesinin etkilendiği için hastalık orta-şiddetli olarak değerlendirilebilir (71, 74).

Orta - şiddetli plak psoriasis: Hastalık şiddetini belirleme ölçeklerinden VYA > 10 veya PASİ > 10 ve DYKİ > 10 olduğunda, durum orta-şiddetli plak psoriasis olarak değerlendirilir. Ancak, bir hastada VYA > 10 ve PASİ > 10 değerlerine sahipken DYKİ ≤ 10 ise, psoriasis'in yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemediği düşünülerek durum hafif hastalık olarak kabul edilebilir (71, 74).

2.1.10. Tedavi Seçenekleri

Psoriasis, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, ataklar ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Şu ana kadar kesin uzlaşıya varılmış bir tedavisi bulunmasa da günümüzde birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Tedavi yönteminin belirlenmesinde hastalığın süresi, klinik tipi, şiddeti, eklem ve tırnak tutulumu gibi faktörlerin yanı sıra hastanın yaş, komorbiditeler, önceki tedavilere verdiği yanıt ve tedavi beklentileri de önem arz etmektedir (75). Tedavi seçimini etkileyen faktörler Tablo 2.5'te özetlenmiştir. Psoriasis tedavisi, topikal tedaviler, fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler ve biyolojik tedaviler olmak üzere dört ana kategoride incelenir (16). Topikal tedaviler genellikle lokalize ve hafif şiddette psoriasis tedavisinde kullanılır. Sistemik tedaviler ise orta şiddetli psoriasis ek olarak hastalığın klinik olarak depresyon ve anksiyeteye neden olduğu durumlarda, lokalize hastalık olmasına rağmen topikal tedaviler ile tedavi edilemeyen olgularda, fonksiyon bozukluğuna yol açan özel bölgelerde (saçlı deri, tırnak, genital bölge, fleksural alanlar, yüz) tutulumu olan hastalarda kullanılır (76).

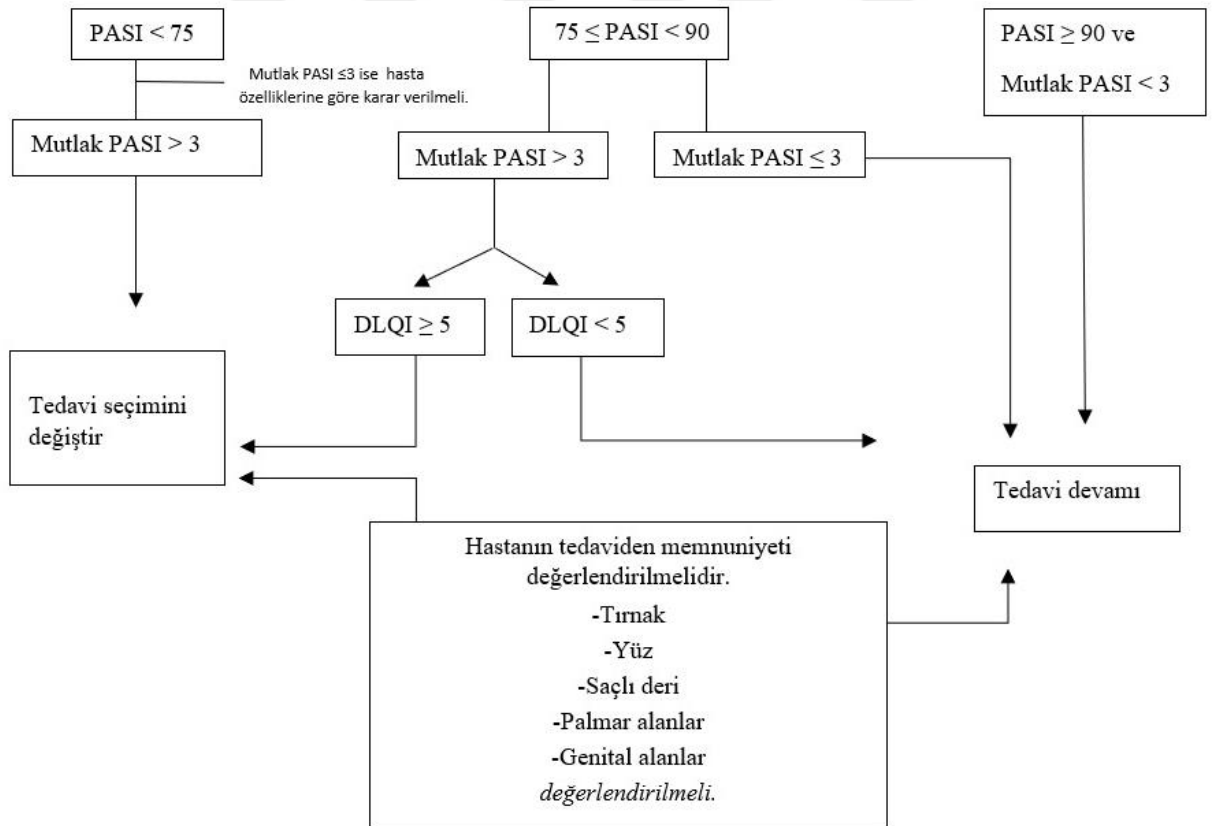
Tablo 2.1. Tedavi Seçimini Etkileyen Faktörler (75)

Psoriasis tedavi seçiminde dikkat edilmesi gereken parametreler		
Hastalığa bağlı faktörler	Hastaya bağlı faktörler	Tedaviye bağlı faktörler
Hastalık şiddeti	Yaş ve cinsiyet	Kısa ve uzun vadeli etkililik
Aktif hastalık (Yeni lezyon gelişimi)	Tedavi öyküsü	Güvenlik
Tutulan alanlar	Yaşam kalitesi üzerine etki	Dayanma gücü
Relapların sıklığı	Bağımlılık öyküsü (Sigara, alkol)	Tolerasyon
Kaşıntı ve diğer	Hasta beklentileri	Uygulanabilirlik

semptomlar		
Psoriatik artrit	Remisyon beklentisi	Yaşam tarzına etkisi
Psoriatik artrit	Yan etki riski	Maliyet

Psoriasis tedavisi genellikle indüksiyon ve idame olmak üzere iki aşamaya ayrılır. İndüksiyon aşaması, tedavinin optimum klinik cevabını elde etmek için geçen süreyi içerirken, idame aşaması, indüksiyon aşaması sonrasında elde edilen tedavi yanıtının devamını sağlamak için geçen süreyi kapsar. İndüksiyon aşaması genellikle tedavinin 12-16. haftalarını içermektedir (76).

Şu anda psoriasis tedavisinde minimal hedef, PASI 50 yanıtının elde edilmesidir. Ancak, son araştırmalara göre, $PASI \geq 90$ elde edilen durumlarda, $75 \leq PASI < 90$ olanlarda mutlak $PASI \leq 3$ varsa ve $75 \leq PASI < 90$ olanlarda mutlak $PASI > 3$ durumunda $DYKİ < 5$ elde edilirse, tedavi devam etme önerilmektedir. Eğer $PASI < 75$ ve mutlak $PASI > 3$, $75 \leq PASI < 90$ iken mutlak $PASI > 3$ ve $DLQI \geq 5$ durumunda ise tedavi revizyonu önerilmektedir. Psoriasis tedavisinde hedefler, Şekil 2.3'da özetlenmiştir (77).



Kronik plak psoriasis tedavisi algoritması. DLQI (dermatolojik yaşam kalite ölçeği) PASI (psoriasis alan şiddet indeksi) PGA (doktorun global değerlendirmesi)

Şekil 2.3 Psoriasis tedavisinde hedefler (77)

2.1.9.1. Topikal Tedaviler

Psoriatik hastaların %70-80'i genellikle sınırlı veya lokalize hastalığa sahiptir ve bu durum genellikle sadece topikal tedavi ile yönetilebilir. Bu nedenle, psoriasis tedavisinde en sık tercih edilen yöntemler topikal tedavilerdir. Kortikosteroidler, D vitamini analogları, kortikosteroid/D vitamini kombinasyonları, kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve pimekrolimus) ve tazaroten gibi ajanlar birinci basamak tedavide kullanılan seçeneklerdir. Salisilik asit ve antralin ikinci basamak tedaviler olarak düşünülmekte olup, emolientler ise destek tedavisi olarak kullanılabilmektedir (76).

Topikal tedavilerin olumsuz yönleri arasında uzun süreli tedavi gereksinimi, uygulamanın zaman alıcı ve zahmetli olması, ilaç formülasyonuna bağlı kullanım zorlukları, kısmi tedavi yanıtı, tedaviye duyulan güvensizlik ve yan etki endişesi sayılabilir (78).

2.1.9.2. Fototerapi

Fototerapi, özellikle topikal tedavilere yanıt vermeyen veya geniş yüzey tutulumu nedeniyle topikal tedavi kullanımının uygun olmadığı durumlarda tercih edilmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ultraviyole ışınları UVA (320-400 nm) ve UVB (290-320 nm) arasında yer almaktadır. Darbant UVB, psoriasis tedavisinde daha etkili olarak değerlendirilmektedir, özellikle ışının en etkin dalga boyu 311-314 nm'dir (79). Fototerapi tedavisinin kesin kontrendikasyonları arasında kseroderma pigmentozum, lupus eritematozus ve diğer fotosensitif hastalıklar bulunmaktadır (80).

2.1.9.3. Sistemik Konvansiyonel Tedaviler

2.1.9.3.1. Metotreksat

FDA, Metotreksat (MTX) onayını 1971 yılında ciddi psoriasis vulgaris tedavisi için vermiştir. Bu ilaç, sitotoksik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir folat biyosentezi inhibitörüdür (81). Metotreksat, orta şiddetli psoriasis vakalarında ilk seçenek olarak önerilmektedir (82). Aynı zamanda eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve psoriatik artrit tedavileri için de kullanılabilmektedir (83). Bu çeşitli psoriasis türlerine yönelik kullanım, ilacın geniş bir yelpazedeki semptomları hafifletme yeteneğini göstermektedir.

Metotreksat tedavisi, oral, subkutanöz veya intramusküler uygulama şekli ile gerçekleştirilebilir. Tedavi genellikle 7.5-15 mg/hafta başlangıç dozu ile başlar. Ancak,

klirik yanıt ve hastanın toleransına baēlı olarak dozaj 5-25 mg/hafta arasında deēiēebilir. İlacın yarı ömrü 2-7 saat arasında deēiēir ve etkinliēi genellikle 8-12 hafta sonra ortaya çıkar. Bu nedenle, etkinlik deēerlendirmesi genellikle 12-16. haftalarda yapılır (84).

Metotreksat, teratojenik bir ilaştır ve gebelik kategorisi X'e (fetal hasar riski yüksek) aittir. Bu nedenle, hamilelik sırasında kullanımı kesinlikle önerilmez. İlacın kesildikten sonraki 12 hafta boyunca hem kadın hem de erkeklerde gebelikten kaçınmak için kontrasepsiyon kullanımı önerilmektedir (76). Bu önlem, ilacın vücuttan tamamen atılmasını beklemek ve potansiyel olarak zararlı etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla alınır.

Metotreksatın kullanımında bazı mutlak kontraendikasyonlar vardır. Bunlar arasında şunlar bulunmaktadır: şiddetli enfeksiyon, ciddi karaciēer ve böbrek disfonksiyonu, kemik iliēi baskılanması, çocuk planı olan kadın ve erkeklerde kullanımı, gebelik, pulmoner fibrozis ve düşük akciēer kapasitesi, alkol baēımlılıēı ve aktif peptik ülser(85). Bu durumlar, ilacın kullanımının ciddi saēlık sorunlarına neden olabileceēi veya mevcut durumları daha da kötüleştirebileceēi durumları temsil etmektedir.

Metotreksat tedavisinin endikasyonları ve kesin/kesin olmayan kontraendikasyonları, Tablo 2.2.'de detaylı bir şekilde sunulmuştur (16). Bu tablo, ilacın hangi durumlarda etkili olduēunu ve hangi durumlarda kullanılmaması gerektiēini belirtir. Tedavi sürecinde, hastaların genel saēlık durumu ve özellikle gebelik planları gibi faktörler dikkate alınarak dikkatlice yönetilmelidir.

Tablo 2.2. Metotreksat endikasyon ve kontrendikasyonları (16)

Endikasyonları	Kontrendikasyonları
• Şiddetli psoriasis • Kronik plak psoriasis • Püstüler psoriasis • Eritrodermik psoriasis • Psoriatik artrit (orta-şiddetli) • Şiddetli tırnak tutulumu • Topikal tedavilere ve/veya fototerapiye dirençli psoriasis	• Ağır anemi, lökopeni ve / veya trombositopeni* • Ciddi karaciēer fonksiyon bozukluēu, hepatit (aktif ve/veya son zamanlarda), Şiddetli fibroz, siroz, aşırı alkol alımı* • Bozulmuş böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi <60 ml/min) ** • MTX seviyelerini artıran eşlik eden ilaçlar, örn. trimetoprim/ sulfametoksazol* • Önemli ölçüde azalmış pulmoner fonksiyon* • Hamilelik veya emzirme* • Tedavi ile eşzamanlı çocuk sahibi olma planı (kadın ve erkek hastalar)

*** • Ağır enfeksiyonlar veya aktif enfeksiyonlar* • Peptik ülser (aktif) veya gastrit* • Metotreksata aşırı duyarlılık* • Plevral akıntı veya asit** • Eşlik eden hepatotoksik ilaçlar • İmmün yetmezlik sendromları • Eşlik eden radyoterapi
*Mutlak kontrendikasyonlar **Tedavi dozunda önemli azalma gerektirir ***Mutajenik risk ve teratojenite riski nedeniyle, gebelik planı varsa metotreksat tedavisi kesildikten sonraki 12 hafta süreyle kontrasepsiyona devam edilmelidir.

Metotreksatın kullanımına bağlı olarak sık görülen yan etkiler arasında bulantı, kusma, yorgunluk, orta düzeyde saç dökülmesi, transaminaz artışı, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal sorunlar ve mukozal ülserasyonlar, enfeksiyonlar, karaciğer fibrozu, interstisyel pnömoni yer almaktadır. Diğer yan etkiler Tablo 2.3. 'de detaylı bir şekilde özetlenmiştir.

Metotreksata bağlı olarak gelişebilecek gastrointestinal yan etkilerin ve megaloblastik aneminin önlenmesi amacıyla haftada bir kez folik asit desteği önerilmektedir. Eğer tedavi metotreksatın oral formu ile yapılıyorsa, gastrointestinal yan etkilerin en aza indirilmesi için ilacın 24 saat içinde bölünmüş dozlar halinde üç kez alınması önerilmektedir (81).

Alkol tüketimi, kronik karaciğer hastalığı, anormal karaciğer fonksiyon testleri, hepatotoksik ajanlara maruz kalma, obezite, diyabet, folat desteğinin eksikliği, hiperlipidemi gibi faktörler hepatotoksisite riskini artırabilir. Karaciğer biyopsisi, karaciğer hasarını değerlendirmek için altın standard olarak kabul edilirken, serum prokollajen III aminoterminal peptid (PIIINP) ve transient elastografi (TE, FibroScan) gibi invaziv olmayan yöntemler, obezite olmayan hastalarda karaciğer biyopsisi yapma sıklığını azaltmıştır (86).

Metotreksat tedavisi öncesinde hepatit B, yıllık influenza ve pnömokok aşılı önerilmektedir.

Tablo 2.3. Metotreksat kullanımına bağlı görülen yan etkiler

Subjektif	Hematopoetik	Mukokutanöz
<u>En sık</u> Mide bulantısı	Lökopeni Trombositopeni	Oral erozyonlar Alopesi

Kusma Karın ağrısı Yorgunluk Baş ağrısı Nadiren Libido kaybı Hafızada zayıflama	Anemi	Gecikmiş fototoksosite Aşırı dozdan dolayı plakların hassasiyeti ve / veya nekrozu Nadiren, ürtiker, anjyooödem, vaskülit
Karaciğer	Akciğer	Fetüs gelişimi
Hepatit Siroz	İnterstisyel pnömoni (akut başlangıçlı öksürük, nefes darlığı)	Doğum kusurları: kraniyal hasar ve parmak yokluğu
Karsinogenez	Kendine Özgü Reaksiyon	
Romatoid artrit hastalarında lenfoma riski artmış PUVA ile tedavi edilen hastalarda kutanöz SCC için risk faktörü	Ciddi pnömoni Gastrointestinal kanama Pansitopeni	
Fırsatçı enfeksiyonlar	Ek / olağandışı	
Peumocystis jiroveci pnömonisi Kriptokokkoz Histoplazmozis Herpes zoster	Osteopati (ağrı, osteoporoz) Ventriküler kardiyak aritmi nöbet eşiğinde düşme	

2.1.9.3.2. Siklosiporin

Siklosporin, Tolypocladium inflatum adlı bir mantar türünden elde edilen siklik bir undekapeptittir. İlk defa 1979 yılında psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve 1993 yılında orta şiddetli psoriasis tedavisi için onay almıştır (85). Bu immünsupresif ajan, kalsinörini inhibe ederek T hücrelerinin IL-2 ve IL-4 üretimini ve transkripsiyonunu bloke eder.

Orta şiddetli psoriasis vakalarında, topikal tedavilerin etkisiz olduğu durumlarda veya diğer konvansiyonel tedavilere yanıtızlık veya intolerans durumlarında siklosporin kullanılır.

Siklosporin tedavisinin en yaygın görülen yan etkileri arasında hipertansiyon, nefrotoksisite, hipomagnezemi, hiperkalemi, hiperürisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, parestezi ve hipertrikoz bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda ve hipertansiyonu olan bireylerde, ilacın nefrotoksisite riski artar. Ayrıca, daha önce PUVA tedavisi görmüş kişilerde skuamöz hücreli karsinom riskinde bir artış gözlemlenmiştir. Tedaviye başlamadan önce hepatit B, yıllık influenza ve pnömokok aşılı yapılmaları önerilir (77).

2.1.9.3.3. Retioidler

1930'larda A vitamini eksikliğinin deride hiperkeratoza neden olduğu biliniyordu. 1960'larda, A vitamini molekülünün modifikasyonları olan birinci nesil retinoidler trans-

retinoik asit (tretinoin) ve 13-cis-retinoik asit (izotretinoin) ortaya çıktı. 1970'lerde, psoriasisde ilk kullanılan retinoid etretinatı. Asitretin, etretinatın aktif metaboliti olarak görev yapar. Aynı dozlarda, etretinat asitretinden daha etkili olmasına rağmen, uzun yarı ömrü nedeniyle uzamış teratojen etkisi, daha kısa etkili olan asitretine yerini bırakmıştır (87). Ülkemizde psoriasis tedavisinde kullanılan tek retinoid olan asitretin, 1995 yılında ruhsatlandırılmıştır (76).

Asitretin teratojeniktir gebelik kategorisi X'tir. Asitretin kullanımı olan kadınlara tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonraki üç yıl süreyle kontrasepsiyon önerilmelidir (79). Asitretin tedavisinin kontraendikasyonları ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği, gebelik, üç yıl içerisinde gebelik planı olan kadınlar, emzirme ve alkol bağımlılığıdır (16).

En sık görülen yan etkiler keilitis, kuruluk, konjunktivit ve saç kaybıdır. Asitretin tedavisi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki iki ay süreyle kadınlarda B-hcg takibi yapılmalıdır (77).

2.1.9.4. Biyolojik Tedaviler

1980 yılından önce psoriasis sadece keratinositleri etkileyen bir hastalık olarak düşünülüyordu, ancak günümüzde kalıtsal ve edinsel bağışıklığın rol oynadığı bir immün hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriasis patogeneğinde TNF-alfa, IL-2, IL-12, IL-17, IL-22 ve IL-23 gibi sitokinlerin önemli olduğu gösterilmiştir. Psoriasisde oluşan cilt bulgularının ortaya çıkmasında önemli rol oynayan sitokinlerden TNF-alfa, IL-17 ve IL-23'ü hedef alan biyolojik tedaviler geliştirilmiştir. 2000'li yıllardan itibaren orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde, konvansiyonel tedavilere ilave olarak biyolojik tedaviler de kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında adalimumab, infliximab, etanercept, ustekinumab ve sekukinumab bulunmaktadır (88). Biyolojik tedaviler, sistemik konvansiyonel ilaçlara yanıt vermeyen, kontraendike olan veya yan etkileri nedeniyle kullanılamayan durumlarda ve ciddi psoriasis vakalarında kullanılır (65). Türkiye'de kullanılan biyolojik tedaviler Tablo 2.4.'de listelenmiştir.

Tablo 2.4. Psoriasisde Biyolojik Tedavileri (77).

- **Anti-TNF ajanlar**
 - **Monoklonal antikor – adalimumab, infliximab**
 - Reseptör bloker – etanercept
- **IL-17/23 antikor**

• Ustekinumab
• IL – 17a antikör • Sekukinumab • İkssekizumab

2.1.9.4.1. Etanercept

Etanercept, çözünabilir ve membran bağlı TNF- α ile TNF- β 'ye bağlanan, IgG1'in Fc kısmı ile birleştirilmiş bir rekombinant insan TNF- α reseptör proteinidir. FDA onaylı ilk TNF-alfa ajanı olup, psoriatik artrit, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit tedavisi için 2004 yılında onay almıştır (89).

Etanercept tedavisi, evre 3-4 kalp yetmezliği, aktif tüberküloz, ciddi enfeksiyonlar, aktif malignite, gebelik, emzirme, hipersensitivite ve demiyelizan hastalıkları olan durumlarda kontrendikedir(90)

2.1.9.4.2 İnfliximab

İnfliksımab çözünabilir ve transmembran TNF-a moleküllerine bağlanıp TNF- α 'nın etkilerini nötralize eden kimerik bir monoklonal antikordur. FDA tarafından 2005 yılında psoriasis ve psoriatik artrit endikasyonları için onay almıştır (89).

İnfliksımab tedavisinin mutlak kontraendikasyonları; aktif tüberküloz, ciddi enfeksiyonlar, aktif kronik hepatit, kalp yetmezliği evre 3-4, hipersensitivite, gebelik ve emzirmedir (90).

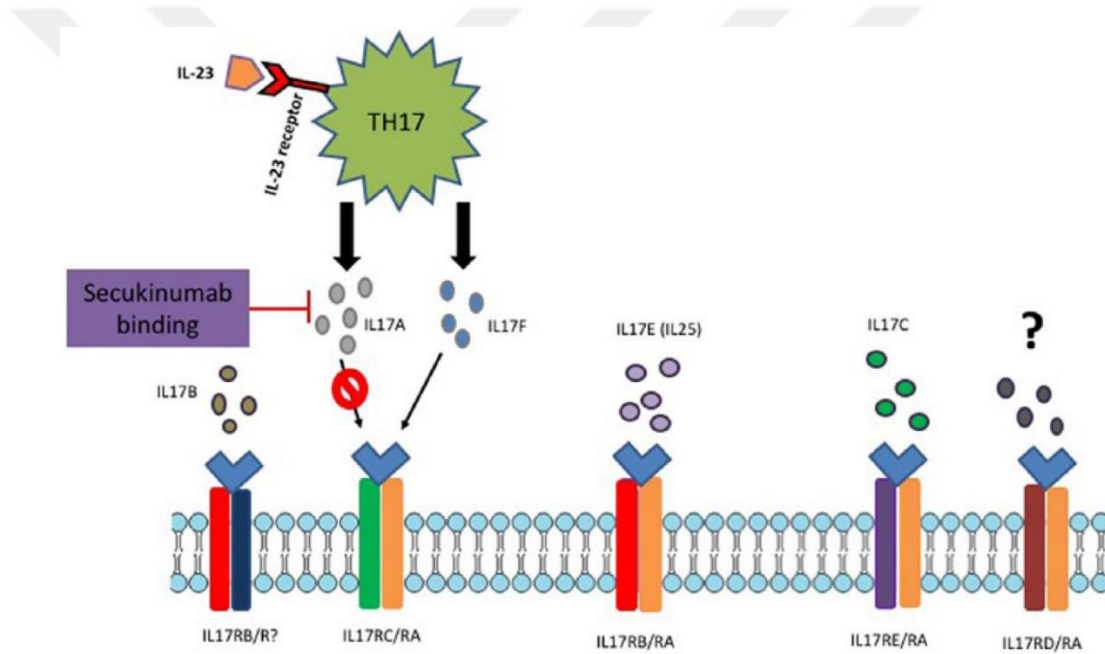
2.1.9.4.3. Adalimumab

Adalimumab, p55 ve p75 hücre-yüzey reseptörleri aracılığıyla tümör nekroz faktörü TNF- α 'ya özgü olarak etki eden bir rekombinant insan monoklonal antikordur. FDA tarafından 2007'de onaylanmıştır. Özellikle orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde tercih edilen bir seçenektir. Fototerapi ve konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin uygun olmadığı durumlar için önerilir (76).

Adalimumab tedavisinin kontrendike olduğu durumlar şunlardır: kalp yetmezliği (evre III/IV), aktif tüberküloz veya diğer ciddi enfeksiyonlar, gebelik, aktif kanser, emzirme, demiyelinizan hastalıklar ve ilaca aşırı duyarlılık. Tedavi sırasında sıkça karşılaşılan yan etkiler arasında enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar, baş ağrısı, kas/kemik ağrısı, viral, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar (tüberküloz dahil) ve döküntü bulunmaktadır (90).

2.1.9.4.4. Sekukinumab

Sekukinumab, 2015'te FDA tarafından psoriasis tedavisi için onaylanmış olup, ülkemizde 2018'den beri kullanılmaktadır. Yüksek afiniteli, immüoglobulin G1/ κ izotipinde rekombinan insan monoklonal antikorudur. IL-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eder. Bu proinflatuar sitokinin inhibisyonu, temel psoriasis hastalık yollarını engellerken immün fonksiyonun ve deri histolojisinin normalleşmesini teşvik eder. Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilere intoleransı olan hastalarda veya konvansiyonel sistemik tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisi için önerilmektedir (89).



Şekil 2.4. Sekukinumab etki mekanizması(91)

Önerilen doz şu şekildedir: İlk 4 hafta boyunca, 0.hafta, 1.hafta, 2.hafta, 3.hafta ve 4.haftada toplam 300 mg, devamında her dört haftada bir aylık idame dozu olarak 300 mg subkutan olarak uygulanmaktadır. Bu doz, her biri 150 mg olan iki ayrı enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (75).

Sekukinumab tedavisinin mutlak kontraendikasyonları arasında hipersensitivite, aktif tüberküloz ve aktif ciddi enfeksiyonlar, aktif kronik hepatit B enfeksiyonu, kalp yetmezliği (evre III/IV), gebelik, emzirme ve aktif malignite vardır. Relatif kontraendikasyonlarından bazıları ise demiyelizan hastalıklar, canlı aşı uygulamaları,

200'den fazla PUVA seansı öyküsü (özellikle siklosporin kullanımı ile), hepatobilyer hastalıklar ve hepatit C'dir. Tedavi sırasında en sık görülen yan etkiler arasında enfeksiyonlar (özellikle üst solunum yolu ve kandida enfeksiyonları), ishal, nötropeni, inflamatuvar barsak hastalığının tetiklenmesi veya mevcut hastalığın şiddetlenmesi bulunabilir. Sekukinumab tedavisinin yan etkileri Tablo 2.5.'da detaylı olarak sunulmuştur (90).

Tablo 2.5. Sekukinumab Tedavisi Yan Etkileri (90)

Sıklık	Yan Etki
Çok Sık	Nazofarenjit
Sık	Sık üst solunum yolu enfeksiyonları, rinit, farenjit, rinore, oral herpes, diare, ürtiker
Orta Sıklıkta	Nötropeni, oral ve özefagial kandidiazis gelişimi, tinea pedis, konjonktivit, yüksek transaminazlar, yüksek bilirubin
Nadir	-
Çok Nadir	-
Sıklığı Belirtilmemiş	Crohn hastalığının alevlenmesi, anafilaksi, stafilokokal cilt enfeksiyonları

2.1.9.4.5. Ustekinumab

Ustekinumab, yüksek özgüllük ve afiniteye sahip rekombinant insan IgG1κ antikorudur, IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimlerine bağlanır. FDA tarafından 2009'da psoriasis tedavisi için onaylanmıştır. Türkiye'de ise 2013'ten itibaren orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisi için kullanılmaktadır (76). Ustekinumab, fototerapi ve konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisi için önerilir (90).

Ustekinumab tedavisi, vücut ağırlığına bağlı olarak dozaj değişiklik gösterir. Kronik plak psoriasis tedavisinde, 100 kilogram altındaki bireyler için 45 mg ve 100 kilogram üzerindeki için 90 mg dozları kullanılmaktadır. İlk doz 0. haftada, ardından 4. haftada uygulanır ve sonrasında 12 haftada bir kez subkutan yolla uygulanır (89).

Ustekinumab tedavisi için kesin kontrendikasyonlar arasında aktif tüberküloz ve

ciddi enfeksiyonlar, hamilelik, emzirme, aktif malignite ve aşırı duyarlılık bulunmaktadır. Ustekinumab tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek yan etkiler Tablo 2.6.'da listelenmiştir (90).

Tablo 2.6. Ustekinumab Tedavisi Yan Etkileri (90)

Sıklık	Yan Etki
Çok Sık	-
Sık	Üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve eritem, pruritus (kaşıntı), diş enfeksiyonları, baş dönmesi, baş ağrısı, ishal, miyalji, artralji, yorgunluk, bulantı, kusma
Orta Sıklıkta	Herpes zoster, viral üst solunum yolu enfeksiyonları, selülit, püstüler psoriasis, enjeksiyon yeri reaksiyonları (ödem, kaşıntı, indurasyon, kanama, hematoma), depresyon, yüz felci, kızarıklık ve ürtiker dahil alerjik reaksiyonlar, rinit, eksfoliyatif dermatit
Nadir	Anafilaksi dahil şiddetli alerjik reaksiyonlar ve anjiyoödem, eritrodermi
Çok Nadir	-

2.1.9.5. Biyolojik Tedavi Planlanan ve Kullanan Hastalarda; Sistemik ve Lokal Yan Etkiler, Öneriler

Biyolojik tedaviler, psoriasis hastaları için etkin olabilir; ancak yan etki ve güvenilirlik açısından dikkatli takip gerektirir. Enfeksiyon riski, kontrasepsiyon ihtiyacı, kanser taraması, anti-TNF kullanımı öncesi kilo ve nadir hipoglisemi vakaları gibi konularda hastalar uyarılmalıdır (76). Yan etkiler arasında enfeksiyonlar, kardiyolojik, nörolojik etkiler ve maligniteler yer alır. Tedavi öncesinde ve sırasında öykü, fizik muayene, laboratuvar

değerlendirmesi ve gerektiğinde konsültasyon önemlidir (77).

Anti-TNF ajan kullanımı planlanan hastalarda:

1. Tedaviden önce değerlendirilmesi gereken klinik parametreler (76):

- Bilinen kronik kalp yetmezliği veya kalp yetmezlik belirtileri
- Lenfadenopati
- Aktif veya latent tüberküloz öyküsü
- Aktif veya kronik enfeksiyon varlığı
- Maligniteler
- Multipl skleroz
- Lupus eritematozus
- Yakın zamanda canlı aşı öyküsü

Bu parametreler taramalı ve gerektiğinde tetkik edilmelidir (76).

2. Tedavi sırasında takip edilmesi gereken noktalar:

- Kilo alımı
- Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
- Malignite (özellikle non-melanom deri kanserleri)
- Enfeksiyonlar

Bu faktörler tedavi sürecinde dikkatlice izlenmelidir.

Ustekinumab kullanımı planlanan hastalarda (76):

1. Tedaviden önce değerlendirilmesi gereken klinik parametreler:

- Kardiyovasküler risk faktörleri
- Lenfadenopati
- Aktif latent tüberküloz öyküsü
- Aktif veya kronik enfeksiyonlar
- Malignite
- Yakın zamanda canlı aşı öyküsü

Bu parametreler taramalı ve gerektiğinde tetkik edilmelidir.

2. Tedavi sırasında takip edilmesi gereken noktalar (76):

- Majör istenmeyen kardiyak olaylar (MACE)
- Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

- Enfeksiyonlar
- Malignite (özellikle non-melanom deri kanserleri)

Bu faktörler, tedavi sürecinde dikkatlice izlenmelidir.

Sekukinumab kullanımı planlanan hastalarda (76):

1. Tedaviden önce değerlendirilmesi gereken klinik parametreler:

- İnflamatuvar barsak hastalığı veya aile öyküsü
- Kandidiyazis
- Kardiyovasküler risk faktörleri
- Lenfadenopati
- Aktif veya latent tüberküloz
- Aktif veya kronik enfeksiyonlar
- Malignite
- Yakın zamanda canlı aşı öyküsü
- Psikolojik bozukluklar ve intihar girişimi

Bu parametreler değerlendirilmelidir.

2. Tedavi sırasında takip edilmesi gereken noktalar (76):

- Majör istenmeyen kardiyak olaylar (MACE)
- Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
- Enfeksiyonlar (kandidiyazis)
- Diyare
- Kilo alımı
- Psikolojik bozukluklar ve intihar girişimi

Bu faktörler, tedavi sürecinde dikkatlice izlenmelidir.

2.2. Periodontoloji Nedir?

İnsanlık tarihinin başlangıcından itibaren, gingival ve periodontal hastalıklar insanları etkilemiştir. Paleontolojik çalışmalar, eski medeniyetlerin, örneğin eski Mısır'ın dönemlerinde bile insanların periodontal hastalıklardan etkilendiğini göstermektedir. Tarihsel kayıtlara göre, günümüze ulaşan en eski belgelerde bile periodontal hastalıklara dair ifadeler bulunmaktadır (92).

Sümerler, Babilliler ve Asurlular gibi eski medeniyetlerde de ağız hijyeni uygulamaları geçerliydi. Bu uygulamalar, çeşitli bitkisel ilaçlarla yapılmakta olup, mekanik temizlik için çeşitli araçlar ve diş etlerine uygulanan masajlar içermekteydi (93) Diş eti hastalıkları, tarih boyunca farklı medeniyetlerde önemli bir konu olmuştur. Ebers Papirusu'nda bu hastalıklara dair öneriler bulunurken, eski Hint, Çin ve Talmud yazıtlarında da ağız hijyenine ve periodontal sağlığa özel vurgular yapılmıştır (92, 94). Romalı hekim Aulus Cornelius Celsus, oral sağlıkla ilgili hastalıkları ve tedavileri ele alan yazılar kaleme almıştır. 7. yüzyıl hekimi Paulus Aegineta, diş taşlarının bazı kazıyıcılarla temizlenmesi ve günün son öğününden sonra diş hijyenine dikkat edilmesi gerektiği konularında önerilerde bulunmuştur (92).

10. yüzyılda yaşamış olan Ebu'l Kasım El-Zehravi, diş hekimliği ve periodontolojiye önemli katkılarda bulunmuştur. Diş taşlarının oral hastalıklardaki etyolojik rolünü vurgulamış ve diş taşı temizliği için özel aletler geliştirmiştir. Ayrıca, mobilitesi olan dişlerin tedavisi için altın tel ile splintleme yöntemini ve oklüzal anomalilerin düzeltilmesi gerekliliğini öne sürmüştür (92). Türk hekim ve yazar Şerafettin Sabuncuoğlu, Ebu'l Kasım El-Zehravi'nin çalışmalarından etkilenecek 15. yüzyılda periodontoloji alanında önemli katkılarda bulunmuştur. Sabuncuoğlu, hipertrofik diş etlerinin ve lingual frenilumun cerrahi eksizyonunu koter kullanarak gerçekleştirmiştir. Bu çalışmalarını resimlerle göstererek periodontoloji alanındaki cerrahi uygulamaları belgelemiştir (Resim 2.1.) 15. yüzyılın sonları ve 16. yüzyılın başlarında yaşayan Doktor Paracelsus, "Kalkulus Doktrini" adını verdiği bir hastalık teorisi geliştirmiştir. Paracelsus, ağızda tespit ettiği diş taşlarını diş ağrıların sebebi olarak düşünmüş ve bu ağrıları böbrek taşlarının sebep olduğu ağrılarla karşılaştırmıştır. Aynı dönemde yaşamış olan Bartholomeus Eustachius ise diş hekimliği ile ilgili 30 bölümden oluşan bir kitap yazarak bu alanda bilgi ve deneyimlerini paylaşmıştır (95). Dönemindeki tıbbi yaklaşımlar ve diş hekimliği uygulamalarına dair bilgilerin, bu dönemdeki önemli hekimlerin çalışmalarına dayanarak şekillendiğini görmekteyiz. Bartholomeus Eustachius'un diş hekimliği ve periodontoloji alanındaki katkıları, diş taşlarının temizlenmesi, granülasyon dokularının küretajı gibi yöntemleri içermesiyle dikkat çekmektedir. Aynı dönemde Ambroise Paré'nin de hiperplastik diş etleri için uyguladığı gingivektomi ve diş taşlarının diş etinde hastalığa neden olabileceği konusundaki gözlemleri önemli birer tıbbi ilerlemedir. Her iki hekimin çalışmaları, o dönemde diş hekimliği uygulamalarının ve oral sağlığın anlaşılması açısından önemli bir rol oynamıştır (92).



Resim 2.1. Şerafettin Sabuncuoğlu'nun Mücerrebname kitabında dişeti dağlamayı anlatan çizim

1530 yılında yayınlanan "Dişlerin Tıbbı" isimli kitap, o dönemdeki diş hekimliği uygulamalarını yansıtan önemli bir kaynaktır. Kitapta periodontal hastalıkların sistemik ve lokal etyolojilerinden bahsedilmesi, o dönemdeki tıbbi bilgilerin diş sağlığı bağlamında nasıl ele alındığını göstermektedir. Kitap, yerel enfektif ajanlar arasında "kurtların" varlığına dair bilgiler içermekte ve diş eti hastalıklarının tedavisi için önerilen vazokonstriktif merhemler gibi uygulamaları tanıtmaktadır. Ayrıca, mobilite gösteren dişlerinden sağlam olanların ipek veya altın ipliklerle bağlanması ve iltihaplı diş etlerinin sıcak demir ile dağlanması gibi tedavi önerileri de kitapta yer almaktadır. Bu tür eserler, tıbbi pratiğin tarihini anlamak ve o dönemdeki tedavi yöntemlerini değerlendirmek açısından önemlidir (92).

İtalyan doktor Cardano'nun, 1562 yılında yaptığı yayında periodontal hastalık türleri arasında ilk ayrımı yapması önemli bir adımdır. Bu yayında, ilerlemiş yaşla beraber görülen ve diş kaybına neden olan bir hastalık türü ile genç yaşlarda görülen ve daha agresif bir seyir gösteren farklı bir hastalık türünden bahsetmiştir. Cardano'nun bu sınıflandırması, periodontoloji alanında yapılan erken çalışmalardan biridir ve yirminci yüzyılın sonlarına kadar kabul görmüştür. Bu sınıflama, periodontal hastalıkların farklı seyir ve etiyolojiye sahip olabileceği fikrini ortaya koymaktadır (92).

Hollandalı bilim adamı Anton van Leeuwenhoek, kendi ağzından alınan örnekleri inceleyerek kendi ürettiği mikroskopla oral florayı detaylı bir şekilde inceleyen ilk isim olmuştur. Leeuwenhoek'in mikroskop çalışmaları, oral spiroketleri ve basilleri içeren çizimleriyle dikkat çekmiştir. Ayrıca, invitro ortamda ve kendi ağzında plak oluşumunu önlemeye yönelik çalışmalara da katkıda bulunmuştur. Leeuwenhoek'in bu çalışmaları, mikrobiyoloji ve oral sağlık alanındaki erken araştırmalara önemli katkılarda bulunmuştur (92, 96).

1678'de Britanya'da doğan Pierre Fauchard, modern diş hekimliğinin babası olarak kabul edilmektedir. 1728 yılında yayımlanan "The Surgeon Dentist" kitabında, periodontal el aletlerini tanıtarak ve kullanımlarıyla ilgili detayları paylaşarak diş hekimliği alanına önemli katkılarda bulunmuştur. Fauchard'ın bu eseri, diş hekimliği uygulamalarında yeni tekniklerin ve araçların geliştirilmesine ilham vermiş ve diş sağlığıyla ilgili bilgilerin paylaşılmasına öncülük etmiştir (92).

Leonard Koecker, 1821 yılında yayımladığı bir yazıda, diş taşlarının ağızdan dikkatlice uzaklaştırılması ve her yemekten sonra oral hijyen uygulamalarının yapılmasının öneminden bahsetmiştir. Ayrıca, odontolojik fokal enfeksiyon düşüncesinin savunucularından biri olarak, derin çürüklü dişlerin ve ağızda kalmış köklerin çekilmesinin sistemik enfeksiyonların önüne geçebilme açısından gerekliliğine vurgu yapmıştır (92). Koecker'ın bu görüşleri, ağız sağlığının ve genel sağlığa etkilerine dair önemli bilgiler içermektedir.

Levi Spear Parmly ağız hijyeni uygulamaları alanında çalışmalar yapmış bir diş hekimidir. Ağız hijyeninin babası ve diş ipinin mucidi olarak kabul edilmektedir (92, 97).

John W. Riggs, 19. yüzyılın ortalarında periodontal hastalık ve tedavisi konusundaki ilerlemelerle bilinen bir diş hekimidir. Riggs, 1876 yılında yayınladığı makalede, periodontal tedavide konservatif yaklaşımı savunmuş ve oral hijyenin önemine vurgu yapmıştır. Ayrıca, ceplerin eliminasyonu için uygulanan rezektif cerrahiye karşı çıkmıştır.

John W. Riggs'in bu alandaki çalışmaları ve öğrencileri, periodontolojiye önemli katkılarda bulunmuş ve Riggs'in öğrencilerinden geleneksel cerrahi müdahalelere karşı olan eleştirel duruşu, daha sonraki yıllarda periodontal tedavideki gelişmeleri etkilemiştir. Riggs'in öğrencilerinden W.J. Younger ve Robert Good tarafından geliştirilen periodontal aletler, orta yüzyılın ortalarına kadar yaygın olarak kullanılmıştır. Riggs'in etkisi, periodontoloji alanındaki tedavi yöntemlerinin evriminde önemli bir rol oynamıştır (92, 96).

19. yüzyılın ikinci yarısındaki önemli gelişmeler, modern tıp ve diş hekimliği alanlarında büyük ilerlemelere yol açmıştır. Horace Wells tarafından anestezinin keşfi ve Viyanalı göz doktoru Carl Köller tarafından lokal anestezinin keşfi, periodontal cerrahi gibi müdahalelerin daha etkili ve konforlu bir şekilde gerçekleştirilmesine olanak tanımıştır. Anestezi, hastaların ağrı ve rahatsızlık duymadan çeşitli diş hekimliği işlemlerine tabi tutulabilmesini sağlamıştır. Bu, diş hekimliği uygulamalarını daha yaygın ve erişilebilir hale getirerek diş sağlığının iyileştirilmesine katkıda bulunmuştur (98). Pasteur'un bakterileri keşfi, bakteriyoloji ve immünolojinin doğmasına yol açtı. Bu, periodontoloji alanında güçlü bir temel oluşturdu. Mikroorganizmaların keşfi, periodontal hastalıkların etiyolojisine odaklanan tedavilerin gelişimine katkı sağladı. Bu sayede daha etkili tedaviler ortaya çıktı. Lister'in antisepsi ve asepsi kavramları, cerrahi tedavilerde büyük ilerlemelere neden oldu. Virchow'un inflamasyon çalışmaları, periodontal hastalığın patogenezi anlamamıza yardımcı oldu (96).

İlk oral mikrobiyolog Willoughby Miller, 1890'da yayımlanan "The Microorganisms of The Human Mouth" kitabında periodontal hastalığın özelliklerini tanımlamıştır. Predispozan faktörler ve bakterilerin rolünü açıklamış, spesifik olmayan plak hipotezinin temellerini atmıştır. Ayrıca, 1897'de diş hekimi Leon Williams, mine yüzeyine yapışan bakteri birikimine "bakteriyel plak" terimini getirmiştir (92, 94).

Wilhelm Röntgen'in 1895'te radyografiyi keşfi, periodontoloji ve diğer diş hekimliği alanlarında önemli bir gelişmeye yol açtı. Radyografinin bulunması, dişler etrafındaki kemik yıkımının derecesini ve şiddetini görme olanağı sağladı. Bu sayede periodontal hastalığın teşhisi ve tedavi konseptleri gelişmeye başladı. Aynı dönemde Rudolph Virchow ve arkadaşları, inflamasyon sırasında mikroskopik düzeyde meydana gelen değişiklikleri çalışmıştır (96). Bu histopatolojik çalışmalar sonucunda periodontal hastalığın patogenezi anlaşıldı. 1902 yılında yayınladığı makalede Znamensky, periodontal hastalığın etyolojisinde lokal ve sistemik faktörlerin etkileşimini gösterdi. Znamensky, inflamasyonlu diş etlerinde hastalık şiddeti arttıkça daha derinlerde gözlenen ve kemik rezorpsiyonuna yol açan bir hücrel infiltratın varlığını da ortaya koydu. Periodontal hastalığa sebep olan kötü oklüzyon ve brüksizmden kaynaklanan travmanın rolü ise 1901 yılında M. Karoly tarafından yayınlanan makalede ortaya konuldu. Karoly, bu makalesinde oklüzal travmanın tedavisi için oklüzal uyumlama ve ısırma plaklarını önerdi (92).

Nekrotizan ülseratif gingivitis, M.Ö. 4. Yüzyılda Yunan askerlerinin ağızda hissettiği

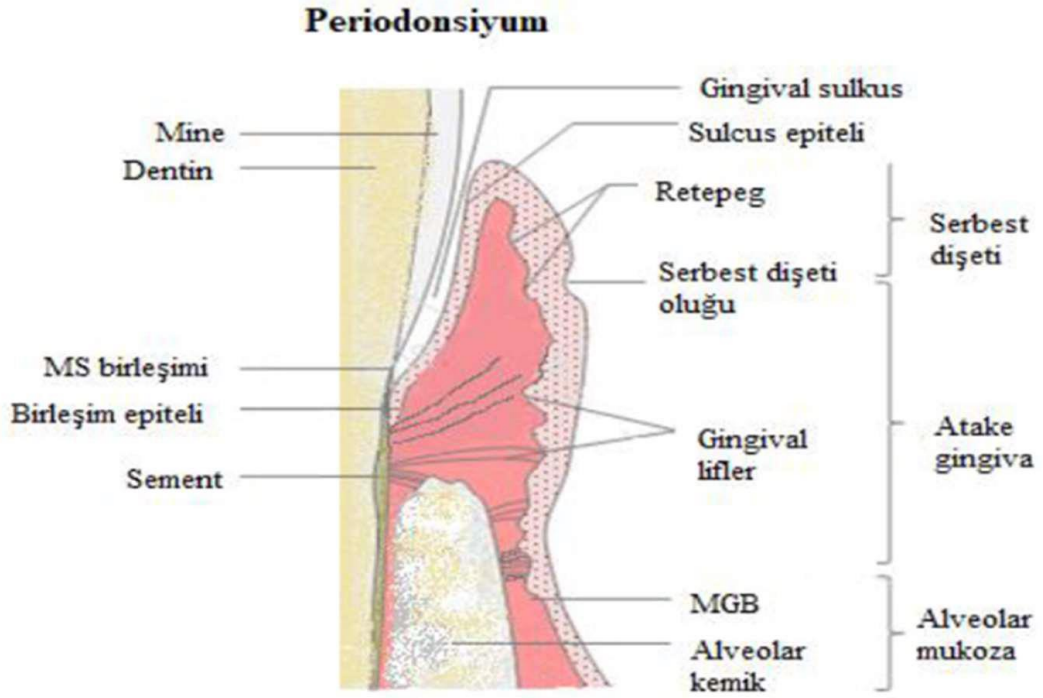
ağrı ve kötü ağız kokusu şikayetlerinden sonra Xenophon tarafından tarif edildi. 1778’de ise Hunter, bu hastalığı skorbüt ve kronik periodontitisten ayrı bir hastalık olarak tanımladı. Pasteur Enstitüsü’nde çalışan H. Jean Vincent ve H. Carl Plaut, Vincent anjini olarak bilinen hastalığın etkeni olan spirillum ve fusiform basilleri ortaya koydular. 1904’te Vincent, nekrotizan ülseratif gingivitte bu bakterilerin varlığını kanıtladı (92, 94).

20. yüzyılda modern periodontolojinin gelişimi Avrupa’da ve Amerika’da devam etti. Periodontoloji alanında histopatolojik gelişmeler bu dönemde hız kazandı. Bernhard Gottlieb, Balint Orban ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda epitelyal ataşman ve bağ dokusu ataşmanı, inflamatuvar ve dejeneratif periodontal hastalıkların histopatolojisi, sementin yapısı, travmatik oklüzyon tanımlandı. Berlin’de çalışmalar yapan Neumann, 1912’de yayınladığı kitapta periodontal flep cerrahisinin ilkelerini tanımladı. Neumann’dan sonra flep cerrahisi alanında yayınlar yapan diğer iki klinisyen ise L. Widman ve A. Ciezynski. ABD’de ise periodontal alanda çalışmalar yapan isimler O. Kirkland, A.W. Ward, A.B. Crane, H. Kaplan. Cerrahi olmayan periodontal yaklaşımın öncüleri ise ABD’li Isadore Hirschfeld ve A. Fones. Bu çalışmalar, günümüzde bile mevcut tedavinin temelini oluşturuyor (92, 96).

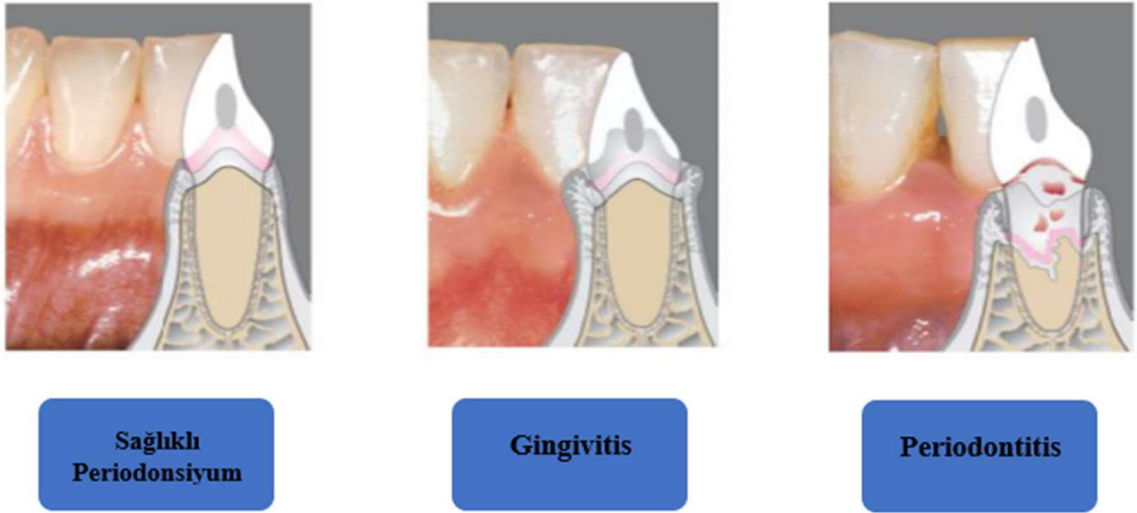
Bu bilgi ve birikimlerin ışığında periodontoloji bilimi, insanların sistemik durumlarını etkileyen periodontal hastalıkları ve bunların tedavilerini inceleyen, son dönemlerde dental implantlar, dental implantların bakımı, peri-implantitis ve peri-implant dokular ile ilgilenen, bir bilim dalı olarak evrim geçirmiştir. Yıllar içerisinde periodontoloji bilimi gelişimine devam edecektir.

2.2.1 Periodontal Dokular

Periodonsiyum, dişlerin çeşitli fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri için ihtiyacı olan desteği sağlamak amacıyla var olan dört ana bileşenin bir araya gelmesiyle oluşan bir yapıdır. Bu bileşenler; diş eti, periodontal ligament, alveolar kemik ve sementtir. Periodonsiyum, dişlerin stabilitesini sağlayarak çiğneme, konuşma ve diğer fonksiyonları mümkün kılar (5). Bu bileşenlerden her birinin doku yapısı, biyokimyasal bileşimi, konumu farklıdır ancak bu bileşenlerin tümü birlikte tek bir birim olarak işlev görmektedir (92).



Şekil 2.5. Periodonsiyumu oluşturan yapılar (92)



Şekil 2.6. Sağlıklı periodonsiyum, Gingivitis, Periodontitis (92)

Erişkinlerde, tipik olarak diş eti, alveoler kemik ve diş köklerini mine-siment birleşiminin hemen koronaline kadar sarar. Diş eti anatomik olarak serbest, yapışık ve interdental bölgelere ayrılır. (92). Diş etinin farklı bölgeleri, fonksiyonel gereksinimlere bağlı olarak histolojik yapı ve fiziksel kalınlık açısından değişiklik gösterir. Çiğneme sırasında meydana gelen travmalar veya yiyeceklerin sıcaklığına bağlı olarak diş eti kalınlıkları farklılık

gösterebilir (92, 99). Diş etinin marjinal kısmı, dişleri yaka şeklinde çevreleyen ve koronal sınırı oluşturan bölümdür. Bu bölge, yapışık diş etinden serbest diş eti oluşu ile ayrılır. Marjinal diş eti genellikle yaklaşık 1 mm genişliğindedir ve gingival sulkusun yumuşak doku duvarını oluşturur. Diş yüzeyinden periodontal sond ile ayrılabilir. Marjinal diş etinin en apikal kısmına ise "gingival zenith noktası" adı verilir. (92, 100). Gingival sulkus, serbest diş etinin diş doğru olan yüzeyinde, diş çevreleyen V şeklinde bir boşluk olarak tanımlanır. Gingival sulkusun diş bakan yüzeyi genellikle çok katmanlı keratinize olmayan yassı epitel ile kaplıdır. Bu boşluğun derinliği, periodontal sond ile ölçülen sondalama derinliği olarak adlandırılır ve klinik tanıda önemli bir parametredir. Sondalama derinliğinin 2-3 mm arasında olması genellikle sağlıklı olarak kabul edilir. Ancak daha derin değerler, genellikle patolojik bir durumun varlığına işaret eder (92).

Yapışık diş eti, marjinal diş etinin devamıdır ve altındaki kemiğe sıkıca tutunur. Genellikle koronalde gingival olukla, apikalde ise mukogingival sınır ile komşudur. Maksiller anterior bölge, en geniş olduğu bölgedir, en dar olduğu bölge ise mandibular premolar bölgesidir. Yapışık diş etinin geniş olması, hijyen uygulamaları ve cerrahi tedaviler açısından avantaj sağlayabilir (101).

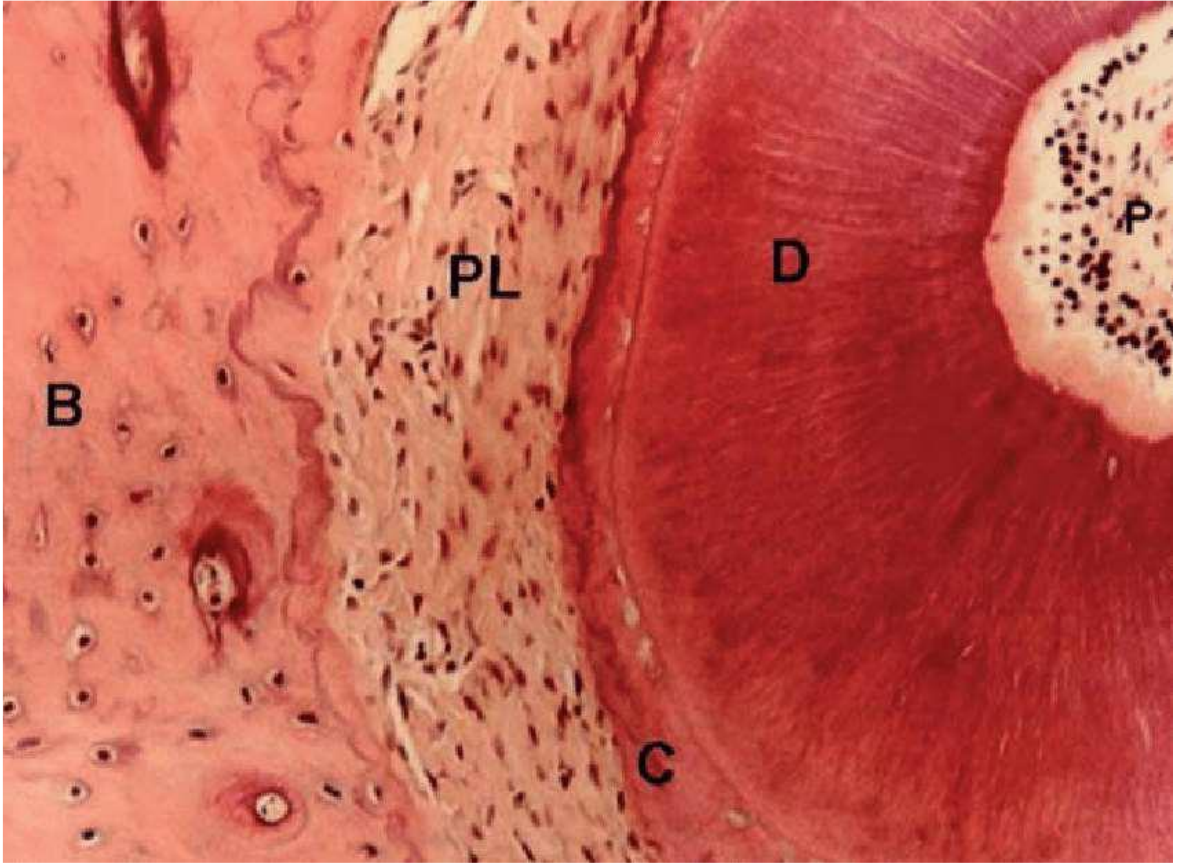
Alveolar mukoza, mukogingival birleşimle yapışık diş etinden ayrılır ve mukogingival birleşimin apikalindedir. Altındaki periosta gevşekçe bağlanır ve kan damarları bakımından zengindir. Elastik bir yapıya sahiptir, yüzeyi pürüzsüzdür ve stippling yapı izlenmez (92).

Periodontal dokuların önemli bir yapısı da alveoler kemiği olarak bilinir. Maksilla ve mandibulanın dental soketlerini oluşturur ve dişleri destekler. Dişler sürerken oluşur ve diş kaybından sonra zamanla rezorpsiyona uğrar. Anatomik olarak, maksilla ve mandibulanın alveoler kemiği arasında kesin bir sınır yoktur (92).

Alveol kemiği ile sement dokusu arasında bağlantı görevi gören periodontal ligament, kollajen liflerden, hücrelerden ve bağ dokusu ara maddesinden oluşur. Aynı zamanda damarlar, sinirler ve lenf ağları da içerir. Genişliği, diş kökünün bulunduğu bölgeye, dişin maruz kaldığı kuvvete ve bireyin yaşına göre değişir. Yaş ilerledikçe periodontal ligament genişliği azalırken, dişin maruz kaldığı kuvvetler artarsa periodontal ligament genişliğinde artış görülebilir (102).

Periodontal ligamentin işlevleri şunlardır (92):

1. Destek: Dişleri alveol kemiğine bağlar ve stabilizesini sağlar.
2. Beslenme: Damarlar aracılığıyla sement, kemik ve diğer dokuları besler.
3. Yapılandırma: Sement, kemik ve liflerin oluşumunu sağlayarak dişin sağlam kalmasını destekler.
4. Duyu: İçerdiği sinir lifleri ile dişin çevresindeki dokuların durumunu algılar.
5. Koruma: Yumuşak yapısı sayesinde dişi dış etkenlere karşı korur.
6. Onarım: Periodontal ligament hücreleri, hasar gören dokuların onarımını sağlar.



Resim 2.2. Periodontal ligament ve sementin mikroskop görüntüsü (103)

Sement dokusu, dişin köklerini dışarıdan çevreleyen ve dentin yüzeyini kaplayan sert bir doku olarak bilinir. Genellikle dentinden daha açık renkte ve daha az sertlikte olan sement, dişin korunmasına ve stabilitesine katkı sağlar. Kalınlığı genellikle 16-50 mikron arasında değişir ve yaşla birlikte artar. Anatomik olarak, sementin en kalın olduğu yer genellikle kökün apikal üçte birlik kısmıdır (104). Sement, periodontal ligamentten gelen liflerin içine gömülü olduğu yarı geçirgen bir yapıya sahiptir. Kollajen lifler, sementi periodontal ligament aracılığıyla alveol kemiğine bağlar. Sementin tamir yeteneği bulunur;

yaralandığında veya hasar gördüğünde iyileşebilir. Sement içinde damar veya sinir bulunmaz, bu nedenle avasküler bir yapıya sahiptir (105).

2.2.2. Periodontal Hastalıkların 1999 Sınıflandırması

Periodontal hastalıkların sınıflandırılması, geçmişten günümüze kadar çeşitli yaklaşımlarla ele alınmıştır. Bu hastalıkların multifaktöriyel yapısı ve bireysel farklılıklar gösteren etyopatogenik mekanizmaları, sınıflandırma sistemlerinde değişikliklere yol açmıştır. Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından 1999'da yayınlanan ve uzun süre güncelliğini koruyan sınıflandırmada, periodontal hastalıklar 8 temel gruba ayrılmıştır (106):

1. Diş eti hastalıkları
2. Kronik Periodontitis
3. Agresif Periodontitis
4. Periodonsiyum Apseleri
5. Sistemik hastalıkların göstergesi olan periodontitis
6. Nekrotizan periodontal hastalıklar
7. Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis
8. Gelişimsel ya da kazanılmış deformiteler veya durumlar (25)

2.2.3. Periodontal Hastalıklar 2017 Sınıflaması

1999'daki sınıflandırmadan bu yana, moleküler biyoloji, immünoloji ve diğer disiplinlerdeki araştırmaların artmasıyla birlikte, periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında güncellemeler yapılmıştır. Bu yeni bilgiler ışığında, Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) 2017'de yeni bir sınıflandırma sistemini benimsemiştir (107, 108).

Son araştırmalar, çevresel ve genetik faktörlerin periodontal hastalıklarda tedaviye verilen yanıtları etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle, her hastanın bireysel özelliklerine göre tedavi yaklaşımı belirlenmelidir. 2017 sınıflandırma sistemi, hastalığın evreleme ve derecelendirme sistemini geliştirerek, tedavi planlamasını ve tedaviye yanıtı izlemeyi kişiselleştirmeye olanak tanır (109–112).

Güncel 2017 sınıflandırması:

1. Periodontitis vakalarını kişiselleştirerek tanımlar.
2. Hastalığın çoklu nedenlerini ve hastalık tekrarı ile ilerlemesinin riskini göz önünde bulundurarak ağız bakımını kolaylaştırır ve prognozu iyileştirir.
3. Terminolojiyi değiştirmeden periyodik revizyonlar için yerleşik bir plan sunar.

Tablo 2.7. Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların 2017 sınıflaması (109)

PERİODONTAL VE PERİ-İMLANT HASTALIKLAR VE DURUMLARININ 2017 SINIFLANDIRMASI			
Periodontal Hastalıklar ve Durumları			
Periodontal sağlık, Gingival hastalıklar ve Durumlar	Periodontitisler		Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
Periodontal sağlık ve Gingival sağlık	Nekrozitan Periodontal Hastalıklar		Periodontal destek dokuları etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar
Dental Biyofilme bağlı Gingival Hastalıklar	Periodontitisler		Periodontal apseler ve Endedotal Periodontal Lezyonlar
			Muko-gingival Deformite ve Durumlar
Dental Biyofilme bağlı olmayan Gingival Hastalıklar	Sistemik Hastalıkların Bulgusu Periodontitis ler		Travmatik Okluzal Kuvvetler
			Diş ve Protez ile İlişkili Faktörler
Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar			
Peri-implant Sağlık	Peri-implant mukositis	Peri-implantitis	Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Kaybı

Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar şu şekilde sınıflandırılır:

- Periodontal ve Gingival Sağlık
- Gingivitis
- Dental biyofilmle ilişkili olmayan gingival hastalıklar

2.2.3.1. Periodontal ve Gingival Sağlık

Periodontal sağlık, çiğneme fonksiyonunu engellemeden, bireyin geçmişte yaşadığı periodontal hastalıklardan tamamen arınmış olduğu ve inflamatuvar periodontal hastalığın mevcut olmadığı bir durumu ifade eder. Periodontal sağlık değerlendirmesi genellikle iki şekilde yapılır:

1. Bozulmamış periodonsiyum varlığında gingival sağlık
2. Azalmış periodonsiyum varlığında gingival sağlık

- a. Periodontitisin stabil olduğu durum
- b. Periodontitise bağlı olmayan durumlar (diş eti çekilmeleri, kuron boyu uzatılması vs.)

Periodontal sağlıkta, bozulmamış ya da azalmış periodonsiyumda interproksimal alanda ataşman kaybı yoktur. Sondalanabilen cep derinliği (SCD) en fazla 3 mm'dir. Tüm ağızda sondalamada kanama g r len alanlar %10'dan azdır ve radyografik kemik kaybı bulunmamaktadır (107).

Tablo 2.8. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar (109)

Gingival Sağlık ve Gingival Hastalık/Durumların Sınıflandırılması	
Periodontal Sağlık	1) Bütünlüğü bozulmamış periodonsiyumda, Periodontal Sağlık 2) Azalmış periodonsiyumda, Periodontal Sağlık i. Stabil periodontitis hastaları ii. Periodontitisi olmayan hastalar
Dental Biyofilme bağlı Gingival Hastalıklar	1) Yalnızca Bakteri Plağı ile ilişkili Gingival Hastalıklar 2) Lokal ve Sistemik Faktörler ile İlişkili Gingival Hastalıklar 3) İlaça Bağlı Dişeti Büyümeleri
Dental Biyofilme bağlı olmayan Gingival Hastalıklar	1) Genetik ve Gelişimsel Bozukluklar 2) Spesifik Enfeksiyonlar 3) İltihabi ve İmmünolojik Durumlar 4) Reaktif Oluşumlar 5) Neoplazmalar 6) Endokrin, Beslenme ve Metabolik Hastalıklar 7) Travmatik Lezyonlar 8) Gingival Pigmentasyon

2.2.3.2. Gingivitis

Gingivit, mikrobiyal dental plakla ilişkilidir ve diş etinde renk değişikliği,  dem, şekil bozukluğu ve diş eti sondalamasında kanama gibi belirtilerle kendini g steren bir diş eti iltihabıdır. Gingivitiste inflamasyon sadece diş etini etkiler ve periodonsiyumda ataşman kaybı olmaz. Plak temizlendikten sonra, gingival dokuda meydana gelen değişiklikler tamamen geri d nd r lebilir. Periodontitis gibi daha ciddi bir durumda ise diş eti iltihabı, periodonsiyumun iltihabına yol a ar ve plak temizlendikten sonra dahi hasar geri d nd r lemez (113).

Gingivitis vakalarında, bozulmamış veya azalmış periodonsiyumda interproksimal

alanda ataşman kaybı gözlenmez. Sulcusların sondalanması sırasında çıkabilecek kanama, tüm ağızda en fazla 3 mm'lik sondalama derinliğinde ve tüm görülen alanlarda en az %10 oranında meydana gelir. Ayrıca, radyografik olarak kemik kaybı tespit edilmez (107).

2.2.3.3. Periodontitis

Periodontitis, diş destek dokularının yıkımıyla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve genellikle dental plakla ilişkilidir. Bu hastalık, klinik ataşman kaybı (KAK), radyografik olarak görülebilen alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanaması gibi belirtilerle kendini gösterir (114).

Periodontitis 2017 sınıflamasında, hastanın periodontitis olarak kabul edilmesi için belirli kriterlerin karşılanması gerekmektedir. Bu kriterlerden biri, komşu olmayan en az iki dişte interdental klinik ataşman kaybının (KAK) en az 3 mm olmasıdır. Diğer bir kriter ise en az iki dişte bukkal veya oral alanda klinik ataşman kaybının en az 3 mm olması ve sondalama cep derinliğinin (SCD) en az 3 mm olmasıdır. Ancak, periodontitis ile ilişkili olmayan durumlar, örneğin travmatik kaynaklı diş eti çekilmeleri, diş çürükleri veya diş pozisyonundan kaynaklanan kayıplar, periodontitis tanısına dahil edilmez (114).

2017 sınıflamasında Periodontal Hastalıklar üç alt grupta tanımlanmıştır.

1. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
2. Sistemik Hastalıkların Göstergesi Olan Periodontitis
3. Periodontitis

Kronik ve agresif periodontitis hastalık formları daha önce etiyolojik ve patofizyolojik açıdan ayrı tutulmaktaydı. Ancak 2017 sınıflandırmasında, bu iki hastalık formu aynı başlık altında toplanmıştır. Periodontitis için çok boyutlu bir evreleme ve derecelendirme şeması geliştirilmiştir. Evreleme (stage), hastalık kontrolünün karmaşıklığına dayalı olarak yapılmaktadır.

Periodontitis evreleri tablo 2.9'da gösterilmiştir.

Evre I Periodontitis, periodontitisin başlangıç aşaması olarak kabul edilir. Gingivitisin periodontitise dönüşümünde ilk aşamadır. Bu evrede maksimum sondalama derinliği 4 mm'dir ve kemik defektleri genellikle horizontaldir. Tedavisi, bakteriyel plak ve diş taşlarının temizlenmesini içerir ve etkin plak kontrolü ile desteklenmelidir (109).

Evre II Periodontitis, yerleşik durumdaki periodontiti temsil eder. Bu aşamada,

dental plağın uzaklaştırılması için profesyonel tedavi yöntemleri ile hastalığın ilerlemesinin durdurulması gereklidir. Hastaların tedaviye verdiği yanıt, cerrahi tedavi gerekip gerekmediğini belirlemek için dikkatlice değerlendirilmelidir (109).

Evre III Periodontitis, belirgin klinik ataşman kaybı ile karakterizedir ve etkili bir periodontal tedavi yapılmazsa diş kayıpları meydana gelebilir. Bu aşamada, kökün orta üçlüsüne kadar ilerlemiş periodontal lezyonlar bulunur. Derin kemik içi defektler, diş kayıpları, furkasyon lezyonları, lokalize alveoler kret defektleri gibi faktörler, tedavileri karmaşık hale getirebilir ve uzmanlık gerektirebilir (109).

Evre IV Periodontitis, periodontal doku desteğinin ciddi şekilde hasar gördüğü bir aşamadır. Önemli sayıda diş kaybı vardır ve bu diş kayıpları çiğneme fonksiyonunu etkileyebilir. Bu evrede, apikal üçlüye kadar uzanan derin periodontal lezyonlar mevcuttur. Çoklu diş kayıpları, dişlerin aşırı mobilitesi ve buna bağlı çiğneme disfonksiyonu gibi durumlar gözlenir. Periodontal tedavi ve takibin yapılmaması durumunda, tüm dişlerin kaybı riski bulunmaktadır. Tedavi yönetiminde çiğneme disfonksiyonunun stabilize edilmesi önemlidir (109).

Tablo 2.9. Periodontitis Evrelendirmesi (109)

PERİODONTİTİS EVRELERİ		Evre-I Hafif periodontitis	Evre-II Orta periodontitis	Evre-III Şiddetli periodontitis (ek diş kaybı potansiyeli olan)	Evre-III Şiddetli periodontitis (ek diş kaybı potansiyeli olan)
Şiddet	En fazla kayıp olan alandaki interdental CAL	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Radyografik kemik kaybı (RBL)	Koronal 1/3	Koronal 1/3	Orta veya Apikal 1/3	Orta veya Apikal 1/3
	Diş Kaybı	Periodontal Kaynaklı Kaybedilen Diş Yok		Periodontal Kaynaklı Diş Kaybı ≤ 4	Periodontal Kaynaklı Diş Kaybı ≥ 5
Kompleksite	Lokal SCD	Max. SCD ≤ 4mm Genelde horizontal kemik kaybı	Max. SCD ≤ 5mm Genelde horizontal kemik kaybı	Evre II'ye ek olarak; SCD ≥ 6mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3mm Furka tutulumu Sınıf II-III Orta kret defekti	Evre III'e ek olarak; Çiğneme disfonksiyonu Sekonder okluzal travma (mobilité ≥ 2) Şiddetli kret defekti Azalmış dikey boyut 20'den az kalan diş (10 karşıt çiftten az)
Boyut ve yayılım	Tamamlayıcı olarak evreye ekle	- Lokale (< % 30 etkilenen dişler) - Generalize - Molar/keser dağılımı			

Derecelendirme (grade), hastalığın biyolojik özellikleri, ilerleme hızı, tedaviye verilen yanıtın zayıflığı, hastalığın genel sağlığı üzerindeki etkileri gibi faktörlere dayanarak oluşturulmuş bir şemadır (109).

Tablo 2.10. Periodontitis Derecelendirmesi(109)

GRADE(DERECE)			GRADE A YAVAŞ İLERLEME	GRADE B ORTA HIZDA İLERLEME	GRADE C HIZLI İLERLEME
BİRİNCİL KRİTERLER	İLERLEMENİN DOĞRUDAN KANITLARI	VERİ ANALİZİ (RADYOGRAFİK KEMİK KAYBI VEYA KAK	5 Yılda Kayıp Yok	5 Yılda < 2mm Kayıp	5 Yılda 2≥ mm Kayıp
	İLERLEMENİN DOLAYLI KANITLARI	KAYBI YÜZDESİ/ YAŞ	< 0.25	0.25- 1	1>
		FENOTİP	Biyofilm Miktarına Göre Düşük Seviyeli Yıkım	Biyofilm Miktarına Orantılı Yıkım	Mevcut Biyofilme Göre Daha Fazla Yıkım; Hızlı ilerleme gösteren ve hastalığın erken dönemde başladığını belirten bulgular
DERECEYİ MODİFİYE EDEN FAKTÖRLER	RİSK FAKTÖRLERİ	SİGARA	Sigara İçmiyor	Günde 10'dan Az Sigara İçiyor	Günde 10'dan Fazla Sigara İçiyor
		DİABET	Normal	HbA1c < 7 Olan Diyabet Hastası	HbA1c > 7 Olan Diyabet Hastası

2.2.4. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

Oral flora, konakla dinamik bir denge içerisinde. Bu dengenin devamlılığı periodontal sağlığın idame edilebilmesinde çok önemlidir. Ağız içindeki mikrofloranın üyeleri olan mikroorganizmalardan, *Porphyromonas gingivalis* (P. Gingivalis), *Prevotella intermedia* (P. İntermedia), *Tannerella forsythia* (T. Forsythia), *Fusobacterium nucleatum* (F. Nucleatum), *Campylobacter rectus* (C. Rectus), *Eikenella corrodens* (E. Corrodens) ve *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (A. Actinomycetemcomitans) gibi anaerob fakültatif bakteriler potansiyel periodontopatojenler olarak tanımlanmışlardır (115–117).

Dental plak içerisinde bulunan mikroorganizmalar, periodontal hastalığın başlamasında temel faktör olarak kabul edilir fakat hastalığın ilerlemesinden ve şiddetinden tek başına sorumlu değildir. Periodontal hastalıkta görülen bağ doku yıkımı ve alveoler

kemik kaybından sorumlu olan esas şey konağın bu patojenlere karşı göstermiş olduğu immüno-inflamatuvar yanıttır (118).

Periodontal sağlıkta var olan konak savunma mekanizmaları ile periodontopatojen mikroorganizmalar arasındaki dinamik denge çeşitli sebeplerle bozulduğunda periodontal hastalık meydana gelmektedir. Periodontal hastalık genetik faktörler, diyabet, stres, endojen hormonlar, kullanılan ilaçlar, sigara kullanımı gibi risk faktörlerinden etkilenmektedir (119, 120)

Konağın mikrobiyal dental plağa karşı savunmasını sağlayan en önemli faktörlerden biri mikroorganizmalara ve mikroorganizma ürünlerine karşı fiziksel bir bariyer görevi gören birleşim epitelidir. Bu epitel bariyerine ilave olarak tamponlama ve yıkama etkisi olan tükürük ve spesifik antikorlar sağlayan diş eti oluğu sıvısı konak savunmasında etkili rol oynamaktadır (111, 121).

Periodontal hastalık gelişimi sırasında ortaya çıkan patolojik mekanizmalarda, fagositik hücreler, lenfoid sistem hücreleri, kompleman sistemi, pıhtılaşma yolları ve immünolojik reaksiyonlar görev alır. Mikroorganizmalar dokuya invaze olarak ya da endotoksin, kemotaktik peptid, proteaz gibi ürünleri dokuya salarak direkt doku hasarına sebep olabileceği gibi konak cevabını da uyarak indirekt doku hasarı oluşturmaktadır (122–124).

Periodontal inflamasyonda gingival doku ve diş eti oluğu sıvısındaki (DOS) hücre infiltratı ağırlıklı olarak nötrofiller, B lenfositler ve plazma hücrelerinden meydana gelmektedir. Konak yanıtında ilk olarak nötrofiller görev oynamaktadır. Nötrofiller, damar duvarından çıktıktan sonra kemoatraktan yoğunluğunu takip ederek bağ doku içerisinde ilerleyip diş eti oluğunda toplanarak diş eti dokusu ile bakteriyel dental plak arasında bir bariyer meydana getirmektedir. Nötrofiller konak savunmasının ilk bariyerini oluşturduğu için lokal yanıtın en önemli elemanı olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyon devam eder ve nötrofiller etkisiz kalırsa, fagositoz özelliği olan monositler devreye girer ve konak savunmasının ikinci hattı ortaya çıkar (125).

Akut iltihabi cevabın ardından T ve B lenfositler inflamatuvar hücre infiltratının içinde artış göstermektedir. T lenfositler, CD4+ (T helper hücreleri) ile CD8+ hücrelerini (Sitotoksik T hücreleri), B lenfositler ise plazma hücrelerini oluşturmaktadır (111).

Sitokinler, inflamasyonu başlatan ve ileri aşamalardaki immün yanıtın şiddetini ve

süresini belirleyen proteinlerdir. Sitokinler, doku hücreleri (fibroblastlar, epitel hücreleri), fagositik hücreler (nötrofiller, makrofajlar) ve lenfositler tarafından salınırlar. Konak tarafından periodontal patojenlere karşı oluşturulan inflamatuvar yanıtın şiddeti, antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinler arasındaki denge ile belirlenmektedir. Periodontal hastalığa bağlı olarak meydana gelen inflamatuvar yanıtta yoğun olarak bulunan nötrofiller, T ve B lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlere örnek olarak Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α), İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-7, IL-11, IL-17, Prostaglandin E2 (PGE2) verilebilir. Antiinflamatuvar sitokinler olarak IL-4, IL-10, IL-13, IL-16, İnterferon- α/β (IFN- α/β), Transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β), İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) sayılabilir (126).

Bakterilerde virülans faktörü olarak “ pathogen associated molecular pattern “ (PAMP) adı verilen yapılar mevcuttur (127–129). PAMP’lar gram (-) bakterilerde lipoporisakkarit (LPS), gram (+) bakterilerde ise peptidoglikan ve lipoik asitlerden oluşmaktadır. Doğal bağışıklıkta görev alan hücrelerin yüzeyinde, patern tanıyan reseptörler [pattern recognition receptors (PRR)] bulunmaktadır. Bu PRR’ler mikroorganizmalarda bulunan PAMP’ları tanıyıp patojen mikroorganizmalara karşı yanıt verilmesini sağlar. Toll benzeri reseptörler [Toll-like reseptör (TLR)] doğal bağışık yanıtta rol oynayan en önemli PRR’lerdir. Mikrobiyal enfeksiyonlarda TLR’ler immün sistemin anahtar molekülü olarak kabul edilmektedir (129–131). Antijen sunan hücrelerden nötrofiller, makrofajlar, lenfositler ve dendritik hücrelerin üzerinde TLR’ler mevcuttur. Gram (-) bakterilerin LPS’leri TLR-4, gram (+) bakterilerin lipoprotein, peptidoglikan gibi molekülleri TLR-2 tarafından tanınmaktadır (129).

Makrofajlar, dokular sağlıklı olduğunda çok az sayıda bulunur. Mikrobiyal uyaran varlığında antijene özgü olmayan mekanizmalarla aktive olmaktadır. Makrofajların, periodontal hastalık gelişiminde önemli bir rolü vardır ve bunu konak cevabını akut inflamatuvar seviyeden kronik bir patolojiye çevirirerek yaparlar ((132). Makrofajlar, LPS ile karşılaştığında aktifleşerek yüzey reseptörleri ve sitokinler salgırlar. Makrofajların salgıladığı sitokinler immün yanıtı başlatıp patojeni hedef alarak inflamatuvar yanıtı şiddetlendirmektedir (133).

Sonuç olarak yıkıcı periodontal hastalıkların oluşabilmesi için periodontal patojenlerin ortamda bulunması şarttır; fakat hastalığın gelişebilmesi için bu

mikroorganizmalara veya mikroorganizmaların salgılarına karşı konağın immüno-inflamatuar yanıtı oluşturmaları gerekir (92).

2.2.5.Periodontitisin Sistemik Hastalıklar ile İlişkisi

Günümüzde, periodontitisin sadece dişlerin sağlığı üzerinde değil, aynı zamanda sistemik sağlık üzerinde de önemli etkilere sahip bir hastalık olduğu bilinmektedir. Periodontitis, diş etlerinin iltihabı ve dişleri destekleyen dokularda hasara yol açan bir enfeksiyon hastalığıdır. Ancak, bu hastalık sadece ağız boşluğuyla sınırlı kalmaz, aynı zamanda vücudun diğer bölgelerinde de sistemik etkilere neden olabilir (134).

Periodontal hastalığın neden olduğu inflamasyon, vücutta sistemik bir immün yanıtı neden olabilir. Özellikle periodontal bakterilerin veya virülans faktörlerinin kan dolaşımına yayılması, sistemik inflamasyonun oluşmasına katkıda bulunabilir(134).

Bununla birlikte, periodontitisin sistemik sağlık üzerindeki etkileri yalnızca inflamasyonla sınırlı değildir. Çeşitli sistemik hastalıklarla, özellikle romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, lupus eritematosus ve diyabet gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıkların bazılarıyla periodontitis sıklıkla birlikte görülür ve Th17 hücreleri ile IL-23/IL-17 yolağının bu hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (12).

Ayrıca, periodontitisin sistemik düşük dereceli kronik inflamasyonu, akut ve kronik kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları ve hamilelik gibi çeşitli hastalıklar ve durumlar üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, periodontitisin yalnızca ağız sağlığı için değil, aynı zamanda genel sağlık için de ciddi bir tehdit oluşturabileceği ve bu bilgilerden yola çıkarak önemli bir sağlık sorunu olduğu kabul edilmektedir (135).

2.2.6. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Faz I periodontal tedavi veya nedene yönelik terapi, periodontal tedavinin kronolojik sırasının ilk adımıdır. Faz I terapisinin amacı, diş eti ve periodontal hastalıklara katkıda bulunan mikrobiyal etiyoloji ve faktörleri mümkün olduğunca değiştirmek veya ortadan kaldırmaktır. Bu sayede hastalığın ilerlemesini durdurmak, dişleri sağlık ve konfor durumuna geri getirmektir.(92) Faz I periodontal tedavi, başlangıç tedavisi, cerrahi olmayan periodontal tedavi ve nedene yönelik tedavi dahil olmak üzere diş eti ve periodontal

enfeksiyonları tedavi etmek için gerçekleştirilen prosedürleri ifade eden bir dizi isimle anılmaktadır. Tüm terimler, tedavinin ve devam eden bakımın belirlendiği, dokunun yeniden değerlendirmesine kadar olan aşamaları kapsar (92).

Faz I tedavi, kanıta dayalı Amerikan Periodontoloji Derneği uygulama yönergeleri tarafından, kapsamlı günlük plak veya biyofilm kontrol rejiminin başlatılması, gerekli olduğunda periodontal-sistemik ilişkilerin yönetimi ve suprajingival ve subgingival bakteriyel plak veya biyofilm ile diştaşlarının dikkatlice temizlenmesi olarak tanımlanmaktadır. İhtiyaç duyulan diğer sorunlar arasında, gerektiğinde kemoterapötik ajanların kullanımı ve lokal faktörler örneğin, kusurlu restorasyonların ortadan kaldırılması ve çürük lezyonlarının tedavisi bulunmaktadır (92). Bu prosedürler, mevcut hastalığın şiddeti ne olursa olsun, periodontal tedavinin zorunlu bir parçasıdır.

Birçok durumda, yalnızca Faz I tedavi, periodontal sağlığı geri kazanmak için yeterli olup veya cerrahi tedavini hazırlık aşamasını oluşturur. Resim 2.3. ve 2.4. kronik periodontitisli iki hastada Faz I tedavi sonuçlarını göstermektedir. Nedene yönelik Faz I periodontal tedavi, patojenik biyofilm, toksinler ve diş taşlarının uzaklaştırılmasını ve biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyinin yeniden kurulmasını amaçlayan bir yaklaşım olarak ifade edilmiştir (92).



Resim 2.3. Faz I tedavi sonuçları, şiddetli kronik periodontit. (A) Derin sondalama derinliklerine, kemik kaybına, şiddetli şişliğe ve diş eti dokularının kızarıklığına sahip 45 yaşındaki bir hasta. (B) Faz I tedavisinin tamamlanmasından 3 hafta sonra elde edilen sonuçlar. Diş eti dokusunun normal bir kontura döndüğü, kızarıklığın ve şişliğin belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmektedir (92).



Resim 2.4. Faz I periodontal tedavi sonuçları, orta şiddetli kronik periodontitis. (A) Orta düzeyde ataşman kaybına ve 4 ila 6 mm arasında değişen sondlama derinliğine sahip 52 yaşındaki bir hasta. Gingivanın fibrotik olduğu için pembe görüldüğüne dikkat edilmelidir. Periodontal ceplerde iltihap mevcuttur, ancak fibrotik periodontal dokular tarafından gizlenmektedir. Sondlama sırasında kanama meydana gelir. (B) Daha belirgin iltihap ve yoğun diştaşı birikimleri olan hastanın lingual görünümü. (C) ve (D) Faz I periodontal tedaviden 18 ay sonra aynı bölgelerde gingival sağlıkta önemli bir iyileşme gözlemlenmektedir. Hasta, düzenli bakım ziyaretleri için 4 aylık aralıklarla geri dönmüştür (92).

Faz I tedavi, periodontal tedavinin kritik bir aşamasıdır. Klinik araştırmalardan elde edilen veriler, cerrahi periodontal tedavinin uzun vadeli başarısının, Faz I tedavisi ile elde edilen plak veya biyofilm kontrol sonuçlarının sürdürülmesine bağlı olduğunu göstermektedir. Aslında, yeterli plak veya biyofilm kontrolü olmayan hastalar, hangi cerrahi prosedürlerin uygulandığına bakılmaksızın ataşman kaybetmeye devam edeceklerdir (92). Ayrıca, Faz I tedavi, diş hekimine doku tepkisini değerlendirme ve oral hijyen motivasyonunu güçlendirme fırsatı sunar, bu da tedavinin genel başarısı için hayati öneme sahiptir (92).

Gingivitiste ana etiyolojik ajanın mikrobiyal plak veya biyofilm olduğu bilgisine bağlı olarak, her hasta için Faz I tedavinin spesifik hedefi, etkili plak veya biyofilm temizliğinin evde gerçekleştirilmesidir. Bu evde bakım prosedürleri karmaşık ve zaman alıcı olabilir ve genellikle uzun süredir devam eden alışkanlıkların değiştirilmesini gerektirebilir. Diş

yüzeylerinin diş taşı birikimlerinden ve diğer düzensizliklerden arındırılmış olması, iyi ağız hijyenini sağlamanın daha kolay hale getirir. Katkıda bulunan tüm lokal faktörlerin yönetimi, Faz I tedavide gereklidir. İşte Faz I periodontal tedaviyi oluşturan elemanların bir listesi (92):

1. Hasta eğitimi ve ağız hijyeni talimatları
2. Supragingival diş taşı tamamen çıkarılması
3. Uygun oturmamış restorasyonların ve diğer protezlerin düzeltilmesi veya değiştirilmesi
4. Çürük lezyonların onarılması veya geçici olarak düzeltilmesi
5. Ortodontik diş hareketi
6. Yiyecek sıkışma alanlarının tedavisi
7. Okluzal travmanın tedavisi
8. Umut kesilmiş dişlerin çekilmesi
9. Gerekirse antimikrobiyal ajanların kullanımı, bunlar arasında gerekli plak veya biyofilm örnekleme ve duyarlılık testi yapılması

2.2.6.1. Tedavi Seansları

Mevcut belirli periodontal durumun dikkatli analizi ve tanısının ardından, klinisyen tedavi planı geliştirmelidir. Bu plan, periodontal etkilenimi tedavi etmek için gerekli tüm prosedürleri içermeli ve Faz I periodontal tedaviyi tamamlamak için gereken randevu sayısının bir tahminini içermelidir. Çoğu durumda, hastalar genellikle diş yüzeylerinin tamamen debridmanı için birkaç tedavi seansına ihtiyaç duyar. Faz I periodontal tedavi planı belirlenirken aşağıdaki tüm koşullar dikkate alınmalıdır (92):

- Genel sağlık durumu ve tedaviye tolerans
- Mevcut diş sayısı
- Subgingival diştaşı miktarı
- Sondlama derinlikleri
- Ataşman kaybı
- Furkasyon Tutulumu
- Dişlerin hizalanması
- Restorasyon kenarları
- Gelişimsel anomaliler
- Dişlere erişimde fiziksel engeller (ağız açıklığında sınırlılık, öğürme refleksi)

vb.)

- Hasta kooperasyonu ve tedaviye yanıt (anestezi veya analjezi kullanımını gerektiren durumlar)

2.2.6.2. Plak veya Biyofilm Kontrolü

Plak veya biyofilm kontrolü, başarılı bir periodontal tedavinin temel bileşenlerinden biridir ve eğitimler ilk tedavi randevusunda başlamalıdır. Oral hijyen eğitimine geçmeden önce, hastanın tedaviye aktif olarak katılma nedenini anlaması gerekmektedir. Hastaya hastalığın etiolojisinin açıklanması gerekmektedir. Hastanın periodontal hastalığın doğasını ve etiolojisini anladığı zaman, uygulaması gereken hijyeni öğretmek daha kolay olacaktır. Hastaya plak veya biyofilmi çıkarmak için doğru teknik öğretilmelidir; bu, fırçanın klinik kronların diş eti kenarıyla buluştuğu yerdeki dişetinin üçte birine odaklanmayı içerir. Bu teknik bazen hedefe odaklı ağız hijyeni olarak adlandırılır ve Bass tekniği ile eşanlamlıdır. Diş ipi ve arayüz fırçalarıyla diş aralarının temizlenmesi için eğitimler verilmelidir. Faz I periodontal tedavi için çoklu randevu yaklaşımının birçok klinisyen tarafından tercih edilmesi, hastanın ağız hijyen becerilerini değerlendirmek, pekiştirmek ve iyileştirmek için bir dizi randevu kullanma olanağı sağlar.(92)

2.2.6.3. Supra gingival ve Subgingival Plak, Biyofilm ve Diş Taşı Temizliği

Diş taşı temizliği, bir veya daha fazla randevu sırasında kretuarlar, küretler, ultrasonik aletler veya bunların kombinasyonları kullanılarak gerçekleştirilir. Kanıtlar, kronik periodontitiste tedavi sonuçlarının tüm aletler için benzer olduğunu göstermektedir. Bu aletler el aletleri veya ultrasonik kazıyıcılar gibi diğer mekanik aletler olabilir (92). Çoğu klinisyen, el aletleri (kretuarlar, küretler) ve ultrasonik cihazların kombinasyonunu savunmaktadır. Diş taşı, plak veya biyofilm temizliğinin yanı sıra, cep ortamına maruz kalan sement de uzaklaştırılmalıdır. Bir zamanlar tüm sementin çıkarılmasının, pürüzsüz, cam gibi sert bir yüzeye ulaşmak için gerekli olduğu düşünülmüştür. Mantık, sementin mikrobiyal biyofilmdeki endotoksin penetrasyonundan nekrotik hale geldiği ve iyileşmeyi engellediği yönündeydi. Ancak, mevcut çalışmalar, endotoksinlerin düşünüldüğü kadar derinlemesine semente nüfuz etmediğini ve sementin tamamen çıkarılmasının her zaman gerekli olmayabileceğini göstermiştir, ancak plak veya biyofilm ve diş taşı çıkarılması kesinlikle gereklidir. Klinik bir durumda, sementin tamamının mı yoksa bir kısmının mı çıkarıldığını bilmek zordur (92).

Bazı klinik uzmanlar ayrıca lazer tedavisini periodontal tedavi için gerektiğini savunmaktadır (136). Bazı incelemeler, sonuçları doğrulamak için daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu öne sürmektedir. Ayrıca, periodontal cebi kaplayan yumuşak dokunun sistematik olarak çıkarılması olan gingival küretajın, tedavi sonuçlarına olumlu bir etkisinin olduğu gösterilememiştir. Detaylı plak veya biyofilm temizliği ve yumuşak dokuyu koruyarak mükemmel bir kök yüzeyi kazıma işlemi ödemli, iltihaplı diş eti dokusunun bu dokuyu çıkarmadan daha sağlıklı bir duruma dönüştürülmesiyle sonuçlanır. Bu nedenle, Faz I periodontal tedavide yumuşak doku küretajı artık önerilmemektedir (92).

Fotodinamik terapi, kök yüzeyi kazıma ve kök düzeltmeyle birlikte kullanılan bir katkı olarak sunulmuştur. Bu tedavi, belirli dalga boylarında lazerleri "fotosensitize edici ile tedavi edilen mikroorganizmaları hedeflemek" için kullanır. Çalışmalar, bu müdahalenin, tedavi sonuçlarını iyileştirmek için kök yüzeyi kazıma ve kök düzeltmenin bir alternatifi olarak görülmeyeceği göstermiştir. Bu tedavinin etkinliğini belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir (92).

Diş taşı temizliği ve debridman için ilginç bir yaklaşım da tam ağız dezenfeksiyonudur. Bu teknikte, tedavi sonrasında dezenfektanlar kullanılır ve tedavi edilmemiş bölgelerden tedavi edilmiş bölgelere yeniden enfeksiyonu önleme amacı güdülmektedir.(92)Bu tedavi yaklaşımı, bazı klinik uzmanlar tarafından Faz I periodontal tedavi sırasında kullanılmaktadır, ancak sonuçların herhangi bir diğer Faz I periodontal tedaviye üstünlüğü olduğunu gösterilememiştir (92).

Cerrahi olmayan Faz I tedaviyi planlamak ve uygulamak için çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Nasıl devam edileceğine dair kararlar, hastanın hastalığının miktarına ve tedaviye olan toleransına dayanarak hastayla ve diş hekimi arasında tartışılmalı ve anlaşmaya varılmalıdır. Aşamalı tedavi, hastanın ağız hijyen durumunu değerlendirmenin ve pekiştirmenin avantajına sahiptir, ancak bir veya iki randevu yaklaşımı, hastanın katılımı gereken diş hekimi ziyaretlerinin sayısını azaltmada daha etkili olabilir.(92)

2.2.6.4. Kusurlu Restorasyonların ve Kronların Yeniden Şekillendirilmesi

Restoratif kusurların düzeltilmesi, plak veya biyofilmin tutunduğu alanları içerebilir. Bu kusurlu restorasyonlardaki pürüzlü yüzeyleri düzleştirme, hatalı restorasyonlardan taşkınlıkları çıkarma veya başarısız restorasyonların tamamen değiştirilmesi gibi yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Bu adımlar, iltihabi süreci devam ettiren risk faktörlerini

ortadan kaldırmak için önemlidir. Bu prosedürler, diğer Faz I tedavi prosedürleriyle eş zamanlı olarak tamamlanabilir (92).

2.2.6.5. Çürük Lezyonlarının Yönetimi

Çürük Lezyonların çıkarılması ve geçici veya kalıcı restorasyonların yerleştirilmesi, çürüme sürecinin enfeksiyon yapısından dolayı Faz I tedavide gösterilmektedir. Maksimum periodontal doku iyileşmesi, bu lezyonlardaki bakteri rezervuarının azaltılarak mikrobiyal plak oluşturmamaya bir duruma getirilmesi ile sağlanır (92).

2.2.6.6. Doku Yeniden Değerlendirmesi

Scaling, kök düzeltme ve diğer Faz I periodontal tedavi prosedürlerinden sonra, periodontal dokuların iyileşmesi için yaklaşık olarak 4 haftaya ihtiyaç vardır. Bu süre, bağ dokuların iyileşmesine izin verir ve doğru sondlama derinlikleri ölçülebilir. Hastalar aynı zamanda gingival doku iltihabı azaltmak ve tedavinin başarısını sağlamak için oral hijyen becerilerini geliştirme fırsatına sahip olacaklardır. Yeniden değerlendirme randevusunda, periodontal dokulara sondlama uygulanır ve ilgili tüm anatomik koşullar dikkatlice değerlendirilir, böylece gerekirse periodontal cerrahi dahil olmak üzere ileri tedavi belirlenir. Periodontal cerrahi prosedürlerden ek bir iyileşme, Faz I terapisinin gingival dokuları üzerinde açık iltihap bulunmayan bir durum yaratması ve hastanın etkili günlük plak veya biyofilm kontrol prosedürlerini benimsemesi durumunda beklenir (92).

2.3. Psoriasis ve Periodontal Hastalık İlişkisi

Psoriasis ve periodontitis arasındaki ilişki bazı çalışmalar ve meta-analizler ile tanımlanmıştır. Psoriasisli hastalarda, sağlıklı popülasyona kıyasla daha yüksek gingivitis ve periodontitis prevalansı bildirmiştir (137). Bu risk özellikle şiddetli psoriasis ve PsA'lı hastalarda daha yüksekti (138–140). 5 milyondan fazla kişiyi içeren bir kohort çalışmasında, periodontitis riskinin psoriasis şiddeti arttıkça yükseleceği ve periodontitis şiddetinin psoriasis şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(10). Bir metaanaliz çalışmasında da periodontitis hastalarında, sağlıklı popülasyona oranla psoriasis görülme sıklığı arttığı görüldü (32). Bir başka çalışmada psoriasisli hastaların sağlıklı bireylere oranla, daha fazla gingival inflamasyon; artmış sondalamada kanama skoru, cep derinliği, alveolar kemik kaybı, ataşman kaybı ve daha fazla diş eksikliği gibi artmış periodontal muayene skorlarına sahip olduğunu ortaya koydu. Ayrıca, psoriasisli hastaların sağlıklı popülasyona kıyasla

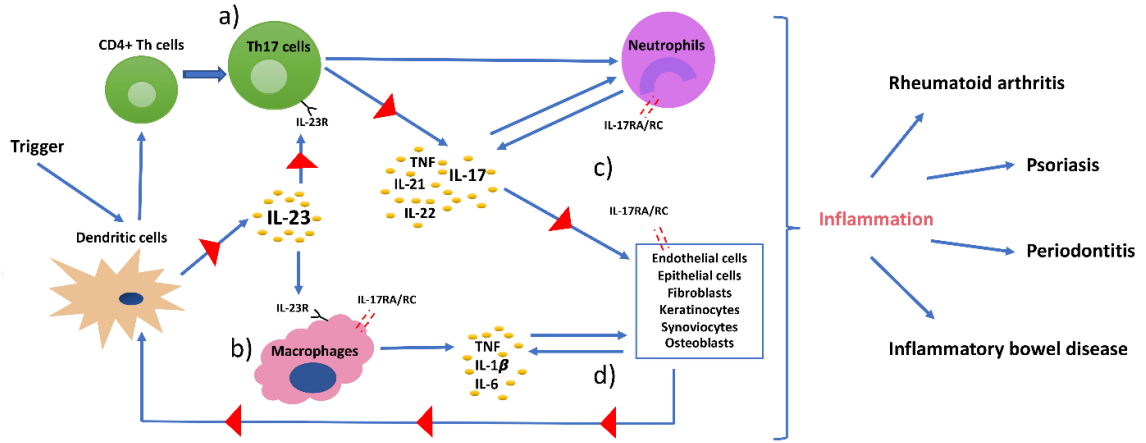
daha kötü ağız hijyenine sahip olduğu da rapor edilmiştir (141). Periodontitis, psoriazisin bir komorbiditesi olarak kabul edilir. Her iki hastalık da epitelyal yüzeylerde abartılı bir immün yanıt ve konak inflamasyon mekanizmasının disregülasyonu ile karakterizedir (142).

Psoriasis hastalarında kötü periodontal sağlıkla ilişkilendirilen üç ana faktör vardır. İlk olarak, psoriasis, enfeksiyonlara duyarlı bir hastalık olduğundan, periodontitisi tetikleyen *P. gingivalis* gibi patojenik bakterilerin psoriasisi de alevlendirebileceği düşünülmektedir (143, 144). İkincisi, konak savunma disregülasyonu ve benzer patofizyolojik süreçlerdir. Psoriazis ve periodontitis arasındaki patofizyolojik benzerlik, nötrofil yoğunluklu aktiveleştirilmiş doğuştan gelen bir immün hücre kompartmanını ve Th17 ile IL23/17'nin baskın olduğu bir sitokin ortamını içerir. IL-17, proinflamatuvar ve pro-osteoklastik özelliklere sahiptir ve inflamasyonda kısır bir döngü oluşturabilir (12, 135, 142, 145–147). Psoriatik deride, psoriasis hastalarının serumlarında sağlıklı kontrollere kıyasla artmış IL-17A, IL-22 ve IL-23 düzeyleri bulunmaktadır (148–150). Aynı şekilde, kronik periodontitisli hastalarda da IL-17, IL-22 ve IL-23 ekspresyonu değerlendirilmiş ve bu sitokinler, hastalığın patogenezi, şiddeti ve alveolar kemik rezorpsiyonu ile ilişkilendirilmiştir (151–153). Sonuç olarak, psoriazisin neden olduğu immün aktivasyon, bireyin periodontal doku yıkımına daha yatkın hale gelmesine katkıda bulunabilir. Benzer şekilde, periodontal lezyonlardan kaynaklanan oral patojenler ve inflamatuvar sitokinler, sistemik inflamasyonu indükleyerek psoriazisin patogeneze katkıda bulunabilir (154).

Birlikte rol oynayan 3. faktör ise ortak risk faktörleri ve komorbiditelerdir. Psoriasis ve periodontitis, sigara, stres, alkol kullanımı ve obezite gibi ortak risk faktörlerini paylaşır (155). Sigara her iki hastalık için en önemli risk faktörlerinden biri olup, sigara içen psoriasis hastalarının, sigara içmeyen psoriasis hastalarına kıyasla periodontal hastalık geliştirme riskinin yaklaşık altı kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (156, 157). Ek olarak, DM, KOAH, KVVH, obezite dahil olmak üzere birçok hastalık hem psoriasis hem periodontitis ile etkileşime girebilir ve komorbiditeler genellikle şiddetli hastalıkta daha sık görülme eğilimindedir. Bu nedenle psoriasis hastalarında risk faktörlerinin ve komorbiditelerin varlığı psoriasis seyrini etkilediği gibi periodontal doku yıkımını da hızlandırabilir. Yine IL-1, IL-6 ve TNF- α gen polimorfizmleri hem psoriasis hem de periodontitis için risk faktörleri olarak belirtilmektedir (138, 155, 158). Periodontal hastalığın tedavisinin psoriazis hastaları için daha iyi sonuçlara katkıda bulunup bulunmadığı henüz netleştirilememiş olsa da, bir çalışmada periodontitis tedavisinin psoriazis tanısı alma olasılığını azaltabileceğini ancak

riskin tamamen ortadan kaldıramayacağını raporlamışlardır (159).

Çift yönlü nedensel ilişki henüz kanıtlanamasa da özellikle her iki hastalığı da olumsuz etkileyen ortak risk faktörlerinin varlığında periodontitis riski belirgin arttığından, psoriasisli bireylerde düzenli periodontal tarama ve gerektiğinde tedavi planlanması önemlidir.



Şekil 2.7. Psoriasis ve periodontitisin ortak patofizyolojik modeli (12)

2.4. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Psoriasis Şiddeti ve Prognozu Üzerine Olası Etkileri

Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile psoriasis şiddeti ve prognozu arasındaki olası etkiler konusunda spesifik bir literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bu alanda birleşik bir veri veya doğrudan bir ilişkiyi değerlendiren geniş kapsamlı bir araştırma yoktur. Ancak, genel olarak inflammatuar hastalıklar arasındaki ilişkiler karmaşık olabilir ve bir hastalığın iltihabi yanıtının diğerini etkileyebileceği düşünülmektedir.

Periodontal hastalıklar ve psoriasis, iltihabi süreçlerle ilişkilendirilebilen hastalıklardır. Bazı araştırmalar, periodontal hastalıkların, sistemik inflamasyona ve kronik inflammatuar hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (134, 135).

Bir çalışmada ileri evre periodontal hastalığın diyabet şiddetini etkilediğini ve tedavisini zorlaştırdığını bildirmiştir (160). Başka bir çalışmada pemfigus vulgaris hastalarının periodontal muayene skorlarının sağlıklı kontrol grubundakilerden daha yüksek olduğunu gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, hastalığın şiddeti ile periodontal muayene skorları arasındaki ilişki belirlenmemektedir (161). Akman ve ark. yaptığı bir çalışmada ise Behçet hastalarının periodontal muayene skorlarının sağlıklı kontrol grubundakilerden daha

yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Hastalığın şiddeti ile periodontal hastalık arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirilmektedir (162).

Psoriasis, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır ve genellikle ciltte kızarıklık, pullanma ve kaşıntıya neden olur. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan araştırmalar, psoriasis'in sadece ciltle sınırlı kalmayıp, sistemik inflamasyona ve immünolojik yanıtı da neden olduğunu göstermektedir. Bu nedenle psoriazisin sadece dermatolojik bir hastalık değil, sistemik etkileri de olan klinik bir tablo olduğu düşünülmektedir (60).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi, diş eti iltihabını azaltmak, diş eti sağlığını restore etmek ve diş eti ceplerinin elemine etmek gibi prosedürleri içermektedir. Bu tedavilerin amacı, ağız içindeki inflamasyonu azaltmak ve periodontal sağlığı iyileştirmektir. Ancak, bu tedavilerin psoriasis şiddeti veya prognozu üzerinde doğrudan bir etkisi olup olmadığı konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda, psoriasis ve periodontal hastalık, kronik inflamatuvar durumlar olması nedeniyle inflamatuvar yükü etkilediği gösterilmektedir. Periodontal tedavi gören bireylerin, sistemik inflamatuvar yükünün de etkilenebileceği düşünülebilmektir. Yukarıdaki bilgiler ışığında, psoriasis hastalarında periodontal tedavinin psoriazisin şiddetini ve prognozunu olumlu yönde etkileyebileceği varsayılmaktadır (163).

Bu konuda daha fazla bilgi edinmek ve kesin sonuçlara ulaşmak için, periodontal tedavi ve psoriasis arasındaki potansiyel ilişkiyi değerlendiren daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, bu tür bir etkileşim üzerine odaklanan klinik çalışmaların sonuçları da aydınlatıcı olabilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Ocak 2022 – Ağustos 2023 tarihleri arasında dişeti tedavisi görmek için başvuran hastalar arasında yürütülmüştür. Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğinde periodontal hastalık tedavisi görmüş, Karadeniz Teknik Üniversitesi Dermatoloji Kliniğinde psoriasis tanısı konulmuş ve tedavi gören hastaların kliniğimizde tedavi öncesi rutin olarak kaydedilen klinik periodontal verileri taranılarak retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamızda toplam 45 hasta değerlendirilmiştir. Dahil edilen 45 hastanın 24'ü kadın 21'i erkektir ve yaş ortalaması 47.48'dir.

Bu çalışma için, Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurularak 2023/21 protokol numaralı (Ek-1) kurul onayı alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Veri Taraması

Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş, cinsiyet, sistemik durum, kullanılan ilaç, sigara kullanım bilgileri ile bu hastalara uygulanan periodontal tedaviler ve tedavi öncesi ve sonrası klinik periodontal verileri [Sondalamada cep derinliği (SCD), Klinik ataşman düzeyi (KAD), Gingival indeks (GI), sondalamada kanama indeksi (SKI) ve plak indeksi (PI)] kaydedilmiş verilerden taranmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Katılımcıların KTÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalında psoriasis tanısı koyulmuş ve tedavisi uygulanan hastalar olması
- Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olması
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi uygulanmamış olması
- 18-80 yaş arası hastalar
- Laktasyon veya gebelik döneminde olmaması

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Katılımcıların KTÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim dalında psoriasis tanısı koyulmuş ve tedavisi almamış hastalar olması
- Dişeti tedavileri KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji kliniğinde yapılmamış

olması

- Klinik periodontal parametrelerin periodontal muayene formlarına kayıtlı olmadığı hastalar
- Sistemik hastalıkları gereği periodontal tedavi öncesi antibiyotik profilaksisi alması gereken hastalar
- Sigara içen hastalar

3.2. Hastalara Ait Verilerin Kaydedilmesi

Hastaların sistemik hastalıkları, periodontal tedavi geçmişleri ve demografik verileri üniversitemiz veri tabanı (Turcasoft) ve periodontal muayene formlarından alınmıştır.

Hastaya ait veriler

- Yaş
- Cinsiyet
 - Kadın
 - Erkek
- Sistemik Durumu
 - Diyabet
 - Hipertansiyon
 - Hipotroid
 - Romatoid artrit
 - Kardiovasküler hastalıklar
 - Otoimmün hastalıklar (pemfigus vulgaris, liken planus, psoriasis vulgaris vb.)
 - Hepatit B ve C gibi karaciğer hastalıkları

Dermatolojik durumuna ait veriler

- İlaç Kullanım Şekli
 - Sistemik
 - Topikal
- Kullandığı ilaçlar
 - Metotreksat
 - Sekukinumab
 - Ustekinumab

- Diğer

Klinik Periodontal durumuna ait veriler

- Periodontal tedavi geçmiş
 - Daha Önce tedavi olmuş
 - Daha önce tedavi olmamış
- Klinik Periodontal Parametreler
 - Sondalama cep derinliği
 - Plak indeksi
 - Gingival indeks
 - Kanama indeksi
 - Klinik ataşman kaybı

Periodontal Muayene Formlarında klinik periodontal parametrelerin zaman göre ölçümleri

- T0: Hastalar periodontal muayeneye geldiğinde tedaviye başlamadan oluşturulan klinik muayene formlarının taranması
- T1: Hastalar faz 1 periodontal tedavileri sonrasında kontrol randevusu için geldiğinde oluşturulan periodontal muayene formlarının taranması

3.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışmada periodontal tedavilerini KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda görmüş olan ve dermatolojik rahatsızlıklarının takip ve tedavileri KTÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Bilim Dalı'nda yürütülen psoriasisli bireylerin klinik muayene formları taranmıştır. Çalışmaya 45 birey dahil edilmiştir. Tüm hastaların, muayene için geldiğinde rutin olarak doldurulan klinik muayene formları taranmıştır. Daha sonra cerrahi olmayan periodontal tedavileri sonrasında 6. haftada kontrol randevusu için başvuran hastalarda kaydedilen periodontal muayene formları taranmıştır. Çalışmada psoriasis hastaları kullandıkları ilaçlara göre üç gruba ayrılmıştır, bunlar şu şekildedir:

- Grup A: Metotreksat kullanan psoriasis hastaları (15 Hasta)
- Grup B: Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları (15 Hasta)
- Grup C: Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları (15 Hasta)

3.4. Hastaların Klinik Periodontal Durumlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin periodontal durumlarını belirlemek amacıyla kaydedilen, aşağıdaki periodontal durum ve indeksler değerlendirilmiştir.

- Sondalama Cep Derinliği (SCD)
- Plak İndeksi (PI)
- Gingival İndeks (GI)
- Sondalamada Kanama İndeksi (SKI)
- Klinik ataşman düzeyi (KAD)

Ölçümler, William's Periodontal Sondu (William's Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlileri tarafından doldurulan klinik muayene formları taranılarak elde edilmiştir.

Bireylerin periodontal verilerini elde etmeye yönelik olarak kullanılan form EK 1'de belirtilmiştir.

3.4.1. Sondalamada Cep Derinliği

Sondalama cep derinliği (SCD) ölçümleri, mevcut olan her dişin mesio-bukkal, midbukkal, disto-bukkal, mesio-lingual/palatinal, mid-lingual/palatinal ve disto-lingual/palatinal yüzeyleri olmak üzere 6 bölgesinden yapıldı.

Ölçüm yapılırken sonda herhangi bir kuvvet uygulamadan yalnızca sondun kendi ağırlığınca (25 gr) ve dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde uygulanmasına dikkat edildi. SCD belirlenirken, diş eti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe ölçüldü ve değerler milimetre (mm) cinsinden belirtildi.

Bireye ait SCD değeri, her dişin 6 bölgesinden ölçülen cep derinliklerinin milimetre (mm) cinsinden ortalamasının alınmasıyla elde edilmiştir.

3.4.2. Plak İndeksinin Belirlenmesi

Dişlerin çevresinde görülen plak birikiminin ölçümleri, Silness ve Loe'nin tanımladığı plak indeksi (PI) kullanılarak kaydedildi (55). PI değerlemesi şu şekilde yapıldı:

- 0: Dental plak yok

- 1: Serbest diş eti kenarında ya da dişin komşu bölgesinde bulunan film şeklinde dental plak varlığı
- 2: Diş eti kenarında, komşu diş yüzeyinde ve diş eti cebi içerisinde gözle görülebilen dental plak varlığı
- 3: Diş eti kenarında komşu diş yüzeyinde ve diş eti cebi içerisinde oldukça fazla dental plak varlığı

Bireylere ait PI ölçümleri, mevcut her dişin disto-bukkal, mid-bukkal, mezio-bukkal, distolingual/ palatinal, mid-lingual/palatinal, mezio-lingual/palatinal, olmak üzere 6 bölgesinden yapıldı. Her bir bireye ait PI değeri, her dişin 6 bölgesinden kaydedilen plak değerlerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

3.4.3. Gingival İndeksin Belirlenmesi (GI)

Diş etindeki inflamasyon varlığını ve şiddetini belirlemek amacıyla Loe ve Silness'in Gingival İndeksi (GI) kullanıldı (55). Bu indeks, diş eti sağlığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir ölçümdür ve aşağıdaki kategorilere dayanmaktadır:

- 0: İnflamasyon belirtileri gözlenmeyen, normal sağlıklı diş eti.
- 1: Hafif derecede inflamasyon; diş etinde hafif ödem ve renginde değişiklikler görülür, sondalamada kanama yoktur.
- 2: Orta derecede inflamasyon; marjinal diş eti boyunca kızarıklık ve ödem gözlenir, sondalamada kanama vardır.
- 3: Şiddetli inflamasyon; ileri derecede kızarıklık, ülserasyon ve ödem bulgularıyla birlikte diş etinde spontan kanama eğilimi bulunur.

Bireyin GI ölçümleri, her diş için mezial, mid-bukkal, distal ve mid-lingual/palatinal yüzeyler olmak üzere 4 bölgeden yapıldı. Her bir bireye ait GI değeri, her dişin 4 bölgesinden ölçülen gingival indeks değerlerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Bu şekilde, bireyin genel diş eti sağlığına ilişkin bir değer elde edilmiştir.

3.4.4. Sondalamada Kanama İndeksi (SKI)

Diş eti kanaması, Ainamo ve Bay tarafından geliştirilen Sondlamada Kanama İndeksi (SKI) kullanılarak değerlendirildi (164). Bu indeks, sondlamanın ardından kanamanın şiddetini değerlendirmek için kullanılır. Sondlamada Kanama İndeksi (SKI) şu şekilde sınıflandırılır:

- Pozitif (+): Sondalamada kanama var,
- Negatif (-): Sondalamada kanama yok olarak kaydedildi.

SKI ölçümü, "Sondalamada Kanama İndeksi" anlamına gelir ve periodontal hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. William's periodontal sond, diş eti oluşu içerisindeki kanama varlığını belirlemek için kullanıldı. Bu işlem sırasında sond, sadece kendi ağırlığıyla ve hafif bir basınçla diş eti oluşu boyunca gezdirildi. Ardından, her bir bölgede kanama olup olmadığı 10 saniye içinde gözlemlendi ve kaydedildi. Kanama varsa (+), yoksa (-) olarak belirtildi.

Bireye ait SKI, mevcut her dişin mezial, bukkal/labial, distal ve palatal, olmak üzere 4 bölgesinde kanama görülen alanların yüzdesi hesaplanarak yapıldı.

3.4.5. Klinik Ataşman Düzeyi (KAD)

Klinik Ataşman Düzeyi (KAD) ölçümleri, mevcut her dişin mesio-bukkal, mesiolingual/ palatinal, mid-bukkal, disto-bukkal, mid-lingual/palatinal ve disto-lingual/palatinal olmak üzere 6 bölgesinden yapıldı. KAD, sabit bir nokta olan mine sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafenin ölçülmesiyle hesaplandı. Her bir bireye ait KAD değeri, her dişin 6 bölgesinden ölçülen klinik ataşman düzeyi miktarlarının ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

3.5. İstatistiksel Analizler

3.5.1. Örneklem boyutunun tespiti

Örneklem boyutunun hesaplanmasında Yarkac FU (163) araştırması baz alınarak alfa hata=0.05 beta hata=0.20, etki boyutu 0.8 alınarak her bir grup için 15'er toplamda 45 hastanın yeterli olacağı sonucuna varılmıştır.

3.5.2. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde SPSS for Windows 17.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerler olarak verilmiştir. Sürekli değişkenler için verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis, Mann Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi, grup içi tedavi öncesi ve sonrası değişimlerin analizi için

Wilcoxon testleri kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gerekli durumlarda kritik p değeri yeniden hesaplandı.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Bu çalışmada 18-65 yaş aralığında 45 tane hastanın verisi taranılmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması 47,48 olarak hesaplanmıştır. Bunların 15'i Metotreksat kullanan psoriasis hastalarının verileri, 15'i Sekukinumab kullanan psoriasis hastalarının verileri, 15'i Ustekinumab kullanan psoriasis hastalarının verileridir. Yaş ortalaması Metotreksat kullanan psoriasis hastaları için 46.26, Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları için 47.73, Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları için ise 48.46 olarak hesaplanmıştır.

4.1.1. Hastaların Yaşları Gruplar Arası Karşılaştırılması

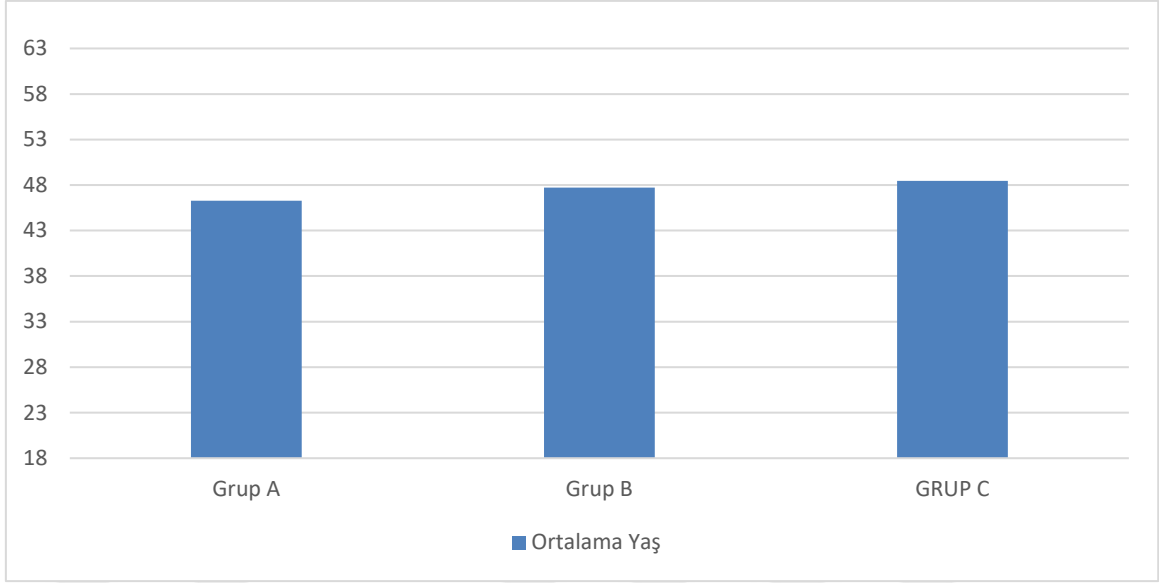
Çalışmamıza taranılan hastaların yaşları 23-63 yaş aralığındadır. Bu tablo 4.1'de ve şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Hastaların gruplara göre yaş dağılımlarında istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 4.1. Hasta Yaş Ortalamalarının Gruplara Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

Gruplar	N	ORTALAMA YAŞ	p
Grup A	15	46.26	0.017
Grup B	15	47.73	
Grup C	15	48.46	

N: Hasta sayısı, Grup A; Metotreksat Kullanan Psoriasis Hastaları, Grup B; Sekukinumab Kullanan Psoriasis Hastaları, Grup C; Ustekinumab Kullanan Psoriasis Hastaları



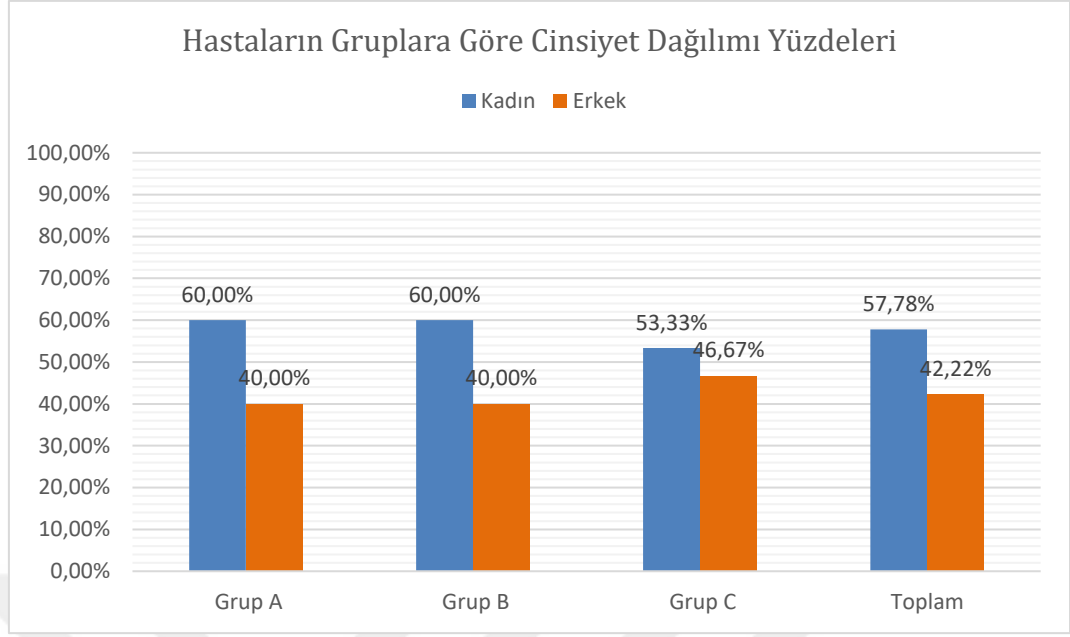
Şekil 4.1 Hasta Yaş Ortalamalarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

4.1.2. Hasta Cinsiyetlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Bu çalışmaya dahil edilen 45 hastadan Metotreksat kullanan psoriasis hastalarının % 60'ı Kadın %40'ı Erkek, Sekukinumab kullanan psoriasis hastalarının %60'ı Kadın %40' Erkek ve Ustekinumab kullanan psoriasis hastalarının % 53.33'ü Kadın %46.67'si Erkek olduğu tespit edilmiştir. Toplam 45 periodontal tedavileri yapılmış psoriasis hastasının %57.78'i kadın %42.22'ü erkektir. İstatistiksel olarak yapılan güç analizi sonrasında 45 hastalık veriye göre bölme oranı kadınlar ve erkekler arasında başarılı bulunmuştur. Gruplar arasında kadın- erkek dağılımının Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların cinsiyetleri dağılımı

CİNSİYET	KADIN	ERKEK	YÜZDE	t	p
Grup A	9	6	% 60 K % 40 E	0,374	0,715
Grup B	9	6	% 60 K % 40 E	-0,474	0,643
Grup C	8	7	% 53,33 K % 46,67 E	-0,262	0,798



Şekil 4.2. Hastaların çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılım yüzdeleri

4.2. Klinik Bulgular

4.2.1. Klinik Periodontal Parametrelerin Grup İçi Dağılımları, Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

Hastaların kayıtlı muayene formlarında kayıt altına alınmış olan klinik periodontal parametrelerden; sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman düzeyi (KAD), gingival indeks (GI), sondalamada kanama indeksi (SKI), plak indeksi (PI) olarak kaydedilmiştir.

Periodontal tedavi görmüş psoriasis hastaları, psoriasis tedavisi nedeniyle kullandıkları ilaçlara göre gruplara ayrılmıştır. Hasta grupları ve gruplarda taranılan hasta sayılarının dağılımı tablo 4.3'te verilmiştir tabloda verilmiştir.

Tablo 4.3. Periodontal tedavi görmüş psoriasis hastalarının, psoriasis tedavisi nedeniyle kullandıkları ilaçlara göre durumları

Hasta Grupları	Hasta Sayıları
Grup A	15
Grup B	15
Grup C	15

4.2.1.1. Klinik Periodontal Parametrelerin Tedavi Öncesi Tedavi Sonrasına Göre Grup İçi Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

4.2.1.1.1. Klinik Periodontal Parametrelerin Tedavi Sonrasının Tedavi Öncesine Göre Metotreksat Kullanan Psoriasis Hastaları Grubunda Karşılaştırılması

Periodontal parametrelerin Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubundaki grup içi karşılaştırmaları Tablo 4.4. ve Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.

Metotreksat kullanan psoriasis hastalarının tüm klinik periodontal parametreleri (SCD, KAD, GI, SKI, PI) tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Periodontal klinik parametrelerin Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırması

Klinik Parametreler	Ölçüm Zamanı	N	Ortalama± Ss	Medyan	Min	Maks	z	p
SCD	Tedavi Öncesi	15	2,82±0,36	2,79	2,43	3,86	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	2,46±0,14	2,48	2,23	2,70		
KAD	Tedavi Öncesi	15	0,14±0,15	0,11	0,00	0,45	-2,934	0,003*
	Tedavi Sonrası	15	0,29±0,25	0,26	0,00	0,68		
GI	Tedavi Öncesi	15	1,84±0,10	1,87	1,64	2,00	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	1,66±0,11	1,67	1,43	1,86		
SKI	Tedavi Öncesi	15	0,85±0,09	0,88	0,65	1,00	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	0,66±0,09	0,65	0,50	0,64		
PI	Tedavi Öncesi	15	1,78±0,08	1,80	1,59	1,93	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	1,55±0,07	1,55	1,42	1,66		

N, Hasta sayısı; Ss, Standart sapma; SCD, Sondalama cep derinliği; KAD, Klinik ataşman düzeyi; GI, Gingival indeks; SKI, Sondalamada kanama indeksi; PI, Plak indeksi

**; Periodontal tedavi öncesi tedavi sonrasına göre fark vardır ($p<0.05$)*



Şekil 4.3. Periodontal klinik parametrelerin Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırılması

SCD, Sondalama cep derinliği; KAD, Klinik ataşman düzeyi; GI, Gingival indeks; SKI, Sondalamada kanama indeksi; PI, Plak indeksi;

Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubundaki hastaların tüm klinik periodontal parametrelerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığı gözlenmiştir ($p < 0.05$)

4.2.1.1.2. Klinik Periodontal Parametrelerin Tedavi Sonrasının Tedavi Öncesine Göre Sekukinumab Kullanan Psoriasis Hastaları Grubunda Karşılaştırılması

Periodontal parametrelerin Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubundaki grup içi karşılaştırmaları Tablo 4.5. ve Şekil 4.4.'te gösterilmiştir.

Sekukinumab kullanan psoriasis hastalarının tüm klinik periodontal parametreleri (SCD, KAD, GI, SKI, PI) tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmıştır. ($p < 0.001$) (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Periodontal klinik parametrelerin Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırması

Klinik Parametreler	Ölçüm Zamanı	N	Ortalama±Ss	Medyan	Min	Maks	z	p
SCD	Tedavi Öncesi	15	2,70±0,29	2,65	2,21	3,39	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	2,38±0,28	2,42	1,69	2,88		
KAD	Tedavi Öncesi	15	0,14±0,15	0,08	0,00	0,49	-3,180	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	0,30±0,20	0,32	0,00	0,60		
GI	Tedavi Öncesi	15	1,83±0,07	1,85	1,67	1,94	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	1,54±0,06	1,53	1,44	1,68		
SKI	Tedavi Öncesi	15	0,84±0,07	0,86	0,71	0,94	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	0,56±0,06	0,56	0,43	0,69		
PI	Tedavi Öncesi	15	1,78±0,13	1,78	1,43	1,98	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	1,55±0,10	1,56	1,28	1,69		

N, Hasta sayısı; Ss, Standart sapma; SCD, Sondalama cep derinliği; KAD, Klinik ataşman düzeyi; GI, Gingival indeks; SKI, Sondalamada kanama indeksi; PI, Plak indeksi

**; Periodontal tedavi öncesi tedavi sonrasına göre fark vardır ($p<0.05$)*



Şekil 4.4. Periodontal klinik parametrelerin Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırılması

SCD, Sondalama cep derinliği; KAD, Klinik ataşman düzeyi; GI, Gingival indeks; SKI, Sondalamada kanama indeksi; PI, Plak indeksi;

Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubundaki hastaların tüm klinik periodontal parametrelerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığı gözlenmiştir ($p < 0.05$)

4.2.1.1.3. Klinik Periodontal Parametrelerin Tedavi Sonrasının Tedavi Öncesine Göre Ustekinumab Kullanan Psoriasis Hastaları Grubunda Karşılaştırılması

Periodontal parametrelerin Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubundaki grup içi karşılaştırmaları Tablo 4.6. ve Şekil 4.5.'de gösterilmiştir.

Ustekinumab kullanan psoriasis hastalarının tüm klinik periodontal parametreleri (SCD, KAD, GI, SKI, PI) tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmıştır. ($p < 0.001$) (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. Periodontal klinik parametrelerin Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırması

Klinik Parametreler	Ölçüm Zamanı	N	Ortalama±Ss	Medyan	Min	Maks	z	p
SCD	Tedavi Öncesi	15	2,61±0,24	2,63	2,08	2,95	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	2,27±0,21	2,23	1,93	2,59		
KAD	Tedavi Öncesi	15	0,18±0,20	0,10	0,00	0,73	-3,296	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	0,32±0,25	0,35	0,00	0,92		
GI	Tedavi Öncesi	15	1,81±0,11	1,81	1,63	2,00	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	1,50±0,08	1,48	1,40	1,70		
SKI	Tedavi Öncesi	15	0,83±0,09	0,84	0,70	1,00	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	0,51±0,08	0,51	0,38	0,70		
PI	Tedavi Öncesi	15	1,78±0,09	1,78	1,58	1,94	-3,408	0,001*
	Tedavi Sonrası	15	1,55±0,12	1,57	1,24	1,73		

N, Hasta sayısı; Ss, Standart sapma; SCD, Sondalama cep derinliği; KAD, Klinik ataşman düzeyi; GI, Gingival indeks; SKI, Sondalamada kanama indeksi; PI, Plak indeksi

**; Periodontal tedavi öncesi tedavi sonrasına göre fark vardır ($p<0.05$)*



Şekil 4.5. Periodontal klinik parametrelerin Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda grup içi karşılaştırılması

SCD, Sondalama cep derinliği; KAD, Klinik ataşman düzeyi; GI, Gingival indeks; SKI, Sondalamada kanama indeksi; PI, Plak indeksi;

Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubundaki hastaların tüm klinik periodontal parametrelerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığı gözlenmiştir ($p < 0.05$)

4.2.1.2. Klinik Periodontal Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

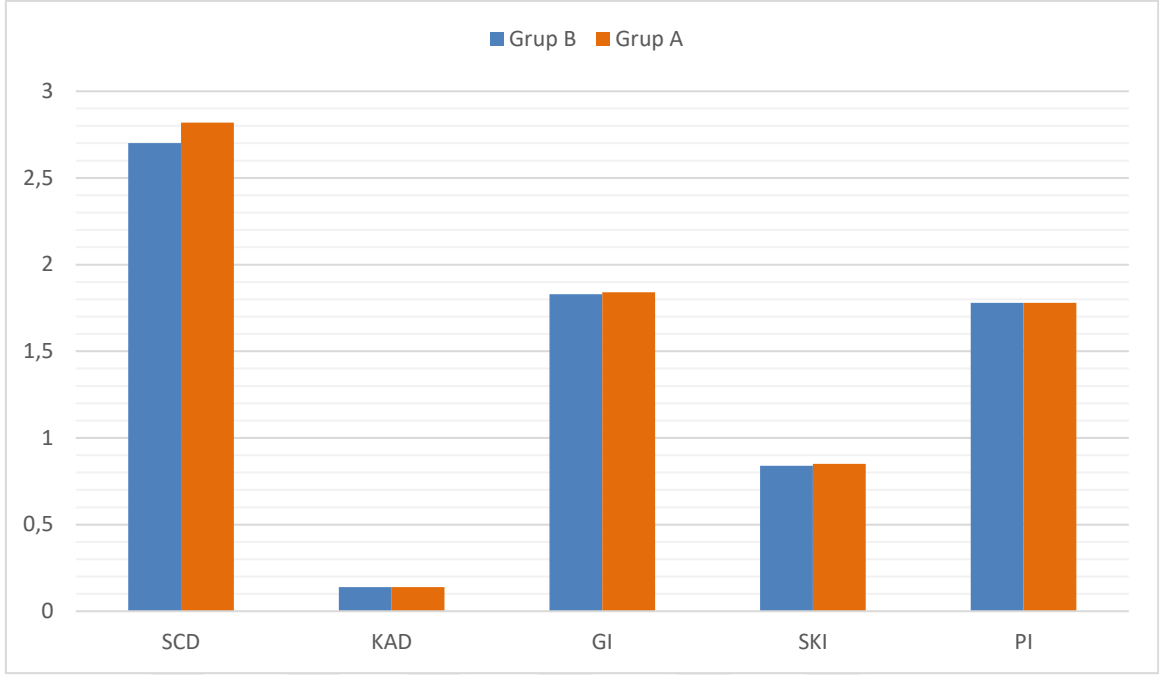
4.2.1.2.1. Metotreksat Kullanan Psoriasis Hastaları ile Sekukinumab Kullanan Psoriasis Hastaları Gruplarının Klinik Periodontal Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 4.7. Klinik periodontal parametrelerin, Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun gruplar arası karşılaştırılması

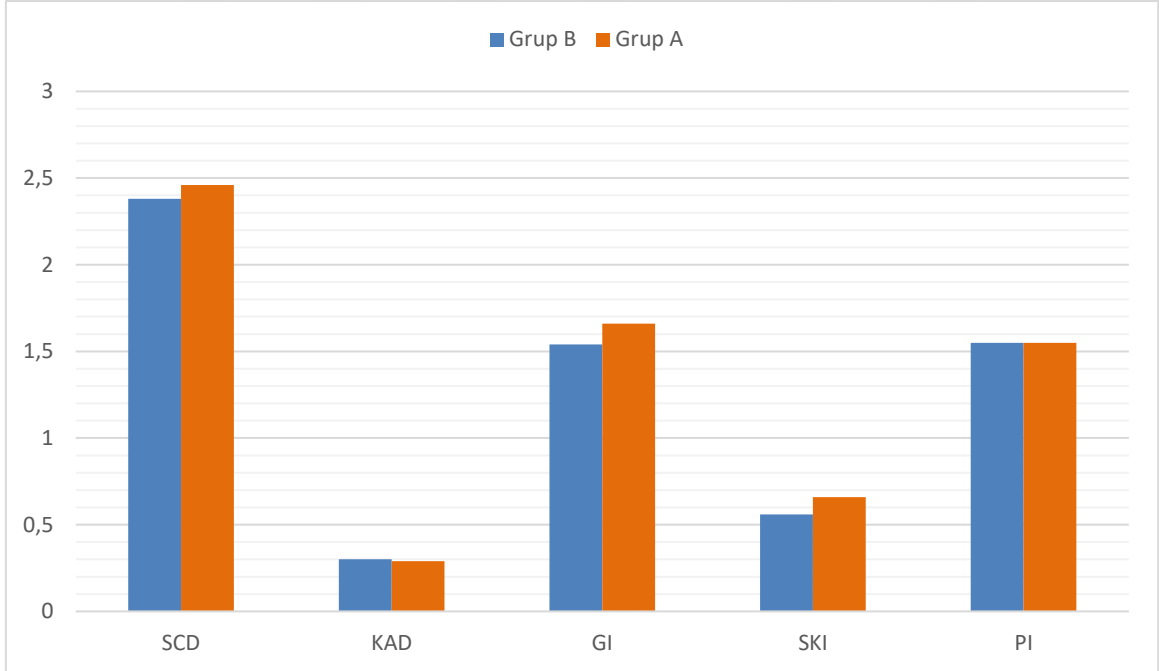
Klinik Parametreler	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS		Z	p
		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası		
SCD	Grup A	2,82 $\pm$ 0,36	2,46 $\pm$ 0,14	-3,408	p<0,001*
	Grup B	2,70 $\pm$ 0,29	2,38 $\pm$ 0,28	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,788 p = 0,436	Z = -1,224 p = 0,233		
KAD	Grup A	0,14 $\pm$ 0,15	0,29 $\pm$ 0,25	-2,934	P=0,003*
	Grup B	0,14 $\pm$ 0,15	0,30 $\pm$ 0,20	-3,180	p<0,001*
		Z = -0,313 p = 0,775	Z = -0,208 p = 0,838		
GI	Grup A	1,84 $\pm$ 0,10	1,66 $\pm$ 0,11	-3,408	p<0,001*
	Grup B	1,83 $\pm$ 0,07	1,54 $\pm$ 0,06	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,519 p = 0,624	Z = -3,132 p = 0,001**		
SKI	Grup A	0,85 $\pm$ 0,09	0,66 $\pm$ 0,09	-3,408	p<0,001*
	Grup B	0,84 $\pm$ 0,07	0,56 $\pm$ 0,06	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,436 p = 0,683	Z = -3,007 p = 0,002**		
PI	Grup A	1,78 $\pm$ 0,08	1,55 $\pm$ 0,07	-3,408	p<0,001*
	Grup B	1,78 $\pm$ 0,13	1,55 $\pm$ 0,10	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,290 p = 0,775	Z = -0,436 p = 0,683		

*; Periodontal tedavi öncesi tedavi sonrasına göre anlamlı fark vardır (p<0.05)

**; Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubuna göre anlamlı fark vardır (p<0.017)



Şekil 4.6. Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi öncesinde klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 4.7. Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

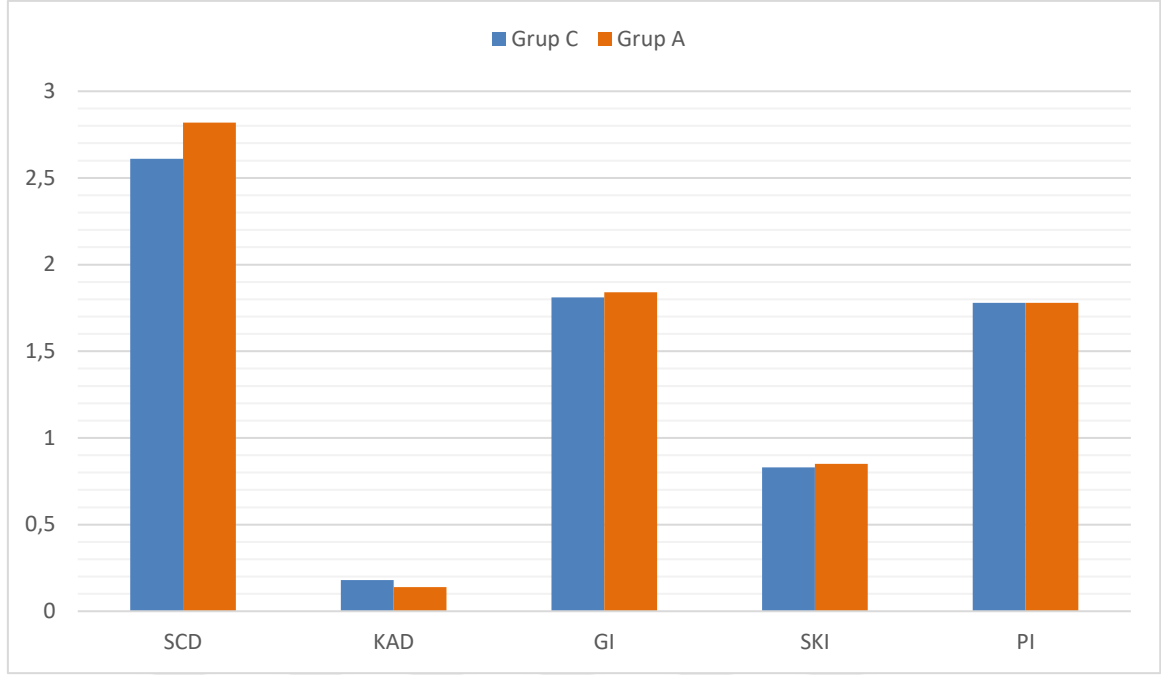
4.2.1.2.2. Ustekinumab Kullanan Psoriasis Hastaları ile Metotreksat Kullanan Psoriasis Hastaları Gruplarının Klinik Periodontal Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 4.8. Klinik periodontal parametrelerin, Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun gruplar arası karşılaştırılması

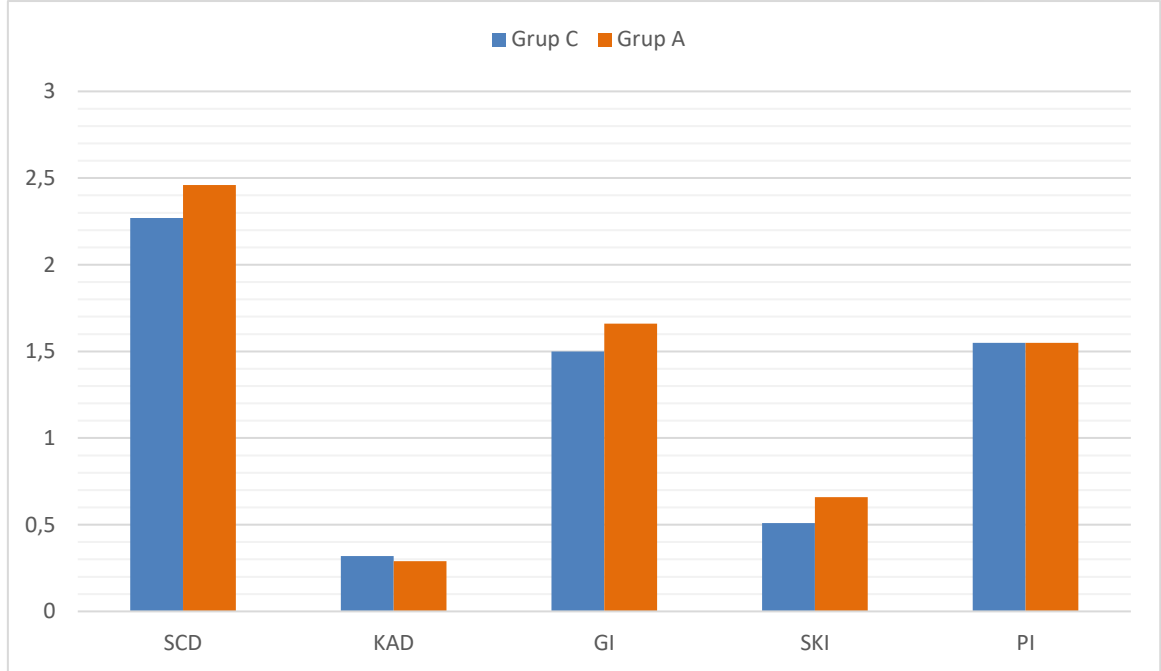
Klinik Parametreler	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS		Z	p
		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası		
SCD	Grup A	2,82 $\pm$ 0,36	2,46 $\pm$ 0,14	-3,408	p<0,001*
	Grup C	2,61 $\pm$ 0,24	2,27 $\pm$ 0,21	-3,408	p<0,001*
		Z = -1,473 p = 0,148	Z = -2,302 p = 0,021		
KAD	Grup A	0,14 $\pm$ 0,15	0,29 $\pm$ 0,25	-2,934	P=0,003*
	Grup C	0,18 $\pm$ 0,20	0,32 $\pm$ 0,25	-3,296	p<0,001*
		Z = -0,563 p = 0,595	Z = -0,436 p = 0,713		
GI	Grup A	1,84 $\pm$ 0,10	1,66 $\pm$ 0,11	-3,408	p<0,001*
	Grup C	1,81 $\pm$ 0,11	1,50 $\pm$ 0,08	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,643 p = 0,539	Z = -3,443 p = 0,000**		
SKI	Grup A	0,85 $\pm$ 0,09	0,66 $\pm$ 0,09	-3,408	p<0,001*
	Grup C	0,83 $\pm$ 0,09	0,51 $\pm$ 0,08	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,622 p = 0,539	Z = -3,712 p = 0,000**		
PI	Grup A	1,78 $\pm$ 0,08	1,55 $\pm$ 0,07	-3,408	p<0,001*
	Grup C	1,78 $\pm$ 0,09	1,55 $\pm$ 0,12	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,145 p = 0,902	Z = -0,436 p = 0,683		

*; Periodontal tedavi öncesi tedavi sonrasına göre anlamlı fark vardır (p<0.05)

**; Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubuna göre anlamlı fark vardır (p<0.017)



Şekil 4.8. Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi öncesinde klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 4.9. Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Metotreksat kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması

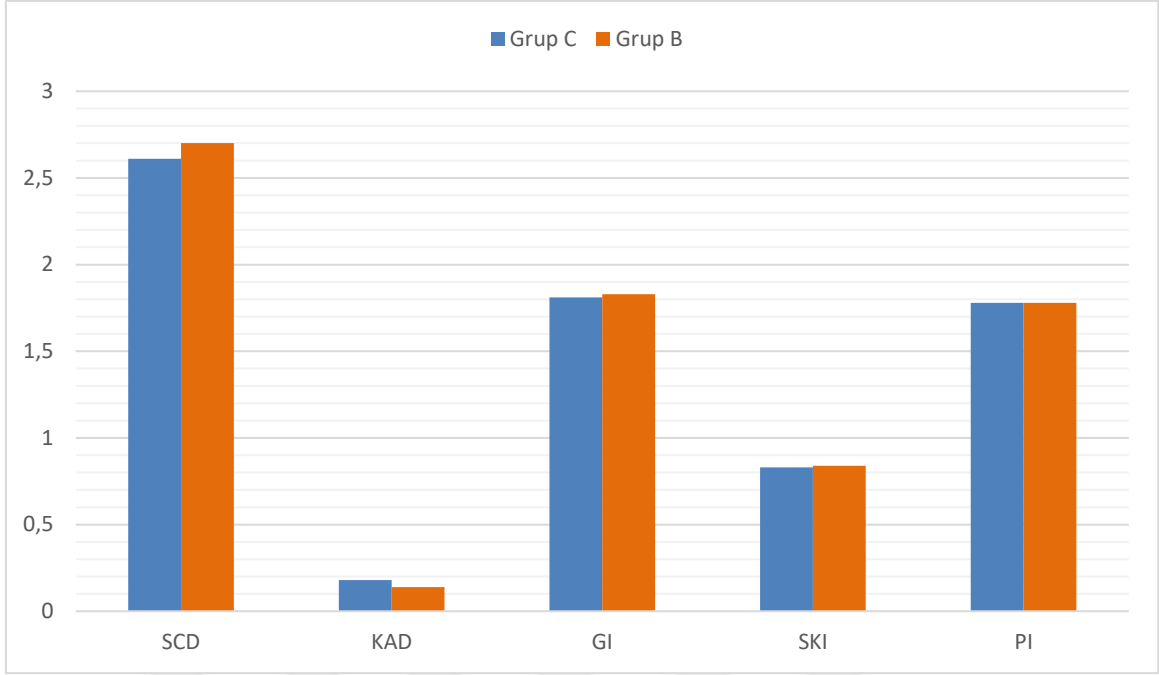
4.2.1.2.3. Sekukinumab Kullanan Psoriasis Hastaları ile Ustekinumab Kullanan Psoriasis Hastaları Gruplarının Klinik Periodontal Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 4.9. Klinik periodontal parametrelerin, Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunun gruplar arası karşılaştırılması

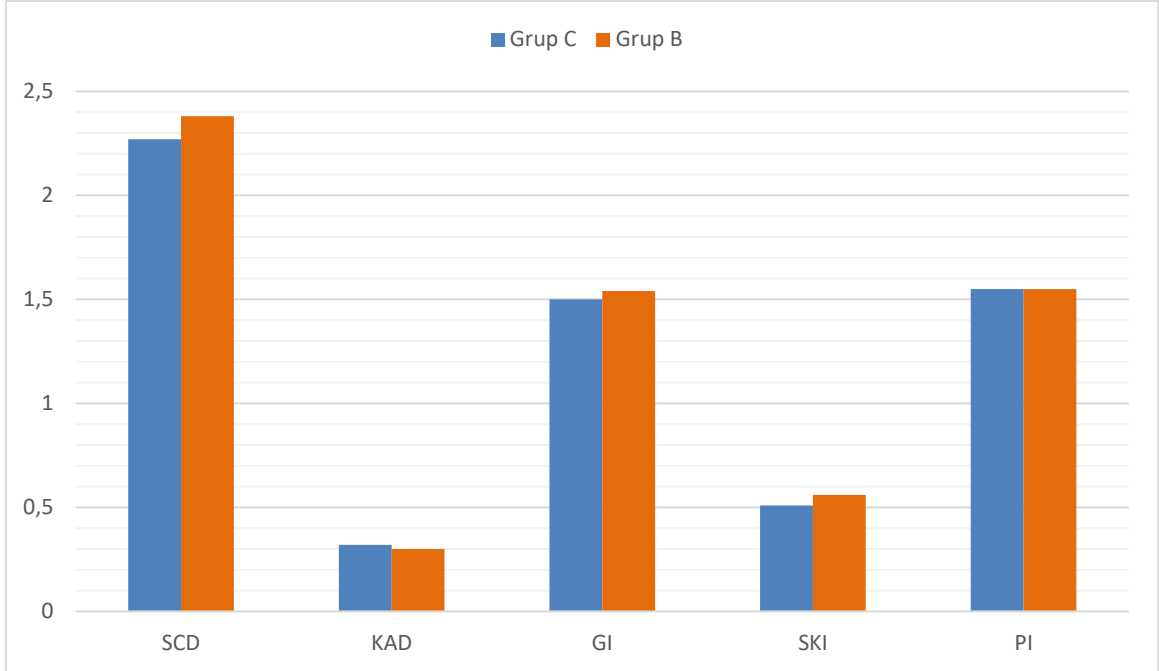
Klinik Parametreler	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS		Z	p
		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası		
SCD	Grup B	2,70 $\pm$ 0,29	2,38 $\pm$ 0,28	-3,408	p<0,001*
	Grup C	2,61 $\pm$ 0,24	2,27 $\pm$ 0,21	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,519 p = 0,624	Z = -1,058 p = 0,305		
KAD	Grup B	0,14 $\pm$ 0,15	0,30 $\pm$ 0,20	-2,934	P=0,003*
	Grup C	0,18 $\pm$ 0,20	0,32 $\pm$ 0,25	-3,296	p<0,001*
		Z = -0,519 p = 0,624	Z = -0,332 p = 0,744		
GI	Grup B	1,83 $\pm$ 0,07	1,54 $\pm$ 0,06	-3,408	p<0,001*
	Grup C	1,81 $\pm$ 0,11	1,50 $\pm$ 0,08	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,290 p = 0,775	Z = -1,348 p = 0,187		
SKI	Grup B	0,84 $\pm$ 0,07	0,56 $\pm$ 0,06	-3,408	p<0,001*
	Grup C	0,83 $\pm$ 0,09	0,51 $\pm$ 0,08	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,353 p = 0,744	Z = -2,136 p = 0,033		
PI	Grup B	1,78 $\pm$ 0,13	1,55 $\pm$ 0,10	-3,408	p<0,001*
	Grup C	1,78 $\pm$ 0,09	1,55 $\pm$ 0,12	-3,408	p<0,001*
		Z = -0,124 p = 0,902	Z = -0,083 p = 0,935		

*; Periodontal tedavi öncesi tedavi sonrasına göre anlamlı fark vardır (p<0.05)

**; Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubunda Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubuna göre anlamlı fark vardır (p<0.017)



Şekil 4.10. Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi öncesinde klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 4.11. Ustekinumab kullanan psoriasis hastaları grubu ile Sekukinumab kullanan psoriasis hastaları grubunun, periodontal tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Psoriasis, genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın oluşumuna neden olan immünolojik yollar ve genetik faktörler giderek daha iyi anlaşılmış olsa da, kesin etyolojik neden belirsizliğini korumaktadır (56). Yapılan araştırmalarda, psoriasis tanısı alan hastaların ailelerinde hastalığın görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Monozigotik ikizlerde psoriasis görülme sıklığı %65-72 oranında bulunurken, dizigotik ikizlerde bu oran %15-30 olarak bulunmuştur (26). Aile üyelerinde psoriasis öyküsü bulunan bireylerde hastalık gelişme riski daha yüksektir (27). Psoriasis'e genetik yatkınlık oluşturan genler birçok kromozom üzerinde tanımlanmıştır, bunlar içinde en önemlileri PSORS1 ve PSORS2 bölgelerinde bulunmaktadır (26).

Psoriasis'in tetikleyici faktörleri arasında, enfeksiyonlar önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarının %45'inde enfeksiyonlar tetikleyici faktör olarak gösterilmiştir(28). Özellikle, streptokok enfeksiyonlarının psoriasis alevlenmelerine neden olabileceği gözlenmiştir (29–31). Son yıllarda yapılan araştırmalar, periodontal hastalıklar ile psoriasis arasındaki ilişkinin arttığını göstermektedir. Oral kavitedeki bakteri kolonizasyonunun, abartılı bir bağışıklık tepkisini tetikleyerek, psoriasisin inflamatuvar sürecini etkileyebileceği düşünülmektedir (32). Kullanılan ilaçlar da psoriasis'in tetikleyici faktörleri arasında yer alır. Beta blokerler, antimalaryeller, lityum, interferon gibi ilaçlar psoriasis şiddetini artırabilir (74, 75). Fiziksel travma, sigara ve alkol kullanımı, psikolojik stres gibi faktörler de psoriasis'in alevlenmesine katkıda bulunabilir. Örneğin, sağlam deride travma sonrası psoriasis lezyonlarının oluşması "Köbner Fenomeni" olarak adlandırılır (22).

Psoriasis patogeneğinde, keratinositlerin anormal farklılaşması ve çoğalması önemli bir rol oynar. Epidermis ve dermiste baskın olarak T lenfositlerinden oluşan hücre infiltrasyonu ve yeni dermal damar oluşumu gibi özellikler de görülür (46). Psoriasis patogeneğinde, çeşitli mediatörlerin yanı sıra doğal ve kazanılmış immün sistem bileşenleri de rol oynar. Özellikle, keratinositlerin, nötrofillerin, dentritik hücrelerin ve T lenfositlerinin salgıladığı çeşitli sitokinler ve kemokinler hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynar. Son yıllarda, Th hücreleri ve IL-17/IL-23 yolağının psoriasis patogeneğinde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir (7, 165, 166). Bu mekanizmaların anlaşılması için yapılan çalışmalar, psoriasis tedavisinde yeni hedeflerin belirlenmesine ve daha etkili tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlar (7).

Kesin bir tedavisi henüz bulunmayan psoriasis için günümüzde birçok tedavi alternatifi mevcuttur. Psoriasis tedavisinin temel hedefleri arasında sistemik komplikasyonları önlemek, eşlik eden komorbiditelerin seyrini düzenlemek ve yaşam kalitesini arttırmakta bulunmaktadır. Literatürde psoriasisin tedavi alternatifleri dörde ayrılmaktadır; topikal tedaviler, fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler ve biyolojik tedaviler (76).

Topikal tedaviler genellikle lokalize ve hafif şiddette psoriasis tedavisinde kullanılır. *Sistemik tedaviler* ise orta veya şiddetli psoriasisde tercih edilir. Topikal tedaviler arasında kortikosteroidler, D vitamini analogları, kortikosteroid/D vitamini kombinasyonları, kalsinörin inhibitörleri ve tazaroten gibi ajanlar bulunur. *Fototerapi*, genellikle topikal tedavilere yanıt vermeyen veya geniş yüzey tutulumu nedeniyle topikal tedavi uygun olmayan durumlarda tercih edilir (76, 78). Sistemik konvansiyonel tedaviler arasında metotreksat, siklosporin ve retinoidler bulunur. Metotreksat (MTX), FDA tarafından 1971'de psoriasis vulgaris tedavisi için onaylanmıştır. Sitotoksik ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir folat biyosentezi inhibitörüdür (81). Yapılan araştırmalarda orta şiddetli psoriasis vakalarında ilk seçenek olarak önerilmektedir. (82, 83). Hamilelik sırasında kullanımı önerilmez ve kesildikten sonraki 12 hafta boyunca gebelikten kaçınılması gerekir.

Biyolojik tedaviler, psoriasisin patogenezinde rol oynayan sitokinleri hedef alarak hastalığa etki eder. Biyolojik tedavide kullanılan ajanlar, genellikle sistemik konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilere kontrendike olan durumlarda kullanılır. Biyolojik tedaviler arasında etanercept, infliksimab, adalimumab, ustekinumab ve sekukinumab bulunur. Ustekinumab ve Sekukinumab, psoriasisde önemli bir rol oynadığı bilinen Th hücreleri ve IL-17/IL-23 yolağı üzerine etkilidir. Ustekinumab psoriasis tedavisinde kullanılan bir biyolojik ilaç olup IL-12 ve IL-23'ü hedef alırken Sekukinumab psoriasis tedavisinde etkili olan bir diğer biyolojik ilaçlardır ve IL-17A'ya karşı etkilidir (91, 167, 168). Biyolojik tedavileri planlanan veya kullanan hastaların dikkatli takibi gerekmektedir. Tedavi öncesi ve sırasında belirli klinik parametrelerin değerlendirilmesi ve takip edilmesi önemlidir. Yan etki ve güvenilirlik açısından dikkatli bir takip yapılmalı ve hastalar gerekli uyarılarla bilgilendirilmelidir (76, 77, 103).

Psoriasis hastalarının yaşam kalitelerinde düşme ve işlev bozuklukları oldukça sık gözlenmektedir. Psoriasis; kozmetik öneme sahip görünür bölgeleri etkilenmesi, uzun süreli ilaç kullanımı gerektirmesi ve eşlik eden ek komorbiditelerin varlığı gibi faktörler nedeniyle

hastaların sosyal, psikolojik ve fiziksel iyilik hallerini olumsuz yönde etkileyebilir (169, 170). Zachariare ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, psoriatik artrit tanısı alan hastaların yaşam kalitelerinin daha fazla etkilendiği ve daha uzun hastalık sürelerine sahip oldukları rapor edilmiştir (171).

Son yıllarda yapılan araştırmalar; psoriasisın sadece ciltle sınırlı kalmadığını, aynı zamanda sistemik sağlık sorunlarına da yol açabileceğini ortaya koymuştur. Bu bilgiler ışığında, psoriasis hastalarında sıklıkla görülen komorbiditeler arasında PsA (Psoriyatik Artrit), KVH (Kardiyovasküler Hastalıklar), metabolik sendrom, obezite, DM (Diyabet Mellitus), HT (Hipertansiyon), dislipidemi, İBH (İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları) bulunmaktadır (172). Son dönemde, periodontitis de psoriasis komorbiditeleri arasında sayılmaktadır (173). Psoriasis ve komorbiditeler arasındaki ilişki karmaşıktır, ancak kronik inflamasyon, bu hastalıklar arasındaki en olası bağlantıdır (173). Psoriasis ve periodontitis arasındaki ilişkiyi anlamak için yapılan çalışmalarda benzer immünolojik, mikrobiyolojik ve çevresel patogenetik faktörlerin rol oynadığını öne sürmektedir (173).

Periodontal hastalıklar; dental plağa bağlı gelişen, periodontal dokuların yıkımıyla karakterize, toplumda yaygın olarak görülen kronik inflamatuvar diş destek doku hastalığıdır (114). Oral flora, konak ile dinamik bir denge içerisinde ve periodontal sağlığın idame edilebilmesi için bu denge sağlanmalıdır (115–117). Periodontal hastalıkların temelinde, dental plak içinde bulunan mikroorganizmaların etkisi bulunmaktadır. Ancak, hastalığın ilerlemesinden ve şiddetlenmesinden tek başına dental plak sorumlu değildir. Temel etken olarak konak, patojenlere karşı immüno-inflamatuvar bir yanıt gösterir ve periodontal hastalık gelişiminde bu yanıtın bozulması önemli bir rol oynamaktadır (118).

Periodontal hastalık genetik faktörler, diyabet, stres, endojen hormonlar, ilaçlar, sigara kullanımı gibi çeşitli risk faktörlerinden etkilenmektedir. Bu faktörlerin etkisiyle konak savunma mekanizmaları ve mikrobiyal denge bozulabilir, böylece periodontal hastalık meydana gelebilir (119, 120). Yaptığımız araştırmalar sonucunda, hastalığın ortaya çıkması bakteriyel etkenlere bağlı olsa da, kronik seyrini ve yıkım şiddetini etkileyen çeşitli sistemik hastalıkların olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (174).

Periodontal hastalığın patogeneğinde, mikrobiyal dental plağa karşı konak savunmasını sağlayan önemli faktörlerden biri, mikroorganizmalara ve ürünlerine karşı fiziksel bir bariyer görevi gören birleşim epitelidir. Bu epitel bariyerine ek olarak, tükürük ve diş eti oluşu sıvısı gibi faktörlerin de konak savunmasında rol oynadığını gösteren

alışmalar mevcuttur (111, 121).

Araştırmalar bize periodontal inflamasyon sırasında, n6trofiller, B lenfositler ve plazma h6creleri gibi h6crelerin yanı sıra T6m6r Nekrotizan Fakt6r- α (TNF- α), İnterl6kin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-7, IL-11, IL-17, IL-23 gibi çeşitli sitokinlerin de rol oynadığını g6stermiştir. Bu sitokinlerin antiinflamatuvar ve proinflamatuvar dengesi, periodontal hastalıkta inflamasyonun şiddeti ve s6resini belirler (125, 126). Periodontitis gelişiminde, Th17 h6creleri ile IL-23/IL-17 yolağının 6nemi giderek daha fazla 6đrenilmektedir. Araştırmalar, periodontitis hastalarında Th17 h6crelerinin ve IL-23 seviyelerinin arttığını g6stermektedir (12, 175). Th17 h6creleri, periodontal dokulardaki inflamatuvar yanıtın d6zenlenmesinde 6nemli bir rol oynar. IL-23 ise bu h6crelerin aktivasyonunu artırarak inflamasyonu destekler. Dolayısıyla, periodontitis patogenezi içinde Th17 h6creleri ile IL-23/IL-17 yolağının rol6 6nemlidir (12). Bu yolağın anlaşılması, periodontitisin etyolojisinin anlaşılması sağlar. Ayrıca, periodontitis tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanır. Bu kapsamda, Th17 h6creleri ve IL-23/IL-17 yolağını hedef alan terap6tik stratejiler periodontitis tedavisinde potansiyel olarak 6nemli olabilir. Patojen mikroorganizmaların vir6lans fakt6rleri, konak h6crelerinde bulunan patern tanıyan resept6rler aracılığıyla algılanır ve bağışıklık yanıtını tetikler. Makrofajlar, bu yanıtın 6nemli bir parçasıdır ve periodontal hastalık gelişiminde 6nemli rol oynarlar(132). Sonuç olarak; yıkıcı periodontal hastalıkların oluşabilmesi için periodontal patojenlerin bulunması şarttır ancak hastalığın gelişebilmesi için bu mikroorganizmalara veya mikroorganizmaların salgılarına karşı konak cevabının olması gerekir (92, 174). Bu nedenle, periodontal hastalığın 6nlenmesi ve tedavisi için konak savunma mekanizmalarının korunması ve desteklenmesi 6nemlidir.

Psoriasis ve periodontal hastalıklar, benzer imm6nolojik mekanizmalarla ilişkilidir. Her iki hastalık da kronik inflamasyon ve bağışıklık sistemi disfonksiyonuyla karakterizedir (176). Bu nedenle, bir hastalığın varlığı diğerini etkileyebilir ve birlikte incelenmeleri b6y6k 6nem taşımaktadır. Ayrıca, psoriasis hastalarında periodontal tedavilerin araştırılması ortak mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Periodontitis ve psoriasis gibi inflamatuvar hastalıkların bir arada g6r6lmesi durumunda, ortaya çıkabilecek klinik sonuçların dermatologlar ve diş hekimleri tarafından bilinmesi ve anlaşılması 6nemlidir. Ungprasert ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, periodontitisli bireylerde psoriasis riskinin 6nemli 6l6de y6ksek olduğu tespit edilmiştir

(32). Bir diğerk çalışmada ise, psoriasis hastalarında periodontitis görülme sıklığının arttığı görülmüştür. Ayrıca, araştırmalar periodontal durumun psoriasis hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğu da göstermiştir (176).

Psoriasis hastalarının periodontal muayenelere yönlendirilmesi, sadece psoriasis değil aynı zamanda periodontal hastalık gibi önemli sağlık sorunlarının erken teşhis edilmesine ve tedavi edilmesine yardımcı olabilir. Bu interdisipliner tedavi yaklaşımı, hastaların periodontal sağlık durumlarının düzenli olarak izlenmesini ve olası komplikasyonların erken dönemde tespit edilmesini sağlar. Erken tanı, periodontal hastalıkların ilerlemesini engelleyebilir ve daha ciddi diş destek doku problemlerinin nlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, periodontal hastalıkların genel sağlık üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurulduğunda; periodontal hastalıklar kalp hastalığı, diyabet, psoriasis ve diğerk inflamatuvar durumlar gibi sistemik sağlık sorunları ile ilişkili olduğu görülmektedir (177). Bu nedenle, psoriasis hastalarına uygulanan periodontal tedaviler, genel sağlık durumlarının iyileşmesine katkıda bulunabilir ve yapılan çalışmalarda, periodontal inflamasyonun kontrol altına alınmasının genel sağlık üzerinde de olumlu bir etkiye sahip olacağı gösterilmiştir (178, 179).

Psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçların ise periodontal sağlık üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılamamıştır. Psoriasis ve periodontal hastalıklar, benzer immünolojik mekanizmalarla ilişkilidir(180). Her iki hastalık da kronik inflamasyon ve bağışıklık sistemi disfonksiyonuyla karakterizedir (176). Bu nedenle, bir hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların diğerk hastalık üzerindeki etkilerini anlamak, tedavi stratejilerini optimize etmek için kritik öneme sahiptir.

Çalışmamız, psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik tedavilerin ve metotreksatın cerrahi olmayan periodontal tedavi sonuçlarına etkilerini araştırmaktadır. Psoriasis ve periodontal hastalıklar, her ikisi de kronik inflamatuvar hastalıklar olup, son yıllarda bu hastalıkların patogeneğinde Th hücreleri ve IL-17, IL-23 sitokinleri üzerinde durulmaktadır (181, 182). Bu çalışmada, özellikle IL-17 ve IL-23 inhibitörleri gibi psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik tedavilerin, periodontal tedavi süreçlerine ve sonuçlarına nasıl etki ettiğini öğrenmeyi ve cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerindeki etkilerini, psoriasis tedavisinde altın standart kabul edilen metotreksat ile karşılaştırarak değerlendirmeyi hedeflemekteyiz.

Psoriasis hastalarının, periodontal hastalıklar hakkında bilinçlendirilmesi ve

eğitilmesi, bu hastaların kendi sağlıklarını daha iyi yönetmelerine yardımcı olabilir. Araştırmalar, bu eğitim ve bilgilendirmenin önemini vurgulamaktadır (32). Çalışmalarda, psoriasis hastalarında periodontal tedavi araştırmaları hem bilimsel bilgi birikimini artırmak hem de klinik uygulamalarda daha iyi sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, psoriasis ve periodontitis gibi hastalıkların ortak patogenezinin aydınlatılması, hastaların ortak fayda görebileceği immünmodülatör tedavilerin seçiminde yol gösterebilir. Bu sayede, hastalıkların belirtilerini hafifletmek ve yaşam kalitesini artırmak için daha etkili tedavi seçenekleri sunulabilir.

Yukarıdaki bulguları bir arada değerlendirdiğimizde; psoriasis hastalarının düzenli periodontal muayenelerinin yapılmasının, periodontal hastalıkların erken teşhis ve tedavisine olanak sağlayacağını düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra; periodontal tanı ve tedavi yöntemlerinin, psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçların periodontal hastalıklar üzerindeki etkilerinin anlaşılmasına yardımcı olacağını ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğinin artıracağını düşünmekteyiz. Bu interdisipliner tedavi yaklaşım modeli; hem periodontal sağlık hem de genel sağlık açısından olumlu gelişmelere neden olabilir ve hastaların yaşam kalitesini artırabilir.

Çalışmamızın amacı, psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik tedavilerin ve geleneksel tedavi yöntemi olan metotreksatın, periodontal sağlık/hastalık ve cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerindeki potansiyel etkilerini klinik periodontal tedaviler açısından değerlendirmektir. Araştırmamızda aynı zamanda, bu ilaçların inflamatuvar yanıtları modüle etme yeteneklerinin, periodontal dokulardaki iyileşme sürecini nasıl etkilediğini değerlendirilecektir. Elde edilecek klinik bulguların, psoriasis ve periodontal hastalıklara sahip hastalar için daha bütünsel ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini öngörmekteyiz.

Literatürde, psoriasis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin kontrol grubu ile tedavi öncesi ve sonrası tartışıldığı bir çalışma bulunurken, psoriasis için kullanılan üç ilacın tartışıldığı başka bir çalışma yoktur. Bu yönüyle, çalışmamız literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamızda, psoriasisde güncel tedavi seçenekleri olan sekukinumab ve ustekinumab ile geleneksel tedavi yöntemi olan metotreksatın cerrahi olmayan periodontal tedaviye etkinliği karşılaştırılmıştır:

Metotreksat, uzun yıllardır psoriasis tedavisinde konvansiyonel bir yöntem olarak

kullanılmakta ve 1950'li yıllardan itibaren, diğer sistemik psoriasis ilaçlarının etkinliklerinin ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir (183). Metotreksatın, hastalığın semptomlarını kontrol etmede ve inflamasyonu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. İlacın karaciğer fonksiyonu ve tam kan sayımının yakından izlenmesi, uzun süreli uygulamayı mümkün kılmaktadır. Potansiyel yan etkilerine ve teratoksitesine rağmen, sıklıkla kullanılan, birinci basamak ilaç olmaya devam etmektedir. Ayrıca, son yıllardaki araştırmalar, metotreksatın biyolojik tedavilerle kombine kullanımının, tedavi etkinliğini artırabileceğini öne sürmektedir (184). Bu nedenle, metotreksat psoriasis tedavisinde halen önemli bir yer tutmaktadır.

Son yıllarda Ustekinumab ve Sekukinumab gibi biyolojik tedavilerin, psoriasis gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde giderek daha yaygın bir şekilde kullanıldığı bilinmektedir. Yapılan son araştırmalar, bu ilaçların periodontitis gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde olumlu etkilere sahip olabileceğini göstermektedir (185). Psoriasisın patogeneğinde IL-23 ve IL-17 gibi sitokinlerin belirgin rol oynaması, bu sitokinlerin hücrel etkileşimlerinin ve aşırı üretiminin hastalığın gelişiminde kritik olduğunu göstermektedir (186). IL-23, Th17 hücrelerinin aktivasyonunu artırarak IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetiklemektedir (181). Bu süreç, derideki inflamasyonun artmasına ve psoriasisın tipik semptomlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında, IL-23 ve IL-17'nin hedeflenmesi, psoriasis tedavisinde önemli bir strateji olmaktadır(181). Sekukinumab ve ustekinumab gibi biyolojik tedaviler, psoriasisın tedavisinde etkili stratejiler olarak öne çıkarlar. Sekukinumab, IL-17A'yı hedef alarak Th17 hücrelerinin aktivasyonunu ve IL-17A'nın hedef dokularda inflamasyonu tetiklemesini önler (181). Öte yandan, ustekinumab hem IL-12 hem de IL-23 sitokinlerini hedef alarak Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve IL-17 üretimini düzenler. Bu mekanizma, psoriasisın inflamatuvar süreçlerinin kontrol altına alınmasına ve semptomların hafifletilmesine yardımcı olabilir.

Psoriasis tedavisi, hastalığın karmaşıklığı ve değişkenliği nedeniyle, giderek daha fazla ilaç seçeneği ve tedavi stratejisi gerektirmektedir. Güncel literatürde sistemik hastalıklar için kullanılan bazı ilaçların periodontal tedavi üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur(187). Özellikle, antiinflamatuvar ilaçlar ve immüsupresanlar gibi sistemik hastalıklar için reçete edilen ilaçlar, periodontal hastalıkların inflamatuvar yanıtlarını azaltabilir ve tedaviye yanıtı artırabilir (188). Bazı

araştırmalar, sistemik kortikosteroidlerin periodontal tedavi üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu bildirmiştir. Kortikosteroidler, periodontal dokularda inflamasyonu azaltarak periodontal tedavi sonuçlarını iyileştirebilmektedir (188–190). Ayrıca literatürdeki bazı araştırmalar, metotreksat gibi immünsupresan ilaçların da periodontal tedavi üzerinde olumlu etkileri olduğu göstermiştir. Bu ilaçlar, immün yanıtları baskılayarak inflamasyonu azaltabilir ve periodontal hastalık belirtilerini hafifletebilir (191–194).

Periodontal hastalıklarda IL-17 ve IL-23 seviyeleri genellikle artmıştır. Bu sitokinlerin yüksek seviyeleri, daha şiddetli periodontal yıkımla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, IL-17 ve IL-23'ü hedef alan tedaviler, periodontal hastalığın yönetiminde potansiyel bir strateji olarak değerlendirilebilir. IL-17 veya IL-23 inhibitörleri inflamasyonu azaltarak ve doku yıkımını önleyerek periodontal sağlığı iyileştirebilir. Ne yazık ki sitokin inhibitörlerinin gingival, periodontal ve oral mukokütanöz hastalıklar üzerindeki terapötik etkilerine ilişkin raporlar sınırlıdır. Biyolojik tedavilerin gingival, periodontal ve oral dokular üzerine etkileri öğrenmek için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu araştırmalar ile “Th17-hücrelerinin ve IL-23/IL-17” ekseninin periodontitisin patogenezindeki rolü ve potansiyel immün aracılı iltihabi hastalıklarla ilişkisi daha iyi açıklanabilir. Bu tür biyolojik tedavilerin etkinliği ve güvenliği, periodontal hastalıklarda potansiyel kullanımını daha fazla araştırmak için umut vaat etmektedir. Yukarıda belirttiğimiz bilgiler ve klinik gözlemlerimiz rehberliğinde psoriasis tedavisinde kullanılan bu üç ilacın cerrahi olmayan periodontal tedavideki klinik etkinliklerinin karşılaştırılmasının, psoriasisli hastalardaki periodontal tedavi protokolüne yönelik yeni bir bakış açısını geliştirebileceğini düşünmekteyiz.

Bu bilgiler ışığında çalışmamız, psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılan, periodontal tedaviye etkileri hakkında sınırlı bilgi olan Sekukinumab, Ustekinumab ve Metotreksat ilaçlarının cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerine etkilerini retrospektif olarak incelemeyi amaçlamıştır. Toplamda 45 hasta değerlendirilmiştir, bunların 24'ü kadın ve 21'i erkektir. Hastaların seçimi ve veri taraması sürecinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Periodontoloji Kliniği'nde cerrahi olmayan periodontal tedavi gören, aynı üniversitenin Dermatoloji Kliniği'nde psoriasis tanısı almış, Sekukinumab, Ustekinumab ve Metotreksat tedavisi görmüş veya gören hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların demografik verileri, sistemik durumları, kullandıkları ilaçlar, periodontal tedavi geçmişleri ve klinik periodontal parametreleri kayıtlı periodontal

muayene formlarından taranmıştır. Ayrıca benzer çalışmalarda olduğu gibi son 3 ay içinde antibiyotik kullanmamış olmaları, son 6 ay içinde periodontal tedavi almamış olmaları gibi dahil etme kriterleri belirlenmiştir (163).

Çin ve Japonya 'da yapılan iki ayrı epidemiyolojik çalışmada, 10.000'den fazla psoriasis hastası incelendi ve hastaların ortalama yaşlarının sırasıyla 39.42 ve 53.8 olduğu rapor edildi (195, 196). Yaptığımız çalışmanın sonucunda hastalarımızın yaş ortalaması 47,48 olarak hesaplandı. Çalışmamızda taranılan hastaların yaş ortalamasının daha önce yapılan literatür çalışmaları ile uyumlu olduğu görüldü.

2008 yılında yayınlanan bir kitapta hastalığın kadınları ve erkekleri eşit sıklıkta etkilemesine rağmen kadınlarda daha erken ortaya çıktığı bildirilmiştir (197). Bölgemiz olan Trabzon il merkezinde yapılan başka bir çalışmada psoriasis prevalansı %1.1 olarak saptanmış olup, kadınlarda görülme oranı %1.2 iken erkeklerde bu oran %1.0 olarak hesaplanmıştır. Kadınlar ve erkekler arasında hastalığın morfolojik dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır (198). Çalışmamızda taranılan hastalardan %57.78'i kadın %42.22'ü erkektir. Çalışmamızda taranılan hastalarda gruplar arasında kadın erkek dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediğini gösteren bulgularımız literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur.

Çalışmamızda psoriasisteki üç farklı tedavi seçeneğinin cerrahi olmayan periodontal tedaviye klinik etkinliği periodontal tedavi öncesi ve sonrası retrospektif olarak değerlendirilmiştir:

Periodontal hastalıklardaki tedavi yöntemlerinin genel sağlık üzerindeki etkilerinin bilinmesi, ağız sağlığının korunması ve uygun tedavi planlarının oluşturulması açısından büyük önem taşımaktadır. Periodontal tanı ve tedaviye yönelik olarak klinik periodontal parametrelerin ölçülmesi; periodontal tedavi ihtiyacını belirlemek, tedavi planlarını oluşturmak ve periodontal tedavinin sonuçları değerlendirmek için kullanılmaktadır. Diğer taraftan, periodontoloji pratiğindeki hastaya özel tanı ve tedavi yaklaşım modellerinin geliştirilmesi; periodontal hastalığı olan bireylerin ihtiyaçlarını anlamak ve tedavi sürecini daha etkili hale getirmek için önemlidir. Ayrıca, hastaya özgü periodontal tedavi modelleri ağız sağlığının ve genel sağlığın iyileşmesine katkıda bulunmaktadır (199).

Cerrahi olmayan periodontal tedavi ya da Faz I tedavi, periodontal tedavinin ilk ve kritik aşamasıdır (200). Cerrahi olmayan periodontal tedavi yıllar içinde gelişmiştir, ayrıca hala diğer tedavi yöntemlerine göre altın standart olarak kabul edilmektedir (201). Bu tedavi,

diş eti ve periodontal hastalıklara katkıda bulunan mikrobiyal etiyoloji ve faktörleri mümkün olduğunca değiştirmek veya ortadan kaldırmak amacıyla yapılmaktadır. Amerikan Periodontoloji Derneği uygulama yönergelerine göre, cerrahi olmayan periodontal tedavinin amacı, diş eti sağlığını geri kazanmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaktır (92). Bu süreç, kapsamlı günlük plak veya biyofilm kontrol rejiminin başlatılması, periodontal hastalık-sistemik durum ilişkilerin yönetimi ve bakteriyel plak ile diş taşlarının dikkatlice temizlenmesi gibi prosedürleri içermektedir(201). Bu tedavi yöntemleri, mevcut hastalığın şiddeti ne olursa olsun, periodontal tedavinin zorunlu bir parçasıdır. Bu tedavi yöntemlerinin etkinliği ve uygulama sonuçları değerlendirildiğinde, özellikle kök yüzeyi düzleştirilmesi ve periodontal debridman işlemlerinin önemi ortaya çıkmaktadır(92).

Kök yüzeyi düzleştirilmesi ve periodontal debridman, cerrahi olmayan periodontal tedavinin temelini oluşturur. Bu yöntemler, periodontal ceplerin derinliğini azaltmak ve periodontal dokuların sağlığını iyileştirmek amacıyla kullanılır (92). Kök yüzeyi düzleştirilmesi, periodontal dokularda iyileşmeyi teşvik eder ve periodontal cep derinliğini azaltarak klinik ataşman seviyesini iyileştirir (92). 2018 yılında yapılan bir çalışmada da, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda periodontal cep derinliğinin azaldığı ve klinik ataşman kazancının olduğu görülmüştür (202). Periodontal debridman, enfekte olmuş periodontal dokuların ve diş taşların uzaklaştırılması işlemidir ve periodontal ceplerdeki inflamasyonu azaltmak için yapılmaktadır. Bu işlem sırasında, diş eti ceplerinin derinliklerine ulaşarak bakteriyel plak ve biyofilmi etkili bir şekilde temizlemek önemlidir(92). Yapılan araştırmalar, bu tedavi yöntemlerinin periodontal ceplerde bakteriyel yükü azalttığını göstermiştir (203). Cobb ve ark. yaptığı bir çalışmada kök yüzeyi düzleştirilmesi ve periodontal debridmanın periodontal hastalıkların tedavisinde uzun vadeli başarı sağladığını ve periodontal dokuların sağlığını önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirmiştir (199).

Restoratif kusurların düzeltilmesi, plak veya biyofilmin tutunduğu alanları içermektedir ve pürüzlü yüzeyleri düzleştirilmesi, taşkınlıkların giderilmesi veya başarısız restorasyonların tamamen değiştirilmesi gibi yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Bu adımlar, iltihabi süreci devam ettiren risk faktörlerini ortadan kaldırmak için önemlidir. Bu prosedürler, diğer cerrahi olmayan periodontal tedavi prosedürleriyle eş zamanlı olarak tamamlanmalıdır (92). Çürük lezyonlarının çıkarılması ve geçici veya kalıcı restorasyonların yerleştirilmesi, çürüme sürecinin enfeksiyon yapısından dolayı cerrahi olmayan periodontal

tedavide gösterilmektedir (92). Maksimum periodontal doku iyileşmesi, bu lezyonlardaki bakteri rezervuarının azaltılarak mikrobiyal plak oluşturmamaya bir duruma getirilmesi ile sağlanır (92).

Klinik araştırmalardan elde edilen veriler, cerrahi periodontal tedavinin uzun vadeli başarısının, tedavi ile elde edilen plak veya biyofilm kontrol sonuçlarının sürdürülmesine bağlı olduğunu göstermektedir (201). Yeterli plak veya biyofilm kontrolü olmayan hastalar, hangi cerrahi prosedürlerin uygulandığına bakılmaksızın ataşman kaybetmeye devam edeceklerdir (92). Ayrıca, Faz I tedavi, diş hekimine doku tepkisini değerlendirme ve oral hijyen motivasyonunu güçlendirme fırsatı sunar, bu da tedavinin genel başarısı için hayati öneme sahiptir.

Periodontal hastalık şiddetini ve prevalansını ölçmeye yönelik araştırmalar genellikle bireylerin dental veya medikal geçmişlerine, klinik ve radyografik muayenelerine dayanan objektif diagnostik verilerin değerlendirilmesiyle yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada periodontal durumu belirlemek için klinik ölçümlerden yararlanılmıştır (204). Psoriasis hastalarında yapılan bir çalışmada da klinik periodontal parametrelerden yararlanılmıştır (163). Bu tür araştırmalar, periodontal sağlık durumunu belirlemek için genellikle kullanılan standart ölçütleri ve yöntemleri kullanır. Bireylerin periodontal dokularının durumu, diş eti durumu, diş kaybı, periodontal ceplerin derinliği, diş eti kanaması gibi klinik bulguların yanı sıra radyografik görüntüler de incelenerek hastalığın şiddeti ve yaygınlığı belirlenir. Bu objektif veriler, periodontal hastalığın tanısının konmasına ve tedavi planının oluşturulmasına yardımcı olur (205). Bu şekilde elde edilen bilgiler, periodontal hastalığın yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmek ve bu hastalığın önlenmesi ve tedavisi için etkili stratejiler geliştirmek için kullanılır.

Periodontal klinik parametrelerin ölçülmesi, yalnızca periodontal hastalıkların teşhisinde değil, tedavisinde de en ideal ve en güvenilir sonuçları veren yöntemlerdir. 19. yy.'dan itibaren hastaların periodontal durumlarını değerlendirmek için çeşitli klinik periodontal parametrelere bakılmıştır. Yayınlanan çalışmalarda çeşitli indeksler kullanılmıştır. Günümüzde periodontal sond ile yapılan klinik ağız içi muayeneler, periodontal hastalığın tespitinde ve tedaviyi değerlendirmede en önemli muayene yöntemi olarak kabul edilmektedir. Radyografik muayene, kök uzunluğu ve periodontal ligament aralığının şekli ve genişliği hakkında bilgi sağlayarak sondalamayı destekler ve kemik defektinin şeklinin belirlenmesine yardımcı olur. Ancak klinik periodontal parametreler

bilinmeden radyografik değerlendirmenin etkinliği çok sınırlıdır (206). Daha önce yapılan araştırmalarda klinik periodontal durumun değerlendirilmesi amacıyla en yaygın olarak Sondlama Cep Derinliği (SCD), Klinik Ataşman Düzeyi (KAD), Gingival İndeks (GI), Plak İndeksi (PI) ve Sondalamada Kanama İndeksi (SKI) periodontal Williams sondu (Michigan O Color- Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak kaydedilmiştir. Benzer çalışmalarda olduğu gibi Plak İndeksi ve Gingival İndeks, Le ve Silness'in indekslerine göre kaydedilmektedir (55, 207). Sondalamada kanama indeksi Ainamo and Bay'ın 1975 indeksine göre skorlanmaktadır. (164). Çalışmamızda da periodontal durumun tespiti ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için bu klinik muayene yöntemlerinden yararlanılmıştır.

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkinliğini ölçmek için başlangıçta bir dizi klinik parametre değerlendirilir. Bu parametreler arasında sondalamada cep derinliği, plak indeksi, gingival indeks, klinik ataşman düzeyi ve plak indeksi yer alır. Örneğin, Christgau ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, başlangıç değerlendirmelerinde periodontal cep derinliklerinin ve sondalamada kanama indekslerinin ölçülmesiyle hastaların tedaviye yanıtı objektif olarak değerlendirilmiştir (204). Başka bir klinik çalışmada da peridontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için tedavi öncesi klinik periodontal parametreler kaydedilmiştir (208). Bu başlangıç değerlendirmeleri, tedavi öncesi durumun net bir şekilde anlaşılmasını ve tedavi sonrası değişikliklerin izlenmesini sağlar.

Tedavi sonrasında yapılan değerlendirmeler, tedavinin etkinliğini belirlemek için kritiktir. Tedavi sonrası yapılan ölçümler, tedavi öncesi ile kıyaslanarak iyileşme veya değişim oranları hesaplanır. Lindhe ve Nyman tarafından yapılan çalışmada, SRP sonrasında periodontal cep derinliklerinde ve diş eti kanama oranlarında belirgin azalmalar gözlenmiştir (209). Bu çalışmada da cerrahi olmayan periodontal tedavinin değerlendirilmesinde tedavi sonrası klinik periodontal parametrelerin ölçümleri yapılmıştır. Yapılan bir başka çalışmada da psoriasis hastalarında, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında kontrol randevusunda, hastanın klinik periodontal parametreleri kaydedilmiştir (163). Tedavi sonrası değerlendirmeler, hastaların oral hijyen alışkanlıklarının ve motivasyonlarının gözden geçirilmesi için de önemlidir. Bu faktörler, tedavinin uzun vadeli başarısını etkileyebilir.

Çalışmamızda, psoriasisteki farklı ilaç tedavi gruplarında cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası klinik tabloyu, klinik periodontal parametreleri

inceleyerek değerlendirdik:

Çalışmanızda, tedavi öncesi ve sonrası SCD (Sondalama Cep Derinliği) değerlerinin grup içi analizinde, her üç grupta da tedavi sonrası SCD değerlerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığı gözlenmiştir ($p<0,05$). Literatürde, her üç ilaç ile tedavi edilen hastalardaki klinik periodontal parametrelerin gruplar arası karşılaştırıldığı benzer bir çalışma bulunmamakla birlikte; bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olacak şekilde, Uçan ve ark. 2019 yılında psoriasisli ve periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik sonuçlarının incelediklerinde, cerrahi olmayan tedavi sonrası SCD değerlerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldığını göstermiştir (163).

Uçan ve ark. ile bizim çalışmamızın bulgularını bir arada değerlendirdiğimizde (163); genel olarak mikrobiyal yükün azalmasını sağlayan ağız hijyen motivasyonu, diştaşı temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi protokollerini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavinin, sadece sistemik olarak sağlıklı bireylerde değil aynı zamanda psoriasisli hastalarda da, hatta bizim çalışmamızda olduğu gibi farklı psoriasis tedavi gruplarında da klinik başarısını gözlemlemekteyiz. Tedavi sonrası öncesine göre azalan SCD bulguları; diş taşı temizliği + kök yüzey düzleştirmesi aşamalarını içeren cerrahi olmayan tedavi sayesinde, periodontal dokulardaki mikrobiyal yükün azalması ve buna bağlı olarak periodontopatojenler ile konak hücreleri arasındaki etkileşim kapsamında oluşan kronik immünoinflamatuvar yanıtın azalması, takip eden süreçte de rejenerasyonun başlayarak yeni ataşman oluşumu sonucunda, SCD'nin azalması ile ilişkilidir. Aynı zamanda plak eliminasyonu ile dişeti ödem ve inflamasyonun çözülmesi, SCD'nin azalmasında etkili olabilir.

Uçan ve ark. çalışmasında, yüksek proinflamatuvar sitokin seviyelerinin (IL-2, IL-6 ve TNF- α) psoriasis için risk faktörleri olduğundan, ayrıca, psoriasis ve immünoinflamatuvar hastalıkların açıklanmasında son dönemlerde sıkça bahsedilen Th17, IL-17, IL-23'ün otoimmün hastalıkların immünoopatogenezindeki öneminden bahsedilmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar , psoriasis hastalarına cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulandığında, tükürükte IL-2, IL-6 ve sIgA düzeylerinin azaldığını gösterdiği halde, inflamasyon ve otoimmünitinin açıklanmasında güncel bir konu olan Th17 hücreleri ve IL-17/IL-23 seviyelerine çalışmalarında bakmamışlardır (163). Haghi ve ark. ile Duarte ve ark. yaptıkları çalışmalarda, periodontitis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi

sonrasında dişeti oluğu sıvısında (DOS) ve dolaşımında Th17 hücreleri ile IL-17 ve IL-23'te azalma görüldüğünü için, psoriasis hastalarında bu proinflamatuvar sitokinler üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır (210, 211). Th17 hücreleri, T hücrelerinin bir alt türü olarak tanımlanmaktadır; bu hücreler Th1/Th2 hücreleri tarafından tam açıklanamayan otoimmünite ve inflamasyonla karakterize edilen hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasında da önemli bir rol oynamaktadır (12). Artan kanıtlar, IL-23'ün sitotoksik Th17 hücrelerinin çoğalmasında kritik bir rol oynadığını göstermektedir. IL23, Th17 hücrelerinin stabilitesini ve devamlılığını sağlayarak, onların proinflamatuvar sitokinler (IL-17 vb.) üretmesini teşvik eder (163). Bu mekanizma, psoriasis ve diğer inflamatuvar bozukluklarda, immünoinflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde IL-23'ü "ana düzenleyici" konumuna getirir. IL-17 ise diş eti dokularında patolojik etkilere sahip olabilen bir inflamatuvar tepkiyi indükleyerek nötrofil spesifik kemokinlerin, akut inflamasyonun mediatörlerinin, matriks metalloproteinazların ve proinflamatuvar sitokinlerin uyarılmasında rol alır (163). Psoriasis ve periodontitisin inflamasyon mekanizmalarındaki bahsedilen benzerlik, vücutta iki hastalığın da birbirlerini etkileyecek inflamatuvar yük oluşturduğu görüşünü desteklemektedir Psoriasis hastalarına uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin inflamatuvar yükü azaltacağı düşünülmektedir (163). Çalışmamızın bulguları ve yukarıdaki araştırmaların bulgularını bir arada değerlendirdiğimizde; gingival inflamasyondaki azalma SCD'nin azalmasına neden olmuş olabilir.

Elde ettiğimiz verilerdeki KAD değerleri, her üç grupta da grup içinde değerlendirildiğinde, hastaların tedavi sonrası KAD değerlerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede arttığı gözlenmiştir ($p < 0,05$).

Literatürdeki psoriasis hastalarının KAD bulguları farklılık göstermektedir. Jia ve ark.'nın yaptıkları çalışmada belirtildiği gibi, bu çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında SCD'nin azalmasına paralel olarak KAD'ın da yeni ataşman oluşumuyla birlikte azalması beklenmekteydi (212). Psoriasis hastalarında Uçan ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında KAD'ın tedavi öncesine göre arttığı görülmüştür (163).

Bununla birlikte bizim KAD bulgularımız yukarıda belirtilen araştırmaların bulgularından farklı ve Uçan ve ark. (163) çalışmasına benzer şekilde olduğu gibi tedavi sonrasında öncesine göre artmaktadır:

KAD, SCD ve klinik ataşman kaybı değerlerinin toplamıyla elde edilen bir

parametredir. SCD azalırken KAD'ın artması, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası inflamasyonun çözülmesine bağlı klinik ataşman kaybının artması ve dolayısıyla bu artışın KAD sonucuna yansımaya bağlı olabilir. Diğer taraftan, her üç çalışma grubumuzda da periodontal durum gingivitis/ periodontitis ve hatta evre ve derecelendirme göz önüne alınarak değerlendirilmediği için, tedavi sonrası KAD ortalaması tedavi öncesine göre net ve güvenilir bir biçimde ortaya konulmamış olabilir. Bu çalışmamızın önemli bir limitasyonudur. Bununla birlikte Uçan ve ark. Çalışmasında periodontal durum sınıflandırması yapmadan klinik ve immünolojik parametreleri değerlendirmiştir (163).

Çalışmamızda inflamasyon parametreleri olarak kabul edilen Gingival indeks ve Sondalamada Kanama İndeksi her üç grupta da cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli derecede azalmıştır ($p < 0,05$). Bizim çalışmamızın bulgularına benzer şekilde psoriasis hastalarına uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin değerlendirildiği tek çalışma olan Uçan ve ark. çalışması da; GI skorlarının, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında azaldığını göstermiştir (163).

Uçan ve ark. psoriasis hastalarında yaptıkları çalışmada; gingival indeks (GI) ve sondalamada kanama indeksi (SKI) skorlarında azalma gözlenmiştir (163). Sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarında Arslan ve ark. yaptığı çalışmada da cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında 6. Haftada SKI ve GI skorlarının azalma olduğunu bildirilmiştir (213).

Thaleghani ve ark. ile Haghi ve ark. yaptığı çalışmalarda, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında Th17, IL-17 ve IL-23 düzeylerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (210, 214). Çalışmamızda SKI ve GI skorlarının düşmesi, cerrahi olmayan periodontal tedavinin periodontal dokulardaki inflamasyonu baskıladığının klinik göstergesidir. Psoriasis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi inflamatuvar yükü azaltabilir. Ayrıca, periodontal tedavi sadece diş eti sağlığı üzerinde değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon üzerinde de olumlu bir etkiye sahip olabilir (163). Bu nedenle, multidisipliner bir yaklaşım benimsenerek, cerrahi olmayan periodontal tedavinin, psoriasis hastalarının tedavisinde standart bir protokol haline getirilmesi önerilmektedir.

Çalışmamızın inflamasyon parametre bulgularını ve Uçan ve ark. bulgularını bir arada değerlendirdiğimizde; psoriasis hastalarına uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin mekanik yolla mikroorganizmaları ve nekrotik sementi uzaklaştırması sonucunda, psoriasis tedavisi için kullanılan farklı immünmodulator ilaçların etki mekanizmalarından

bağımsız olarak, periodontal patojenler ile konak hücreleri arasındaki etkileşimi azaltıp, immünoinflamatuvar yanıtı baskıladığı ve bu nedenle GI ve SKI değerlerinin azalmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda periodontopatojenlerin bir göstergesi olarak kabul edilen plak indeksi skorlarını her üç grupta da grup içerisinde incelediğimizde, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli bir farkın olduğu görülmüştür. ($p < 0,05$)

Uçan ve ark. psoriasis hastalarına uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin değerlendirildiği çalışmasında PI skorlarının tedavi sonrasında öncesine göre azaldığı görülmüştür. Aynı zamanda sistemik olarak sağlıklı periodontitisli hastalarda yapılan çalışmalarda da cerrahi olmayan periodontal tedavinin plak indeksini azalttığı sayısız çalışmada gösterilmiştir (199). Mlachkova ve ark. yaptıkları bir çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavinin plak indeksini azalttığını bulmuştur (215). Bir başka çalışmada D'Isidoro ve ark. da plak indeksinin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda azaldığını tespit etmiştir (216).

Çalışmamızın cerrahi olmayan tedavi öncesi ve sonrası PI sonuçlarını ve benzer hasta grubundaki tedavi öncesi ve sonrası PI bulgularını inceleyen Uçan ve ark.'nın çalışmasını bir arada değerlendirdiğimizde; cerrahi olmayan periodontal tedavinin mekanik olarak diş taşı ve nekrotik sementi uzaklaştırmanın yanı sıra, hastanın oral hijyen motivasyonunu da arttırdığı ve periodontal hastalıkların nüksünü azalttığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, plak indeksi değerlerindeki azalma; KAD hariç tüm periodontal klinik parametrelerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma meydana gelmesini sağlayarak periodontal klinik iyileşme üzerinde de olumlu etkilere sahip olmuştur.

Literatürde psoriasis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik sonuçlarını değerlendiren sadece bir çalışma mevcut olmasına rağmen (163), psoriasis hastalarında uygulanan farklı immünmodülatör tedavilerin, cerrahi olmayan periodontal tedaviye etkilerini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamız literatürdeki bu boşluğu doldurmakta ve bu konuda ilk olma özelliğini taşımaktadır. Bu ayrıntının rehberliğinde, cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkilerini, çalışma gruplarımız arasında ayrı ayrı tartışacağız:

Çalışmamızda, psoriasis hastalarında gruplar arası değerlendirme yapılırken; Metotreksat, Sekukinumab ve Ustekinumab kullanan psoriasis hasta gruplarındaki bireylerin

periodontal hastalıklarının evre/derecelendirme kriterlerine bakılmaksızın, aynı ilaç tedavisini alan tüm psoriatik bireyler aynı çalışma grubunda değerlendirilmiştir. Yani; çalışma gruplarımızda gingivitisli ve periodontitisli bireyler aynı ilaç grubuna dahil edilmiş ve periodontal sağlıklı bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Yaptığımız çalışmada; cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesinde ve sonrasında SCD değerleri gruplar arasında ayrı ayrı karşılaştırıldığında, her üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,001$).

Metotreksat, pek çok kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda kullanılan, geniş spektrumlu bir immünsupresif ajandır (217). DNA sentezini inhibe ederek, bağışıklık hücrelerinin çoğalmasını ve aktivasyonunu engeller. Böylece genel bir antiinflamatuvar etki sağlar. Bu ilaç; psoriasis hastalarında da yaygın olarak kullanılmaktadır (74). Biyolojik tedaviler; psoriatik inflamasyonda görevli spesifik sitokinleri veya sitokin reseptörlerini bloke eden monoklonal antikörler veya füzyon proteinleridir. Bu ajanlar, bağışıklık sisteminin aşırı veya yetersiz yanıtını modüle ederek tedavi sağlarlar (218). Ustekinumab ve Sekukinumab gibi biyolojik tedaviler, inflamatuvar kaskadın daha spesifik sitokinlerini baskılaması ve genellikle daha az yan etekli olmaları nedeniyle metotreksata kıyasla daha çok tercih edilmektedir (219). Biyolojik tedavilerden sekukinumab, IL-17A'yı hedef alan bir monoklonal antikördür. IL-17A'nın inhibisyonunun, psoriatik lezyonlardaki inflamatuvar yanıtı azaltacağı ve böylece deri ve periodontal dokulardaki inflamasyonu hafifleteceği düşünülmektedir (89). Ustekinumab ise, IL-12 ve IL-23'ü hedef alarak Th1 ve Th17 hücre yanıtlarını inhibe eder. Böylece, inflamatuvar kaskadın erken basamaklarında etkili olarak inflamasyonun azaltılmasını ve klinik semptomların hafifletilmesini sağlayabilir (220).

Sonuç olarak yukarıda da belirttiğimiz gibi; psoriasis tedavisinde kullanılan üç farklı tedavi seçeneğinin en önemli ortak klinik özelliği, antiinflamatuvar etki göstererek ya da proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak immünoölütör mekanizmaları harekete geçirmeleridir. Bilindiği gibi, periodontal hastalıklar kronik immünoinflamatuvar hastalıklardır ve konak duyarlılığı yüksek bireylerde konak hücreleri- periodontopatojenler arasındaki etkileşim sonrasında, antiinflamatuvar etkinin azalması ve proinflamatuvar etkinin artması nedeniyle meydana gelmektedir. Çalışmamızda tedavi öncesi / tedavi sonrası SCD değerlerinin gruplar arası değişmemesi; azalan antiinflamatuvar/artan proinflamatuvar etkiye bağlı olarak meydana gelen immünoinflamatuvar yanıtın her 3 grupta da benzer etki mekanizmasına sahip olması ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, her üç ilaç grubunda da

cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SCD değerlerinde tedavi öncesine göre azalması, periodontal tedavinin etkisinin yanı sıra ilaçların antiinflamatuvar/proinflamatuvar etkileri ile de ilişkili olabilir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz her üç gruptaki hasta verilerinin, tedavi öncesi ve sonrası KAD değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,001$).

Çalışmamızda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası her üç grupta da SCD değerlerinin azalmasına rağmen, KAD değerlerindeki artış, inflamasyonun çözülmesine bağlı klinik ataşman kaybının artması ve dolayısıyla bu artışın KAD sonucuna yansımaya bağlı olabilir. Ayrıca, çalışma gruplarımız arasında KAD değerlerinde anlamlı bir fark olmamasının nedeni; psoriasis tedavisinde kullanılan üç farklı immünmodülatör ilacın oluşturduğu antiinflamatuvar etkinin tüm gruplarda benzer etki göstermesi ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmada, cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesinde üç ilaç grubu arasında SKI ve GI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememişken ($p > 0,001$), tedavi sonrasında sekukinumab ve ustekinumab kullanan hastaların, metotreksat kullanan hastalara kıyasla daha düşük inflamatuvar parametrelere yani SKI ve GI değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Ancak, sekukinumab kullanan hastalar ile ustekinumab kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenememiştir ($p > 0,001$).

Literatürde psoriasis hastalarında kullanılan üç farklı immünmodülatör tedavinin, cerrahi olmayan periodontal tedaviye etkilerini karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız, psoriasis hastalarında kullanılan farklı tedavilerin, cerrahi olmayan periodontal tedaviye SKI ve GI skorları üzerinden etkilerinin değerlendirilerek karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Yaptığımız çalışmada, metotreksat ve biyolojik tedaviler arasındaki en önemli fark, metotreksatın genel ve non-spesifik bir etki göstermesine karşın, biyolojik tedavilerin inflamasyon kaskadındaki belli proinflamatuvar sitokinleri hedeflemesidir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucunda SCD değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, SKI ve GI değerlerinde görülen farklılıklar, Th17 hücreleri ve IL-17/IL-23 sitokinlerinin, hem psoriasis hem de periodontal inflamasyonun patogeneğinde oynadığı önemli rolü doğrulamaktadır (12).

Sonuç olarak, Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında klinik inflamasyon parametrelerinden GI ve SKI'nın azalmış olması nedeniyle, sekukinumab ve ustekinumabın, metotreksata göre, periodontal inflamasyonu daha fazla azalttığını ve bunun sonucunda periodontal inflamasyonun sistemik inflamasyona olan etkisi nedeniyle psoriatik lezyonları da azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, bu sonuçları desteklemek ve tedavi stratejilerini optimize etmek için daha geniş kapsamlı ve uzun vadeli klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmamızda, cerrahi olmayan periodontal tedavinin sonuçları üzerine farklı psoriasis ilaçları kullanan hasta grupları arasında Plak İndeksi açısından istatistiksel bir farklılık tespit edilememiştir ($p > 0,001$).

Literatürde, psoriasis tedavisi için kullanılan üç farklı ilacın cerrahi olmayan periodontal tedaviye etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma olmamasına rağmen, psoriasis hastalarında plak indeksinin gruplar arasında karşılaştırıldığı bazı çalışmalar gösterilmiştir. Qiao ve ark. metaanalizinde, psoriasis hastaları, psoriasis olmayan kişilerle karşılaştırıldığında; kontrol grubu ile psoriasis hastaları arasında PI değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (155). Elde ettiğimiz sonuçlar, literatürdeki bu bulgularla uyumludur.

Yaptığımız çalışmada; yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarda olduğu gibi her bir grupta standart cerrahi olmayan periodontal tedavi protokolü uygulanmıştır. Ayrıca, gruplar arasında çalışmanın sonucunu etkileyebilecek oral hijyen alışkanlıklarına bağlı değişkenlik olmamasına dikkat edilmiştir. Yukarıdaki bilgiler ve elde ettiğimiz sonuçları bir arada değerlendirdiğimizde; her bir grupta benzer PI değerleri ölçülmesi, gruplar arasında oral hijyen alışkanlıkları açısından bir standardizasyon sağlandığının ve kullanılan ilaçların klinik periodontal parametreler üzerinden karşılaştırması için daha güvenilir bir zemin oluştuğunun göstergesidir.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonlarından biri, çalışmamıza dahil edilen hastaların periodontal sınıflandırmaya göre gruplandırılmamasıdır. Periodontal hastalıklar, farklı tiplerde ve şiddetlerde ortaya çıkabilir. Bu farklılıklar, cerrahi olmayan periodontal tedavinin sonuçlarını ve periodontal hastalığın seyrini önemli ölçüde etkileyebilir. Özellikle, çalışmaya dahil edilen psoriasis hastalarının periodontal durumlarının evre/derecelerine göre ayrılmaması ve hasta yüzdelerinin belirtilmemesi sonuçların daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Gelecek çalışmalarda, hastalar periodontal hastalıkların evre ve derecelerine göre sınıflandırılarak, daha detaylı ve anlamlı sonuçlar elde edebilir.

Çalışmada psoriasis tedavisi görmeyen bir kontrol grubunun eksikliği, elde ettiğimiz sonuçların psoriasis tedavisi uygulanmayan hastalarla karşılaştırılmasını engellemiştir. Kontrol grubunun bulunmaması, psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçların cerrahi olmayan periodontal tedavi ve periodontal sağlık üzerindeki etkilerinin daha net bir şekilde değerlendirilmesini zorlaştırmış olabilir.

Retrospektif çalışmanın Trabzon bölgesi ve KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi'ne bağlı olarak yapılmış olması, sonuçların genel popülasyon üzerine genelleştirilmesini zorlaştırabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada benzer etyopatojenik mekanizmaya sahip olan/kronik inflamatuvar süreç gösteren, psoriasisli ve periodontal hastalığa sahip bireylerde, 3 farklı sistemik tedavinin cerrahi olmayan periodontal tedaviye olan ilave etkisi incelenmiştir. Çalışmanın bulguları, psoriasisli hastalarda kullanılan biyolojik ajanların konvansiyonel tedaviye göre periodontal inflamasyonu daha etkin biçimde baskıladığını göstermektedir. Periodontal inflamasyonun sistemik inflamasyona neden olabileceği ve psoriasisin prognozunu daha olumsuz yönde etkileyebileceği düşüncesinden hareketle, biyolojik ajanların özellikle periodontal sorunları olan psoriasisli hastalarda daha yaygın olarak kullanılmasının, hastaların psoriyatik lezyonların klinik iyileşmesinde ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinin artırılmasında daha etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte, psoriasis ve periodontal hastalık arasındaki tam olarak aydınlatılmamış mekanizmaların ortaya çıkarılması için, moleküler temelli, daha fazla standardize edilmiş, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Psoriasis nedeniyle Metotreksat, Sekukinumab ve Ustekinumab tedavisi gören hastalarda kullanılan ilaçların klinik periodontal durum ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye etkinliğinin karşılaştırıldığı, aynı zamanda hastaların ağız ve diş sağlığına yönelik uygulamalarının değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hastaların demografik verileri değerlendirildiğinde, psoriasis tedavisi için metotreksat, ustekinumab ve sekukinumab kullanan hasta grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir.
2. Her üç grupta da cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası tedavi öncesine göre klinik periodontal parametrelerde önemli derecede iyileşme sağlanmıştır. Klinik periodontal parametrelerde görülen iyileşmelerin, cerrahi olmayan periodontal tedavinin klinik başarısı ve psoriasis hastalarında kullanılan immünmodülatörlerin antiinflamatuvar etkinliği ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.
3. Klinik periodontal parametreler üç grup arasında ayrı ayrı karşılaştırıldığında, cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Tedavi sonrası sekukinumab ve ustekinumab ile tedavi edilen hasta gruplarında GI ve SKI değerlerinin metotreksata göre istatistiksel olarak önemli seviyede düşük olduğu görülmüştür.
4. SCD, KAD ve PI değerlerinde ise iki grup arasında tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SCD, KAD ve PI değerlerinin her üç grupta da benzer olması, cerrahi olmayan periodontal tedavinin her üç grupta da benzer sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir.
5. SKI ve GI değerleri, sekukinumab ve ustekinumab kullanan hastalarda, konvansiyonel yöntem olan metotreksata göre daha fazla azalmış olsa da bu iki güncel biyolojik tedaviler arasında birbirlerine göre bir üstünlük bulunamamıştır.
6. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında SKI ve GI değerlerindeki azalmalar; inflamasyonun klinik bulgularında iyileşme olduğunu ve inflamatuvar yükün azaldığını göstermektedir. İnflamatuvar yükün azalması, psoriasis prognozunu olumlu yönde etkileyebilir.
7. Biyolojik tedavi gören hastalarda inflamatuvar yükün sistemik konvansiyonel tedavi yöntemi olan metotreksata göre daha fazla azalması, biyolojik ajanların psoriasis

tedavisinde de metotreksata göre daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

8. Çalışmamız, psoriasis hastalarında periodontal tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve standart hale getirilmesi konusunda klinik uygulamalara rehberlik edebilir. Ancak, bu bulguların doğruluğunu ve genellenebilirliğini artırmak için daha geniş hasta gruplarıyla yapılan kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle sekukinumab, ustekinumab ve metotreksat gibi immünmodülatör ilaçların periodontal tedaviye olan etkilerini daha iyi anlamak, psoriasis hastalarının prognozunu ve genel sağlık durumunu iyileştirebilir.
9. Multidisipliner bir yaklaşım da tedavi sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Dermatologlar ve diş hekimleri arasında sıkı bir iş birliği sağlanmalı ve psoriasis hastalarının periodontal sağlık durumu düzenli olarak takip edilmelidir. Bu iş birliği, hastaların genel sağlık durumunun iyileştirilmesine katkı sağlayabilir. Ortak tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve bu protokollerin hem dermatologlar hem de diş hekimleri tarafından uygulanması gerekmektedir. Bu, hastaların hem psoriasis hem de periodontal sağlık sorunlarının eş zamanlı olarak yönetilmesini sağlayarak, tedavi süreçlerinin daha verimli ve etkili olmasına katkıda bulunabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Onaral D (n.d.). Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021.
2. Alpsoy E, Şendur N, Ergun T et al. (2020). Tüm Yönleriyle Psoriasis. *Türk Dermatoloji Derneği* 1 st ed.
3. Mahil SK, Capon F, Barker JN (2015). Genetics of Psoriasis. *Dermatologic Clinics* 33: 1–11.
4. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang Y-H, Homey B, Cao W, Wang Y-H, Su B, Nestle FO (2007). Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 449: 564–569.
5. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, Homey B, Barrat FJ, Zal T, Gilliet M (2009). Self-RNA–antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *Journal of Experimental Medicine* 206: 1983–1994.
6. Mahil SK, Capon F, Barker JN (2016). Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Seminars in immunopathology* (Vol. 38), Springer, pp 11–27.
7. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO (2009). The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 129: 1339–1350.
8. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J (2009). Mechanisms of Disease: Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 361: 496–509.
9. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, Ferrándiz C, Puig L, Sánchez-Carazo JL, Psoriasis WG on C in (2013). Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 27: 1387–1404.
10. Egeberg A, Mallbris L, Gislason G, Hansen PR, Mrowietz U (2017). Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of the*

European Academy of Dermatology and Venereology 31: 288–293.

11. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers* 3: 1–14.
12. Bunte K, Beikler T (2019). Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases. *International journal of molecular sciences* 20: 3394.
13. Conti HR, Shen F, Nayyar N, Stocum E, Sun JN, Lindemann MJ, Ho AW, Hai JH, Yu JJ, Jung JW (2009). Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *Journal of Experimental Medicine* 206: 299–311.
14. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A (2015). Cytokines in psoriasis. *Cytokine* 73: 342–350.
15. Boehncke W-H (2015). Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheumatic Disease Clinics* 41: 665–675.
16. Bologna JL, Schaffer J V, Cerroni L (2018). *Dermatologia* Elsevier Health Sciences.
17. Stokar E, Goldenberg G (2014). The history of psoriasis. *Psoriasis Forum* (Vol. 20), SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA, pp 152–156.
18. Özdemir M, Koç E (2012). *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*, 1. Baskı.
19. Güneş AT, ALTINER D (2005). Psoriyazisin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 1: 1–4.
20. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MOA, Gürgey E (2002). The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International journal of dermatology* 41: 220–224.
21. Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B, Bahçetepe N, Keskin S, Antonova M, Küçüktaş M, İbrahimbaş Y, Kılıç B, Özbostancı B (2012). The prevalence of psoriasis and vitiligo in a rural area in Turkey. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology* 6.

22. Burden AD, Kirby B (2016). Psoriasis and related disorders. *Rook's Textbook of Dermatology, Ninth Edition* 1–64.
23. Güreler MA, Adışen E (2008). Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm* 42.
24. Henseler T, Christophers E (1985). Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 13: 450–456.
25. Christophers E (2001). Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and experimental dermatology* 26: 314–320.
26. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R (2015). Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Molecular immunology* 64: 313–323.
27. Andressen C, Henseler T (1982). Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 33: 214–217.
28. Skov, Baadsgaard (2000). Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clinical and experimental dermatology* 25: 57–61.
29. Fry L, Baker BS (2007). Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in dermatology* 25: 606–615.
30. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H (2003). Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *British Journal of Dermatology* 149: 530–534.
31. Hone SW, Donnelly MJ, Powell F, Blayney AW (1996). Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 21: 546–547.
32. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Wetter DA (2017). Periodontitis and risk of psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 31: 857–862.
33. Zaredar N, Mahmoudi H, Soori T, Teimourpour A, Balighi K, Farid AS,

- Daneshpazhooh M (2023). Infections in Hospitalized Patients with Psoriasis in a Skin Referral Hospital. *Dermatology Practical & Conceptual* 13.
34. Keller JJ, Wu C, Lin H (2013). Increased risk of psoriasis following chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a population-based matched-cohort study. *British Journal of Dermatology* 168: 289–294.
 35. Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G (2010). Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatologic therapy* 23: 155–159.
 36. Yousaf A, Raiker R, Davis SM, Gayam S, Zinn Z (2021). Association between psoriasis, psoriatic arthritis and gastrointestinal disease: an exploratory nationwide inpatient sample analysis. *Wiener klinische Wochenschrift* 133: 586–593.
 37. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer J V, Schwarz T, Stingl G (2008). *Dermatology* 2nd edition.
 38. Burns T, Breathnach SM, Cox N, Griffiths C (2008). *Rook's textbook of dermatology* John Wiley & Sons.
 39. Ros AM, Wennersten G (1986). Photosensitive psoriasis--clinical findings and phototest results. *Photo-dermatology* 3: 317–326.
 40. Armstrong AW (2014). Psoriasis provoked or exacerbated by medications: identifying culprit drugs. *JAMA dermatology* 150: 963.
 41. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J (2000). Drug-induced psoriasis: recognition and management. *American journal of clinical dermatology* 1: 159–165.
 42. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD (2005). Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Archives of dermatology* 141: 601–606.
 43. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths C (2005). Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the rheumatic diseases* 64: ii18–ii23.
 44. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, Pasquini P, Abeni D (2005). Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Archives of dermatology* 141: 1580–1584.

45. Rousset L, Halioua B (2018). Stress and psoriasis. *International journal of dermatology* 57: 1165–1172.
46. Krueger G, Ellis CN (2005). Psoriasis—recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 53: S94–S100.
47. Voorhees JJ (1977). Pathophysiology of psoriasis. *Annual review of medicine* 28: 467–473.
48. Snowden JA, Heaton DC (1997). Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. *British Journal of Dermatology* 137: 130–132.
49. Strange P, Cooper KD, Hansen ER, Fisher G, Larsen JK, Fox D, Krag C, Voorhees JJ, Baadsgaard O (1993). T-lymphocyte clones initiated from lesional psoriatic skin release growth factors that induce keratinocyte proliferation. *Journal of investigative dermatology* 101: 695–700.
50. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A (2007). Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Current rheumatology reports* 9: 461–467.
51. Nickoloff BJ, Schröder JM, Von Den Driesch P, Raychaudhuri SP, Farber EM, Boehncke W, Morhenn VB, Rosenberg EW, Schön MP, Holick MF (2000). Is psoriasis a T-cell disease? *Experimental Dermatology: Controversies in Experimental Dermatology Section Editor: Ralf Paus, Hamburg* 9: 359–375.
52. Bos JD, De Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G (2005). Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *British Journal of Dermatology* 152: 1098–1107.
53. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, Gonzalez J, Krueger JG, Lowes MA (2009). Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *Journal of Investigative Dermatology* 129: 79–88.
54. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ (1993). The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-

- helper type 1 cell-mediated response. *Journal of investigative dermatology* 101: 701–705.
55. Silness J, L  e H (1964). Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontologica Scandinavica* 22: 121–135.
56. Ergun T (2008). Psoriasisin Etyopatogenezi. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm* 42.
57. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM (2007). The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in dermatology* 25: 524–528.
58. Elder DE (2014). *Lever’s histopathology of the skin* Lippincott Williams & Wilkins.
59. Akkaya VB, CEYHAN AM (2005). Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 1: 62–67.
60. Durmuş    (2022). Psoriasis ve Periodontitisli Hastalarda Serum ve Di  eti Olu  u Sıvısında Yardımcı T H  cre 9/17/22 Sitokin D  zeylerinin Kar  ıla  tırılması.
61. Russo PAJ, Ilchef R, Cooper AJ (2004). Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australasian journal of dermatology* 45: 155–161.
62. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnette T, Paul C, Richard M-A, Beylot-Barry M, Misery L, Joly P, Le Maitre M (2015). Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 73: 242–248.
63. Machado-Pinto J, Diniz M dos S, Bavoso NC (2016). Psoriasis: new comorbidities. *Anais brasileiros de dermatologia* 91: 8–14.
64. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM (2017). Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 76: 393–403.
65. Vide J, Magina S (2017). Moderate to severe psoriasis treatment challenges through the era of biological drugs. *Anais brasileiros de dermatologia* 92: 668–674.

66. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, Armstrong AW, Connor C, Cordoro KM, Elewski BE (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *Journal of the American Academy of Dermatology* 80: 1073–1113.
67. Finlay AY (2005). Current severe psoriasis and the rule of tens. *British Journal of Dermatology* 152: 861–867.
68. Kim N, Thrash B, Menter A (2010). Comorbidities in psoriasis patients. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* (Vol. 29), WB Saunders, pp 10–15.
69. Obradors M, Blanch C, Comellas M, Figueras M, Lizan L (2016). Health-related quality of life in patients with psoriasis: a systematic review of the European literature. *Quality of Life Research* 25: 2739–2754.
70. Ferreira BIRC, Abreu JLPDC, Dos Reis JPG, Figueiredo AMDC (2016). Psoriasis and associated psychiatric disorders: a systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 9: 36.
71. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F (2011). Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research* 303: 1–10.
72. Tan X, Feldman SR, Balkrishnan R (2012). Quality of life issues and measurement in patients with psoriasis. *Psoriasis: targets and therapy* 13–23.
73. Gündoğdu M (n.d.). Biyolojik ajan kullanan psoriasis hastalarında tedavi etkinliğinin psoriasis alan şiddet indeksi ve yaşam kalite indeksleri ile değerlendirilmesi.
74. Alper S, Akyol M, Atakan N, Başkan EB, Gürer MA, Koç E, Onsun N, Özarmağan G, Şentürk N, Yaylı S (2012). Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm* 46.
75. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, Costanzo A, Conti A, Dapavo P, De Simone C (2017). Italian guidelines on the systemic

- treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 31: 774–790.
76. Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbul Başkan E, Gürer MA, Koç E, Onsun N, Özarmağan G, Şentürk N, Yaylı S (2016). Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2016.
 77. Amatore F, Villani A, Tauber M, Viguier M, Guillot B, Dermatologie) PRG of the FS of D (Groupe de R sur le P de la SF de (2019). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 33: 464–483.
 78. Chiricozzi A, Pimpinelli N, Ricceri F, Bagnoni G, Bartoli L, Bellini M, Brandini L, Caproni M, Castelli A, Fimiani M (2017). Treatment of psoriasis with topical agents: Recommendations from a Tuscany Consensus. *Dermatologic therapy* 30: e12549.
 79. Lebwohl M, Ting P, Koo J (2005). Psoriasis treatment: traditional therapy. *Annals of the rheumatic diseases* 64: ii83.
 80. Fototerapisi UB (n.d.). Genel İlkeler ve Mekanizmalar. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016* 13.
 81. Warren RB, Griffiths CEM (2008). Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clinics in dermatology* 26: 438–447.
 82. Bayrak Öztürk S (n.d.). Psoriasis tanılı hastalarda sistemik tedavilerin etkinliklerinin psoriasis yaşam kalitesi ve fonksiyonları üzerinden değerlendirilmesi ve tedavi sürekliliğini etkileyen faktörler.
 83. Onsun N (2008). Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm* 42.
 84. Peters BP, Weissman FG, Gill MA (2000). Pathophysiology and treatment of psoriasis. *American journal of health-system pharmacy* 57: 645–659.
 85. Philipp S, Kokolakis G, Sabat R (2016). Systemic treatments for psoriasis and psoriatic arthritis. *Der Hautarzt* 67: 464–471.
 86. Friedrich–Rust M, Ong M, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann

- E (2008). Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 134: 960–974.
87. Zweegers J, Otero ME, van den Reek JMPA, van Lumig PPM, Driessen RJB, Kievit W, Seyger MMB, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ (2016). Effectiveness of biologic and conventional systemic therapies in adults with chronic plaque psoriasis in daily practice: a systematic review.
 88. Rønholt K, Iversen L (2017). Old and new biological therapies for psoriasis. *International journal of molecular sciences* 18: 2297.
 89. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Leonardi CL (2011). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 65: 137–174.
 90. Kolios AGA, Yawalkar N, Anliker M, Boehncke W-H, Borradori L, Conrad C, Gilliet M, Häusermann P, Itin P, Laffitte E (2016). Swiss S1 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 232: 385–406.
 91. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A (2018). Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Therapeutic advances in chronic disease* 9: 5–21.
 92. Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F (2018). Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book: Newman and Carranza's Clinical Periodontology E-Book.
 93. Jastrow M (1914). The medicine of the Babylonians and Assyrians. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 7: 109–176.
 94. Gold SI (1985). Periodontics. The past: Part (I). Early sources. *Journal of Clinical Periodontology* 12: 79–97.
 95. Shklar G, Chernin D (2000). Eustachio and "Libellus de dentibus" the first book devoted to the structure and function of the teeth. *Journal of the History of Dentistry* 48: 25–30.

96. Carranza F, Shklar G, Williams R (2003). History of periodontology.
97. Pandey N, Koju S, Khapung A, Gupta S, Aryai D, Dharni B (2020). Dental floss prescription pattern among the dental interns of Nepal. *JNMA: Journal of the Nepal Medical Association* 58: 580.
98. Hoffmann-Axthelm W (1981). History of Dentistry 435.
99. Ainamo J, Talari A (1976). The increase with age of the width of attached gingiva. *Journal of Periodontal Research* 11: 182–188.
100. Mattos C, periodontology RS-J of, 2008 undefined (2008). A quantitative evaluation of the spatial displacement of the gingival zenith in the maxillary anterior dentition. *Wiley Online LibraryCML Mattos, RB SantanaJournal of periodontology, 2008•Wiley Online Library* 79: 1880–1885.
101. Ainamo J, Löe H (1966). Anatomical characteristics of gingiva. A clinical and microscopic study of the free and attached gingiva. *The Journal of Periodontology* 37: 5–13.
102. Melcher AH (1976). On the repair potential of periodontal tissues. *Journal of periodontology* 47: 256–260.
103. No Title www.researchgate.net/figure/Periodontium-structures-HE-with-normal-definition-B-alveolar-bone-PL-137-periodontal_fig2_277838053 (n.d.). .
104. Dastmalchi R, Poison A, Bouwsma O, Proskin H (1990). Cementum thickness and mesial drift. *Journal of Clinical Periodontology* 17: 709–713.
105. Grzesik WJ, Narayanan AS (2002). Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 13: 474–484.
106. Armitage GC (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* 4: 1–6.
107. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium:

- Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* 89: S74–S84.
108. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology* 89: S1–S8.
 109. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology* 89: S159–S172.
 110. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of clinical periodontology* 45: S219–S229.
 111. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000* 14: 33–53.
 112. Fraser IDC, Germain RN (2009). Navigating the network: signaling cross-talk in hematopoietic cells. *Nature immunology* 10: 327–331.
 113. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of clinical periodontology* 45: S44–S67.
 114. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile W V, Graziani F (2018). 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* 89: S173–S182.
 115. Oppermann R V, Haas AN, Rösing CK, Susin C (2015). Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. *Periodontology 2000* 67: 13–33.

116. Kirst ME, Li EC, Alfant B, Chi Y-Y, Walker C, Magnusson I, Wang GP (2015). Dysbiosis and alterations in predicted functions of the subgingival microbiome in chronic periodontitis. *Applied and environmental microbiology* 81: 783–793.
117. Contreras A, Moreno SM, Jaramillo A, Pelaez M, Duque A, Botero JE, Slots J (2015). Periodontal microbiology in Latin America. *Periodontology 2000* 67: 58–86.
118. Kinane DF, Lappin DF (2002). Immune processes in periodontal disease: a review. *Annals of Periodontology* 7: 62–71.
119. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology 2000* 14: 112–143.
120. Darveau RP, Tanner A, Page RC (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000* 14: 12–32.
121. Taylor JJ, Preshaw PM (2016). Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontology 2000* 70: 7–10.
122. Lanier L (1991). Cells of the immune response: lymphocytes and mononuclear phagocytes. *Basic and Clinical Immunology, Seventh edition, Newark: Appleton & Lange* 64–66.
123. Cochran DL (2008). Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of periodontology* 79: 1569–1576.
124. Armitage GC (1996). Periodontal diseases: diagnosis. *Annals of Periodontology* 1: 37–215.
125. Haffajee AD, Dibart S, Kent Jr RL, Socransky SS (1995). Factors associated with different responses to periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology* 22: 628–636.
126. Lappin DF, MacLeod CP, Kerr A, Mitchell T, Kinane DF (2001). Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clinical & Experimental Immunology* 123: 294–300.

127. Takeuchi O, Akira S (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140: 805–820.
128. Takeda K, Kaisho T, Akira S (2003). Toll-like receptors. *Annual review of immunology* 21: 335–376.
129. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783–801.
130. Jin MS, Lee J-O (2008). Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes. *Immunity* 29: 182–191.
131. Takeda K, Akira S (2001). Roles of Toll-like receptors in innate immune responses. *Genes to Cells* 6: 733–742.
132. Taubman MA, Kawai T, Watanabe H, Eastcott JW, Smith DJ (1997). Cytokine/endothelial regulation of T lymphocyte transmigration produces anergy: a protective mechanism in periodontal disease. *Immunol Cell Biol* 75: 1–5.
133. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000* 14: 216–248.
134. Hajishengallis G, Chavakis T (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology* 21: 426–440.
135. Falcao A, Bullón P (2019). A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontology 2000* 79: 117–128.
136. Cobb CM (2006). Lasers in periodontics: a review of the literature. *Journal of periodontology* 77: 545–564.
137. Zhang X, Gu H, Xie S, Su Y (2022). Periodontitis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral diseases* 28: 33–43.
138. Su N-Y, Huang J-Y, Hu C-J, Yu H-C, Chang Y-C (2017). Increased risk of periodontitis in patients with psoriatic disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *PeerJ* 5: e4064.

139. Skudutyte-Rysstad R, Slevolden EM, Hansen BF, Sandvik L, Preus HR (2014). Association between moderate to severe psoriasis and periodontitis in a Scandinavian population. *BMC Oral health* 14: 1–9.
140. Lazaridou E, Tsikrikoni A, Fotiadou C, Kyrmanidou E, Vakirlis E, Giannopoulou C, Apalla Z, Ioannides D (2013). Association of chronic plaque psoriasis and severe periodontitis: a hospital based case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 27: 967–972.
141. Sarac G, Kapicioglu Y, Cayli S, Altas A, Yologlu S (2017). Is the periodontal status a risk factor for the development of psoriasis? *Nigerian Journal of Clinical Practice* 20: 474–478.
142. Woeste S, Graetz C, Gerdes S, Mrowietz U (2019). Oral health in patients with psoriasis—a prospective study. *Journal of Investigative Dermatology* 139: 1237–1244.
143. Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK, Olsen I, Jonsson R (2006). Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol* 24: 656–663.
144. Rademaker M, Agnew K, Anagnostou N, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, Gebauer K, Gupta M, Marshman G (2019). Psoriasis and infection. A clinical practice narrative. *Australasian Journal of Dermatology* 60: 91–98.
145. No Title (n.d.). .
146. Zenobia C, Hajishengallis G (2015). Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontology 2000* 69: 142–159.
147. Brooks JK (2018). Psoriasis: A review of systemic comorbidities and dental management considerations. *Quintessence International* 49.
148. Oliveira PSS de, Pereira MC, Silva de Paula SK, Lima EVA, Lima MM de A, Arruda RG de, Oliveira WLM de, Duarte ÂLBP, Pitta I da R, Rêgo MJMB (2016). Increased IL17A, IFNG, and FOXP3 transcripts in moderate-severe psoriasis: a major influence exerted by IL17A in disease severity. *Mediators of Inflammation* 2016.

149. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Gerou S, Kyrgidis A, Vakirlis E, Ioannides D (2015). IL-17A, IL-22, and IL-23 as markers of psoriasis activity: a cross-sectional, hospital-based study. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 19: 555–560.
150. Piskin G, Sylva-Steenland RMR, Bos JD, Teunissen M (2006). In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *The Journal of Immunology* 176: 1908–1915.
151. Díaz-Zúñiga J, Melgar-Rodríguez S, Rojas L, Alvarez C, Monasterio G, Carvajal P, Vernal R (2017). Increased levels of the T-helper 22-associated cytokine (interleukin-22) and transcription factor (aryl hydrocarbon receptor) in patients with periodontitis are associated with osteoclast resorptive activity and severity of the disease. *Journal of periodontal research* 52: 893–902.
152. Behfarnia P, Birang R, Pishva SS, Hakemi MG, Khorasani MM (2013). Expression levels of th-2 and th-17 characteristic genes in healthy tissue versus periodontitis. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)* 10: 23.
153. Nakib S, Han J, Li T, Joshipura K, Qureshi AA (2013). Periodontal disease and risk of psoriasis among nurses in the United States. *Acta Odontologica Scandinavica* 71: 1423–1429.
154. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S (2009). European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 23: 5–70.
155. Qiao P, Shi Q, Zhang R, E L, Wang P, Wang J, Liu H (2019). Psoriasis patients suffer from worse periodontal status—a meta-analysis. *Frontiers in medicine* 6: 212.
156. Antal M, Braunitzer G, Mattheos N, Gyulai R, Nagy K (2014). Smoking as a permissive factor of periodontal disease in psoriasis. *PloS one* 9: e92333.
157. Gheorghita D, Antal MA, Nagy K, Kertesz A, Braunitzer G (2016). Smoking and Psoriasis as Synergistic Risk Factors in Periodontal disease. *Fogorvosi Szemle* 109: 119–124.
158. Naldi L, Mercuri SR (2010). Epidemiology of comorbidities in psoriasis.

Dermatologic therapy 23: 114–118.

159. Keller JJ, Lin H (2012). The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. *British Journal of Dermatology* 167: 1338–1344.
160. Grossi SG, Genco RJ (1998). Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Annals of periodontology* 3: 51–61.
161. Akman A, Kacaroglu H, Yilmaz E, Alpsoy E (2008). Periodontal status in patients with pemphigus vulgaris. *Oral Diseases* 14: 640–643.
162. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, Bacanli A, Alpsoy E (2007). Relationship between periodontal findings and Behcet's disease: a controlled study. *Journal of clinical periodontology* 34: 485–491.
163. Ucan Yarkac F, Ogrum A, Gokturk O (2020). Effects of non-surgical periodontal therapy on inflammatory markers of psoriasis: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology* 47: 193–201.
164. Ainamo J, Bay I (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal* 25: 229–235.
165. Sharma A, Upadhyay DK, Gupta G Das, Narang RK, Rai VK (2022). IL-23/Th17 axis: a potential therapeutic target of psoriasis. *Current Drug Research Reviews Formerly: Current Drug Abuse Reviews* 14: 24–36.
166. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG (2018). Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *The Journal of Immunology* 201: 1605–1613.
167. Thibodaux RJ, Triche MW, Espinoza LR (2018). Ustekinumab for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a drug evaluation and literature review. *Expert Opinion on Biological Therapy* 18: 821–827.
168. Luo Z, Wang H, Wu Y, Sun Z, Wu Y (2014). Clinical significance of IL-23 regulating IL-17A and/or IL-17F positive Th17 cells in chronic periodontitis. *Mediators of Inflammation* 2014.
169. Koryürek ÖM, Togral AK, Koryürek MM, Eksioğlu HM (2015). Türk Psoriasis

Hastalarında Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler/The Factors Affecting Quality of Life in Turkish Psoriasis Patients. *Türk Dermatoloji Dergisi* 9: 123.

170. İnandır I, Aydemir Ö, Gündüz K, Danacı AE, Ermertcan AT (2003). Psoriasisli hastalarda yaşam kalite ölçeği geliştirilmesi.
171. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mørk C, Sigurgeirsson B (2002). Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology* 146: 1006–1016.
172. Yamazaki F (2021). Psoriasis: comorbidities. *The Journal of dermatology* 48: 732–740.
173. Dalmády S, Kemény L, Antal M, Gyulai R (2020). Periodontitis: a newly identified comorbidity in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert review of clinical immunology* 16: 101–108.
174. Genco RJ, Sanz M (2020). Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology* 2000 83: 7–13.
175. Su X, Zhang J, Qin X (2020). CD40 up-regulation on dendritic cells correlates with Th17/Treg imbalance in chronic periodontitis in young population. *Innate Immunity* 26: 482–489.
176. Sharma A, Raman A, Pradeep AR (2015). Association of chronic periodontitis and psoriasis: periodontal status with severity of psoriasis. *Oral Diseases* 21: 314–319.
177. Nijakowski K, Gruszczyński D, Kolasińska J, Kopała D, Surdacka A (2022). Periodontal disease in patients with psoriasis: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19: 11302.
178. Hegde R, Awan KH (2019). Effects of periodontal disease on systemic health. *Disease-a-month* 65: 185–192.
179. Jeffcoat MK, Jeffcoat RL, Gladowski PA, Bramson JB, Blum JJ (2014). Impact of periodontal therapy on general health: evidence from insurance data for five systemic conditions. *American journal of preventive medicine* 47: 166–174.
180. Chen G, Zhou D, Zhang Z, Kan M, Zhang D, Hu X, Feng G, Liu Y, He L (2012).

- Genetic variants in IFIH1 play opposite roles in the pathogenesis of psoriasis and chronic periodontitis. *International journal of immunogenetics* 39: 137–143.
181. Rendon A, Schäkel K (2019). Psoriasis pathogenesis and treatment. *International journal of molecular sciences* 20: 1475.
 182. Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Yamanegi K, Yamada N, Hata M, Yamane J, Terada N (2009). The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *Journal of dental research* 88: 633–638.
 183. Saporito FC, Menter MA (2004). Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* 50: 301–309.
 184. Xie Y, Liu Y, Liu Y (2021). Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatologic therapy* 34: e14926.
 185. Taskin C, Aydinyurt HS, Sancak T, Gevrek F, Demir C (2023). Effects of IL-17 Inhibition with Secukinumab in Experimental Periodontitis.
 186. Li B, Huang L, Lv P, Li X, Liu G, Chen Y, Wang Z, Qian X, Shen Y, Li Y (2020). The role of Th17 cells in psoriasis. *Immunologic research* 68: 296–309.
 187. Peddis N, Musu D, Ideo F, Rossi-Fedele G, Cotti E (2019). Interaction of biologic therapy with apical periodontitis and periodontitis: a systematic review. *Australian Dental Journal* 64: 122–134.
 188. Miranda LA, Islabao AG, Fischer RG, Figueredo CMS, Oppermann R V, Gustafsson A (2007). Decreased interleukin-1 β and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. *Journal of periodontology* 78: 1612–1619.
 189. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE (2009). Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of periodontology* 80: 1414–1420.
 190. Pers J, Saraux A, Pierre R, Youinou P (2008). Anti-TNF- α immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in

- subjects with rheumatoid arthritis. *Journal of periodontology* 79: 1645–1651.
191. Jung G-U, Han J-Y, Hwang K-G, Park C-J, Stathopoulou PG, Fiorellini JP (2018). Effects of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs on response to periodontal treatment in patients with rheumatoid arthritis. *BioMed research international* 2018.
 192. Queiroz-Junior CM, Bessoni RLC, Costa V V, Souza DG, Teixeira MM, Silva TA (2013). Preventive and therapeutic anti-TNF- α therapy with pentoxifylline decreases arthritis and the associated periodontal co-morbidity in mice. *Life sciences* 93: 423–428.
 193. Han JY, Reynolds MA (2012). Effect of anti-rheumatic agents on periodontal parameters and biomarkers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontal & implant science* 42: 3.
 194. Nicolini Verzeletti G, José Gaio E, Kuchenbecker Rösing C (2007). Effect of methotrexate on alveolar bone loss in experimental periodontitis in Wistar rats. *Acta Odontologica Scandinavica* 65: 348–351.
 195. Kamiya K, Oiso N, Kawada A, Ohtsuki M (2021). Epidemiological survey of the psoriasis patients in the Japanese Society for Psoriasis Research from 2013 to 2018. *The Journal of Dermatology* 48: 864–875.
 196. Chen K, Wang G, Jin H, Xu J, Zhu X, Zheng M, Gu H (2017). Clinic characteristics of psoriasis in China: a nationwide survey in over 12000 patients. *Oncotarget* 8: 46381.
 197. Gülekon A (2008). Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji 3rd ed İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri* 745–764.
 198. Yaylı S, Topbaş M, Arıca DA, Tuğcugil S, Çapkın E, Bahadır S (2016). Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm* 50.
 199. Cobb CM (2002). Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *Journal of clinical periodontology* 29: 22–32.

200. Drisko CH (2001). Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology* 2000 25.
201. Tanwar J, Hungund SA, Dodani K (2016). Nonsurgical periodontal therapy: A review. *Journal of oral research and review* 8: 39–44.
202. Shah HK, Sharma S, Goel K, Shrestha S, Niraula SR (2018). Probing Pocket Depth and Clinical Attachment Level between Non-Surgical and Surgical Periodontal Therapy in Chronic Periodontitis Patients: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Journal of Nepalese Society of Periodontology and Oral Implantology* 2: 40–44.
203. Greenstein G (2000). Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *The Journal of the American Dental Association* 131: 1580–1592.
204. Christgau M, Palitzsch K, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S (1998). Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *Journal of clinical periodontology* 25: 112–124.
205. Dietrich T, Ower P, Tank M, West NX, Walter C, Needleman I, Hughes FJ, Wadia R, Milward MR, Hodge PJ (2019). Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions–implementation in clinical practice. *British dental journal* 226: 16–22.
206. Robinson PJ, Vitek RM (1980). Periodontal examination. *Dental Clinics of North America* 24: 597–612.
207. Loe H (1967). The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *Journal of Periodontology* 38: 610–616.
208. El-Makaky Y, Shalaby HK (2020). The effects of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in diabetic patients: A randomized controlled trial. *Oral diseases* 26: 822–829.
209. Hamp S, Nyman S, Lindhe J (1975). Periodontal treatment of multi rooted teeth. Results after 5 years. *Journal of clinical periodontology* 2: 126–135.
210. Haghi M, Sattari M, Shanei F, Taleghani F (2020). Effects of Non-Surgical Periodontal Therapy on Gingival Crevicular Fluid Levels of Interleukin-17 and

- Interleukin-23 in Patients with Periodontitis: A Clinical Trial. *Journal of Iranian Dental Association* 32: 75–82.
211. Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Bastos MF, Faveri M (2010). Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *Journal of periodontology* 81: 1056–1063.
 212. Jia L, Jia J, Xie M, Zhang X, Li T, Shi L, Shi H, Zhang X (2020). Clinical attachment level gain of lasers in scaling and root planing of chronic periodontitis: a network meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lasers in Medical Science* 35: 473–485.
 213. Arslan R, Karsiyaka Hendek M, Kisa U, Olgun E (2021). The effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid periostin levels in patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Diseases* 27: 1478–1486.
 214. Taleghani F, Haghi M, Sattari M, Shanei F (2020). Effects of Nonsurgical Periodontal therapy on GCF Levels of IL-17 and IL-23 in Patients with Periodontitis; A Clininal Trial. □□□□□□ □□□□□ □□□□□□□□□□ □□□□ □□□□□ □□□□□□□□□□ = *Journal of Islamic Dental Association of Iran*-32 □□□□□□.
 215. Mlachkova AM, Popova CL (2014). Dental Investigations: Efficiency of Nonsurgical Periodontal Therapy in Moderate Chronic Periodontitis. *Folia medica* 56.
 216. D’Isidoro O, Perrotti V, Hui WL, Piattelli A, Iaculli F, Quaranta A (2019). The impact of non-surgical therapy of periodontal disease on surrogate markers for cardiovascular disease: A literature review. *Am J Dent* 32: 191–200.
 217. Cronstein BN (1997). The mechanism of action of methotrexate. *Rheumatic disease clinics of North America* 23: 739–755.
 218. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G (2013). Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC medicine* 11: 1–12.
 219. Özbilir Ö, Gülekon A (2005). Psöriaziste Biyolojik Tedaviler. *TÜRKDERM-Deri*

Hastalıkları ve Frengi Arşivi 39: 233–240.

220. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA (2011). Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs* (Vol. 3), Taylor & Francis, pp 535–545.
221. Mendes VS, Cota LOM, Costa AA, Oliveira AMSD, Costa FO (2019). Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study. *Journal of periodontology* 90: 358–366.

