Hazal DURMUŞ

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

20-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

PSÖRİAZİSLİ BİREYLERDE TÜKÜRÜK VE SERUMDA TNF-α, IL-17A VE YKL-40 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazal DURMUŞ

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Özlem DALTABAN

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDH-2023-6340 proje numarası ile desteklenmiştir.

2024-ANTALYA

ONAY SAYFASI

Hazal DURMUŞ tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği/oy çokluğu** ile Periodontoloji Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir. .../…...../……

Üye : .....
……..
(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite)

Üye : .....
……..
(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite)

Üye : .....
……..
(Ünvanı, Adı Soyadı) (Üniversite)

Bu tez, ……/……./……... tarih ve ……/…….. sayılı Yönetim Kurulu kararıyla belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Diş Hekimliği Fakültesi

Kurum Yöneticisi

İmza

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Hazal DURMUŞ

İmza

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Özlem DALTABAN

İmza

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve tecrübelerini büyük bir özveri ile paylaşan, her zaman yanımda olup destek veren ve benim için danışmanlığın ötesinde bir rehber olan kıymetli hocam Doç. Dr. Özlem DALTABAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görüş ve tecrübelerini paylaşarak her zaman yol gösterici olan; akademik hayatta karşılaştığım her türlü zorlukta yanımda olup desteğini her daim hissettiren kıymetli hocam Prof. Dr. Kemal ÜSTÜN'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini cömertçe benimle paylaşan, her konuda desteğini esirgemeyen ve mesleki gelişimime katkılarını unutmayacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Mükerrrem HATİPOĞLU, Doç. Dr. Nezahat Arzu KAYAR ve Doç. Dr. Mehmet ÖZGÖZ'e

Jürimde yer almasından onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Şükrü ENHOŞ'a

Akademik ve sosyal hayatımda her zaman yanımda olan, desteğini ve dostluğunu esirgemeyen, bana her an güç veren, birlikte geçirdiğimiz güzel anılar ve her zorlukta yanımda oldukları için en yakın arkadaşlarım Jale Vatankha SAİN ve Seda SAVAŞER'e

Tez sürecimde bana her zaman destek olan, yardımını ve katkılarını esirgemeyen, tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Tarık POLAT'a

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan hep mutluluk duyduğum, desteklerini her zaman hissettiğim, sevgili arkadaşlarım Melisa LİF, Buse BAYRAKTAR'a

Tez sürecimde yardımını ve desteğini esirgemeyen, tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Zeliha AYTEKİN, Fatma KÖKSAL BABUN, İpek ÖZGÜ, Emre KARACİF, Agil VAHİDOV, Ayşenur ÇOHADAR, Zeynep Kübra POYRAZ, Gülşah POSTACIOĞLU, Mert Eren KATIK, Büşra SİRKECİ, Zilan BEYAZTAŞ, Gizem BARITLI'ya

Periodontoloji Anabilim Dalı'nın güler yüzlü ve yardımsever destek personeli çok kıymetli Ahmet ÖZMEN ve Halil TURGUT, klinik hemşirelerimiz Şefika VERNEZ ve Yavuzhan ÇELİK'e,

Tez sürecim ve hayatım boyunca daima yanımda olan, her daim desteğini hissettiğim Nursel YILDIZ, Tuba AYDAN, Abdulrahim ULU, Ömer YİĞİTALP'e

Bugünlere gelmemde maddi-manevi desteklerini asla esirgemeyen her daim yanımda olan ailem; annem Birgül DURMUŞ, babam Genco DURMUŞ ve canım kardeşlerim Sultan, Beyza, Adem, Songül, Ayşe, Süleyman, Aydın; canım yeğenlerim Zelal, İrem, Ahmet, İsa, Ali, Turhan, Delal, Taha, Yaman'a sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Amaç: Periodontitis, dişleri destekleyen dokuların yıkımına yol açan ve mikrobiyal enfeksiyonlarla tetiklenen kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Psöriazis ise, keratinositlerin aşırı çoğalması ve anormal farklılaşması ile karakterize kronik bir cilt hastalığıdır. Benzer inflamatuvar mekanizmaların varlığı nedeniyle, bu çalışmada sistemik olarak sağlıklı ve psöriazisli bireylerin tükürük ve serumlarında TNF-α, IL-17A ve YKL-40 seviyeleri incelenerek psöriazis ile periodontal hastalık arasındaki immünolojik ilişki araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamız sistemik ve periodontal sağlıklı (S), sistemik sağlıklı kontrol grubu ve psöriazis grubu olmak üzere üç ana gruba ayrıldı. Daha sonra, sistemik sağlıklı kontrol grubu kontrol gingivitis (KG) ve kontrol periodontitis (KP) olarak, psöriazis grubu ise psöriazis gingivitis (PG) ve psöriazis periodontitis (PP) olarak alt gruplara ayrıldı. Grupların tükürük ve serumlarında TNF-α, IL-17A ve YKL-40 seviyeleri ölçülerek, bu sitokinlerin birbirleriyle ve klinik periodontal parametrelerle (PI, SK, SCD, KAS) korelasyonları değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arası karşılaştırmada, tükürük TNF-α seviyesi en düşük S grubunda, en yüksek PP grubunda bulundu; KP ve PP gruplarında S grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Serum TNF-α seviyesi en düşük S, en yüksek PP grubunda bulundu; PG ve PP gruplarında ise S, KG ve KP gruplarına göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Tükürük IL-17A seviyesi en düşük S, en yüksek PP grubunda bulundu; KP ve PP grupları S grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca, PP grubu KG, PG ve KP gruplarından anlamlı derecede yüksekti. Serum IL-17A seviyesi en düşük S, en yüksek PP grubunda bulundu; KP, PG ve PP grupları S grubuna göre, PP grubu ise KG ve KP gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti. Tükürük YKL-40 seviyesi en düşük S grubunda, en yüksek PP grubunda bulundu; S ile KP, PG ve PP grupları arasında anlamlı fark olup, PP ve KP grupları arasında fark bulunmadı. Serum YKL-40 seviyesi en düşük S, en yüksek PP grubunda bulundu; S ile KP, PG ve PP grupları arasında ve KP ile PP arasında anlamlı fark bulundu. ($p < 0,05$)

Ayrıca sistemik sağlıklı gruplardaki tükürük TNF-α ile SK; serum TNF-α ile PI, SK, SCD, KAS; tükürük IL-17A ile PI, SK, SCD, KAS; serum IL-17A ile PI, SK;

tükürük YKL-40 ile PI, SK, SCD, KAS; serum YKL-40 ile PI, SK arasında pozitif korelasyon tespit edildi. ($p < 0,01$)

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, psöriazisli ve sağlıklı bireylerdeki tükürük ve serum TNF-α, IL-17A ve YKL-40 seviyelerindeki değişikliklerin, psöriazis ve periodontitis arasında immünolojik bir ilişki olabileceğini göstermektedir.
Anahtar Kelimeler: periodontitis, psöriazis, TNF-α, IL-17A, YKL-40

ABSTRACT

Objective: Periodontitis is a chronic inflammatory disease triggered by microbial infections that lead to the destruction of tissues supporting the teeth. Psoriasis, on the other hand, is a chronic skin disease characterized by the excessive proliferation and abnormal differentiation of keratinocytes. Due to the presence of similar inflammatory mechanisms, this study aimed to investigate the immunological relationship between psoriasis and periodontal disease by examining TNF-α, IL-17A, and YKL-40 levels in the saliva and serum of systemically healthy individuals and individuals with psoriasis.

Methods: Our study was divided into three main groups: systemically and periodontally healthy (S), a systemically healthy control group, and a psoriasis group. The systemically healthy control group was further subdivided into control gingivitis (KG) and control periodontitis (KP) groups, while the psoriasis group was divided into psoriasis gingivitis (PG) and psoriasis periodontitis (PP) groups. TNF-α, IL-17A, and YKL-40 levels in saliva and serum were measured, and correlations of these cytokines with each other and with clinical periodontal parameters (PI, BOP, PPD, CAL) were evaluated.

Results: In intergroup comparisons, the lowest salivary TNF-α level was found in the S group, while the highest was in the PP group; TNF-α levels in the KP and PP groups were significantly higher than in the S group. Serum TNF-α levels were lowest in the S group and highest in the PP group, with significantly higher levels in the PG and PP groups compared to the S, KG, and KP groups. Salivary IL-17A levels were lowest in the S group and highest in the PP group; KP and PP groups showed significantly higher levels than the S group, and the PP group was significantly higher than the KG, PG, and KP groups. Serum IL-17A levels were lowest in the S group and highest in the PP group; KP, PG, and PP groups had significantly higher levels than the S group, and the PP group was significantly higher than the KG and KP groups. Salivary YKL-40 levels were lowest in the S group and highest in the PP group; significant differences were found between the S group and KP, PG, and PP groups, while no difference was observed between the PP and KP groups. Serum YKL-40 levels were lowest in the S group and highest in the PP group, with significant differences between the S group and KP, PG, and PP groups, and between KP and PP groups ($p < 0.05$).

Additionally, in the systemically healthy groups, positive correlations were found between salivary TNF-α and BOP; serum TNF-α and PI, BOP, PPD, CAL; salivary IL-17A and PI, BOP, PPD, CAL; serum IL-17A and PI, BOP; salivary YKL-40 and PI, BOP, PPD, CAL; and serum YKL-40 and PI, BOP ($p < 0.01$).

Conclusion: The findings of our study suggest that the changes in salivary and serum TNF-α, IL-17A, and YKL-40 levels in individuals with psoriasis and healthy individuals may indicate an immunological relationship between psoriasis and periodontitis.

Keywords: periodontitis, psoriasis, TNF-α, IL-17A, YKL-40

TEŞEKKÜRLER **4**

ÖZET ..... **i**

ABSTRACT ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vii**

ŞEKİLLER ..... **ix**

TABLOLAR ..... **xi**

1.GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1 Periodontal Hastalıklar *4*

2.2 Periodontal ve Periimplant Hastalıkların Sınıflandırılması *4*

2.2.1 Periodontal ve Gingival Sağlık 7

2.2.2 Gingivitis 8

2.2.3 Periodontitis 9

2.2.4 Periodontal hastalıkların Etiyopatogenezi 12

2.2.5 Periodontal Hastalık Histopatogenezi 15

2.3 Sitokinler *18*

2.3.1 Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF-α) 20

2.3.2 İnterlökin-17A (IL-17A) 21

2.4 Glikoproteinler *25*

2.4.1 YKL-40 25

2.5 Periodontal Hastalığın Teşhisinde Tükürük ve Serum *26*

2.6 Periodontal Hastalıkların Sistemik Hastalıklar ile İlişkisi *28*

2.7 Psöriazis *30*

2.7.1 Psöriazisin Etiyolojisi 31

2.7.2 Psöriazisin İmmünopatogenezi 32

2.8 Psöriazis Klinik Tipleri *34*

2.8.1 Kronik Plak Tip Psöriazis (Psöriazis Vulgaris) 34

2.8.2 Guttat Psöriazis 35

2.8.3 Eritrodermik Psöriazis 35

2.8.4 Püstüler Psöriazis 35

2.9 Psöriazis Şiddetinin Değerlendirilmesi *36*

2.10 Psöriazis Tedavisi *37*

2.11 Psöriazisin Periodontal Hastalıkla İlişkisi *37*

3. GEREÇ VE YÖNTEM **42**

3.1 Hasta Seçimi *42*

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 42

3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 43

3.2 Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler *45*

3.2.1 Plak İndeksi (PI Silness & Löe, 1964) 45

3.2.2 Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD) 46

3.2.3 Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) 46
3.2.4 Sondalamada Kanama 47
3.3 Biyokimyasal Analiz için Örneklerin Elde Edilmesi 47
3.3.1 Tükürük Örneklerinin Hazırlanması 47
3.3.2 Serum Örneklerinin Hazırlanması 48
3.4 Tükürük ve Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizi 49
3.5 İstatistiksel Yöntem 50
4. BULGULAR 52
4.1 Demografik Bilgiler 52
4.2 Tüm Grupların Ağız Sağlığına Yönelik Tutum ve Davranışların Karşılaştırılması 54
4.3 Tüm Grupların Periodontal Klinik Parametreleri ve Karşılaştırması 55
4.4 Tüm Gruplar Arasındaki Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması 57
4.5 Klinik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyon Analizleri 62
5. TARTIŞMA 78
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 105
KAYNAKÇA 107

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
AMP	Antimikrobiyal Peptit
CRP	C-Reaktif Protein
CXCL	Nötrofil Spesifik Kemokin Ligandı
°C	Santigrat Derece
EFP	Avrupa Periodontoloji Federasyonu
ELİSA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GCF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
HLA	Human Lökosit Antijen
IL	İnterlökin
IL-17A	İnterlökin 17A
IFN-γ	İnterferon gama
Ig	İmmünoglobin
KAS	Klinik Ataçman Seviyesi
KG	Kontrol Gingivitis
kg/m²	Kilogram/metrekare
KP	Kontrol Periodontitis
LTi	Lenfoid Doku İndükleyici Hücreler
mDH	Miyeloid Dentritik Hücre
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MMP	Matrix Metalloproteinaz
MDP	Mikrobiyal Dental Plak
ml	Mikrolitre
nm	Nanometre
ng/ml	Nanogram/mililitre
NK	Doğal Katil Hücresi
pDH	Plazmasitoid Dendritik Hücre
PASİ	Psöriazis Alan Şiddeti İndeksi
PI	Plak İndeksi
PAD	Peptidilarginindeaminaz

P. gingivalis	Porphyromonas Gingivalis
PMNL	Polimorf Türevi Lökositler
PG	Psöriazis Gingivitis
PP	Psöriazis Periodontitis
pg/ml	Pikogram/mililitre
r	Korelasyon Katsayısı
rpm	Devir/dk/hız
RF	Romatoid Faktör
S	Sağlıklı
SCD	Sondalanabilir Cep Derinliği
SK	Sondalamada Kanama
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TGF-β	Transformasyon Büyüme Faktör-Beta
Th	Yardımcı T hücreleri
Treg	Düzenleyici T Hücreleri
TLR	Toll Like Reseptör
VYA	Vücut Yüzey Alanı
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YKL-40	İnsan Kıkırdak Glikoprotein-39

ŞEKİLLER

Şekil 1:Periodontal sağlık, gingivitis, periodontitis arasındaki geçiş şeması.(Chapple ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (19)
Şekil 2:Periodontal hastalıkların Patogenezinde rol oynayan patojenler
Şekil 3:Periodontal Hastalıkların Patogenezi
Şekil 4:Periodontitis pategenezinde sitokin ağı (Pan ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (58)
Şekil 5:IL-17'nin Periodontitisteki Rolü (Zenobia ve Hajishengallis'ten değiştirilerek kullanılmıştır.) (78)
Şekil 6:Farklı sistemik hastalıklar ve bunların ağız patojenleriyle ilişkisi (Bui ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (105)
Şekil 7: Cildin Tabakaları (119)
Şekil 8:Psöriatik lezyonun başlangıçtan hastalığın ilerlemesine kadar geçen süreç şeması (Frank Nestle ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (126)
Şekil 9: Psöriazis ve periodontitis arasındaki ilişkiye katkıda bulunan olası etiyopatogenik faktörler.(Spirito ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (82)
Şekil 10: 100 Bireye Ait Çalışma Planı
Şekil 11:Çalışma gruplarının akış şeması aşağıdaki gibi özetlenmiştir.
Şekil 12:Tükürük örneklerinin falcon tüpüne aktarılıp santrifüjlenmesi
Şekil 13: Tükürük örneklerinin pasteur pipetle ependorf tüpe aktarılması ve -80 derecede saklanması
Şekil 14: Serum örneklerinin alınması, santrifüjlenmesi, mikropipetle eppendorfa aktarılması
Şekil 15: Mikrokuyucukların inkübe edildiği ve yıkama/aspirasyonun yapıldığı cihaz
Şekil 16: A) Stop solüsyonundan sonra maviden sarıya gözlemlenen renk değişimi. B) Örneklerin okutulması
Şekil 17: Gruplar Arasında Tükürük TNF-α Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği
Şekil 18: Gruplar Arasında Serum TNF-α Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği
Şekil 19:Gruplar Arasında Tükürük IL-17A Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği
Şekil 20:Gruplar Arasında Serum IL-17A Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği
Şekil 21: Gruplar Arasında Tükürük YKL-40 Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği

Şekil 22: Gruplar Arasında Serum YKL-40 Seviyeleri Karşılaştırma Grafiğ
Şekil 23: Tükürük IL-17A ile PI Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 24: Tükürük IL-17A ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 25:Tükürük IL-17A ile SCD Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 26:Tükürük IL-17A ile KAS Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 27:Serum IL-17A ile PI Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 28:Serum IL-17A ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 29:Tükürük TNF-α SK Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 30: Serum TNF-α PI Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 31: Serum TNF-α SK Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 32: Serum TNF-α SCD Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 33: Serum TNF-α KAS Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 34:Tükürük YKL-40 ile PI Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 35: Tükürük YKL-40 ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 36: Tükürük YKL-40 ile SCD Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 37: Tükürük YKL-40 ile KAS Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 38: Serum YKL-40 ile PI Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 39: Serum YKL-40 ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 40: Tükürük IL-17A ile PI Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 41: Tükürük IL-17A ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 42: Tükürük IL-17A ile SCD Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 43: Tükürük IL-17A ile KAS Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 44: Tükürük TNF-α ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 45: Tükürük YKL-40 ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 46: Serum YKL-40 ile SCD Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)
Şekil 47: Serum YKL-40 ile KAS Korelasyon Grafiği (Spearman’s rho Korelasyon)

TABLOLAR

Tablo 1:Periodontal ve Periimplant Hastalıkların Sınıflandırılması (17)
Tablo 2:Periodontitis Derece Sınıflaması(25)
Tablo 3: IL-17A'nın psöriazis ve periodontitis patogenezindeki rolü (Spirito ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (82)
Tablo 4:Tükürük Bileşenleri ve Görevleri
Tablo 5:Psöriazis Tedavisi
Tablo 6:Plak İndeksi
Tablo 7: Sondalamada Kanama
Tablo 8: Çalışma Gruplarına Ait Demografik Veriler
Tablo 9: Psöriazis Hastaları Dermatolojik Tanı Kriterleri
Tablo 10:Tüm Grupların Ağız Sağlığına Yönelik Tutum ve Davranışları
Tablo 11:Psöriazis Grubu Oral Bulguları
Tablo 12:Çalışma Grupları Arasında Periodontal Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması([a:] Sağlıklı ile karşılaştırıldığında fark var. [b]: KG ile karşılaştırıldığında anlamlı fark var. [d:]PG ile karşılaştırıldığında anlamlı fark var)
Tablo 13: Tüm gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.
Tablo 14:Sistemik Sağlıklı Biyokimyasal Parametre ile Klinik Parametre Karşılaştırması
Tablo 15: Sistemik sağlıklı grupların biyokimyasal parametreleri birbiri ile karşılaştırıldığında;
Tablo 16: Psöriazis Grupların Biyokimyasal ve Klinik Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar
Tablo 17: Spearman's Korelasyonu. [**]: $p<0.01$ istatistiksel olarak anlamlı fark, [*]: $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

1.GİRİŞ

Periodontitis mikrobiyal enfeksiyonlara karşı oluşan, dişleri destekleyen periodontal dokuların inflamasyonuna ve yıkımına sebep olan kronik inflamatuvar bir rahatsızlıktır. Hastalığın başlaması için primer etiyolojik ajan mikrobiyal dental plaktır (MDP).(1) Periodontitis en yaygın ağız hastalıklardan biri olup dünya nüfusunun neredeyse %20-60'ını etkiler. Periodontitis oral mikrobiyal topluluk ile konak bağışıklık yanıt arasındaki karmaşık ilişki sonucu ortaya çıkar ve bu durum genetik, çevresel faktörlerle modifiye edilir. (2)

Psöriazis kronik inflamatuvar, immün aracılı bir cilt hastalığı olup epidermal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve anormal farklılaşması ile karakterizedir. Psöriazisin cilt lezyonları genelde sınırları belirgin gümüşi beyaz pullarla çevrili eritematöz plaklarla kendini gösterir ve sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, bel bölgesinde bulunur. Epidemiyolojik çalışmalara göre psöriazis dünya nüfusunun yaklaşık %2'sini etkilemektedir. (3) Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber travma, ultraviyole ışınlar, ilaçlar, enfeksiyonlar, endokrin faktörler, psikojenik stres, alkol ve sigara kullanımı gibi çevresel ve sistemik faktörlerin hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Lezyonların saçlı deri, yüz, ekstremiteler gibi görünür bölgeleri tutması, kaşıntının eşlik etmesi ve hastalığın ataklarla seyreden yineleyici karakterde olması bireylerin hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Psöriatik artrit psöriazis hastalarının yaklaşık %30'unda rastlanılan ve romatoid faktörün (RF) genellikle negatif olduğu inflamatuvar bir artrittir. Psöriazis patogenezi hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık ile ilişkilidir. Psöriaziste doğal immün yanıtta nötrofiller, sitokinler, antimikrobiyal peptitler, keratinositler, doğal katil hücreler ve miyeloid dentritik hücreler görev alır. Psöriazis lezyonlarında, aktive T lenfositler tarafından salınan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, IFN -γ ve ayrıca IL-23, IL-17, IL-20, IL-18'in düzeyleri yüksektir.(2) Hem psöriazis hem de periodontitisin patogenezi ve klinik özellikleri arasındaki ilişki son yıllarda daha fazla dikkat çekmiştir. Periodontitis ve psöriazisin benzer inflamatuvar mekanizmalarla ilişkilendirildiği hipotezi çok sayıda çalışma ile ele alınmıştır.(4)

TNF-α periodontitis patogenezinde rol oynayan başlıca sitokinlerden biridir. (5)

TNF-α güçlü bir proinflamatuvar sitokin olup monosit ve makrofajlar tarafından üretilir. TNF-α prostoglandin E2, kollajenaz, gibi enzimlerin üretimini artırarak kemik kaybı ve bağ dokusu yıkımını destekler. Ayrıca periodontitiste önemli rolü olan Actinomycetemcomitans ve Porphyromonas gingivalis gibi patojenler TNF-α salgılanmasını artırarak doku yıkımına neden olurlar.(6) TNF-α'nın genel biyolojik etkileri; fibroblastları uyararak kollajenaz salınmasını sağlar, vasküler permabiliteyi arttırır, IL-1α ve β, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin ve matrix metalloproteinazların (MMP) üretimine sebep olur, adezyon moleküllerinin üretimini arttırır, ayrıca IL-1'le sinerjik etki göstererek kemik rezorbsiyonunu artırır. Yapılan çalışmalarda TNF-α düzeylerinin, psöriazisli hastaların serumunda ve psöriatik deride yüksek miktarda olduğu ve ayrıca bu değerlerin etkili tedavi sonrası serum ve deri lezyonlarında azaldığı görülmüştür.(7)

İnterlökin-17 (IL-17) proinflamatuvar bir sitokin olup, inflamasyonla ilgili pek çok medyatörün üretilmesini uyarır. IL-17'nin immün sistemin düzenlenmesindeki öneminin yanı sıra, inflamatuar hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kanserde aktif rol oynayabileceği de bildirilmiştir. Psöriatik deride ve psöriazis hastalarının serumlarında sağlıklı kontrollere göre artmış IL-17A düzeyleri mevcuttur. (8) İnterlökin-17; IL-6, TNF-α ve 1β gibi periodontal hastalık patogenezinde rol oynayan sitokinleri uyararak kemik rezorbsiyonuna ve inflamasyona neden olabilmektedir. (9)

YKL-40, moleküler ağırlığı yaklaşık 40 kDa olan ve N terminal kısmında üç aminoasit olan tirozin (Y), lizin (K) ve lösin (L)'den oluşan bir glikoproteindir. Nötrofiller, makrofajlar, kondrositler, sinoviyal hücreler, osteoblastik hücreler, endotelyal hücreler ve kanser hücreleri tarafından salgılanır. YKL-40, inflamasyon, dokunun yeniden şekillenmesi gibi immün yanıtlar ve anjiyogenez ile ilişkili bir akut faz proteinidir. Keleş ve arkadaşları DOS ve serum YKL-40 konsantrasyonun gingivitis ve periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere oranla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. (10)

Tükürük, serum, DOS, subgingival plak gibi biyolojik ortamlar periodontal hastalık biyobelirteçlerini tespit etmek için sıklıkla kullanılır.(11) Tükürük önemli biyolojik fonksiyonlara sahip olup pek çok protein ve enzim barındırır. Tükürüğün yapısında ağız hastalıklarıyla ilişkili olan IL-1β, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve MMP-8 ve MMP-9 gibi pek çok biyobelirteç tespit edilmiştir.(12,13)

Bu çalışmanın amacı psöriazisli hastalarda klinik periodontal parametrelerle birlikte tükürük ve serumda TNF-α, IL-17A ve YKL-40 seviyelerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir. Ayrıca periodontitis ve psöriazis arasındaki ilişkiyi patogenez açısından değerlendirmek, biyomarkerların etkinliklerinin hem lokal hem de sistemik düzeyde gözlenmesi de hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık, plak biyofilmi tarafından başlatılan diş eti enflamasyonunun, ilerleyen dönemde periodontal doku yıkımına ve alveolar kemik kaybına neden olması ile karakterize kronik enflamatuvar bir durumdur. Erişkinlerdeki diş kayıplarının %70'inden sorumlu olan periodontal hastalık, estetik ve fonksiyon kaybının yanı sıra ekonomik ve sosyal etkileri nedeni ile de bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.(14)

Periodontal hastalığın diş eti ile sınırlı formu olan gingivitis, plak birikimine bir cevap olarak ortaya çıkmakta ve plağın uzaklaştırılması sonrası kendi kendini sınırlamaktadır. Periodontal destek dokuların ilerleyici yıkımı ile karakterize formu olan periodontitis ise periodontal cep oluşumu, klinik ataçman kaybı ve alveolar kemik yıkımını içeren kronik enflamatuvar bir süreçtir. (15)

Periodontal hastalık, basit bir bakteriyel enfeksiyon olmayıp, subgingival mikrobiyota, konak immün ve enflamatuvar yanıtı ve çevresel modifiye edici faktörler arasındaki karmaşık etkileşimleri içeren multifaktöriyel bir hastalıktır. Gingivitisten periodontitise dönüşüm büyük ölçüde konak cevabına bağlıdır. Lokal, sistemik, genetik ve çevresel faktörler gibi risk faktörleri konağın plağa karşı olan immun cevabını etkileyerek, periodontal yıkımın seyrini ve şiddetini etkileyebilmektedir. (16)

2.2 Periodontal ve Periimplant Hastalıkların Sınıflandırılması

Tarihsel açıdan bakıldığında geçmişten günümüze kadar periodontal hastalıklar; hastalığın başlama yaşı, şiddeti ve seyri, mikrobiyal içeriği ve immünolojik özellikleri gibi birçok kriter göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır.

Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP)'nun 2017 yılında yapmış oldukları sınıflamaya göre periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumlar dört ana başlık altında sınıflandırılmıştır (Tablo 1). (17)

Tablo 1:Periodontal ve Periimplant Hastalıkların Sınıflandırılması (17)

PERİODONTAL VE PERİİMPLANT HASTALIK VE DURUMLARIN SINIFLANDIRILMASI		
PERİODONTAL HASTALIKLAR VE DURUMLAR		
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık	*Nekrozitan Periodontal Hastalıklar*	*Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar veya Durumlar*
Plağa Bağlı Gingivitis	*Periodontitis*	*Periodontal Abseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar*
		Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
		Travmatik Okluzal Kuvvetler
Plağa Bağlı Olmayan Gingival Hastalık	*Sistemik Hastalıklara Bağlı Olarak Periodontitis*	*Diş ve Protez İle İlgili Faktörler*
PERİİMPLANT HASTALIK VE DURUMLAR		
Peri-implant Sağlık	Peri-implant Mukozitis	Peri-implant Periodontitis	Peri-implant Yumuşak ve Sert Doku Eksiklikleri

PERİODONTAL SAĞLIK, GİNGİVAL HASTALIK/DURUMLAR

1) Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık

a) Sağlam Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık

b) Azalmış Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık

i. Stabil Periodontitis Hastasında Olan Gingival Sağlık

ii. Periodontitis Olmayan Hastada Gingival Sağlık

2) Dental Biyofilm Kaynaklı Gingivitis

a) Sadece Dental Biyofilm İle İlişkili Gingivitis

b) Sistemik veya Lokal Risk Faktörleri ile İlişkili Gingivitis

c) İlaca Bağlı Diş Eti Büyümeleri

3) Dental Biyofilm Kaynaklı Olmayan Gingival Hastalık

a) Genetik veya Gelişimler Bozukluklar

b) Spesifik Enfeksiyonlar

c) Enflamatuvar ve İmmun Durumlar

d) Neoplazmlar

e) Reaktif Süreçler

f) Endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıklar

g) Gingival pigmentasyonlar

h) Travmatik lezyonlar

PERİODONTİTİSİN FORMLARI

1) Nekrozitan Periodontal Hastalıklar

a) Nekrozitan Gingivitis

b) Nekrozitan Periodontitis

c) Nekrozitan Stomatitis

2) Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Görülen Periodontitis

3) Periodontitis

a) Evre (Stage)

i) Evre 1

ii) Evre 2

iii) Evre 3

iv) Evre 4

b) Kapsam ve Tutulum: Lokalize, Generalize, Molar İnsizör Tutulumu

c) Derece (Grade)

i) Grade A: Yavaş ilerleyen

ii) Grade B: Orta Düzeyde İlerleyen

iii) Grade C: Hızlı ilerleyen

2.2.1 Periodontal ve Gingival Sağlık

Periodontal sağlık; gingivitis, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumların bulunmadığı durumu ifade etmektedir. Ayrıca herhangi bir enflamasyon belirtisi göstermeyecek şekilde başarılı bir şekilde tedavi edilmiş gingivitis, periodontitis ve diğer periodontal durumlarla ilişkili hastalık hikayesi bulunan vakaları da içermektedir. (18)

Periodontal ve Gingival Sağlık periodonsiyumun klinik durumuna göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır. (17)

a) Sağlam Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık
b) Azalmış Periodonsiyumda Klinik Gingival Sağlık
   i. *Stabil Periodontitis Hastasında Olan Gingival Sağlık*
   ii. *Periodontitis Olmayan Hastada Gingival Sağlık*

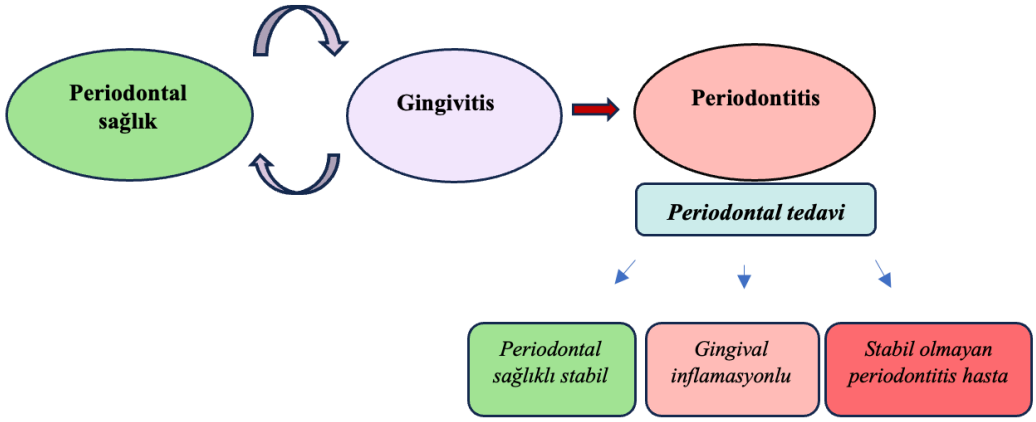
Sağlam periodonsiyumda klinik gingival sağlık durumu sondalamada kanama, ataçman kaybı ve kemik kaybının olmaması ile karakterizedir. Alveoler kemiğin fizyolojik seviyesi mine sement sınırının 1,0 ile 3,0 mm apikali arasındadır.(18) Azalmış periodonsiyumda klinik gingival sağlığın özellikleri ise azalmış klinik ataşman ve kemik seviyelerine karşın sondalamada kanamanın olmamasıdır. Azalmış periodonsiyum önceden periodontitis hikayesi olan, ancak başarılı bir periodontal tedavi sonrası mevcut durumda periodontal açıdan stabil olan hastada veya dişeti çekilmesi ya da kron boyu uzatması gibi cerrahi işlemler sonrası periodontitis hikayesi olmayan hastalarda görülebilmektedir.(19)

Klinik olarak periodontal ve gingival sağlık durumu; tüm dentisyondaki dişlerin çevresindeki sondalama derinliğinin ≤ 3mm, sondalamada kanamanın <%10 olması ve diş etinde inflamasyon bulguları olan şişlik/ödem, püy akışı ve renk değişikliğinin olmadığı durum olarak ifade edilir.(19)

Periodontal sağlıktan gingivitise geçiş, gingival inflamasyonun çözülmesiyle geri döndürülebilmektedir. Ancak, periodontitise geçiş geri dönüşümsüz ataşman ve kemik kaybına neden olmaktadır. Bu durum da hastaların ömür boyu tekrarlayan periodontitis riski altında olduğunu göstermektedir. Bu nedenle gingivitisin erken teşhis ve tedavisi periodontitisin gelişiminin önlenmesi için birincil ön koşuldur.

Aşağıdaki şekilde periodontal sağlık, gingivitis, periodontitis arasındaki geçiş şeması verilmiştir.(19)

Şekil 1:Periodontal sağlık, gingivitis, periodontitis arasındaki geçiş şeması.(Chapple ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (19)



2.2.2 Gingivitis

Gingivitis; serbest diş eti kenarında biriken bakteriyel plağa karşı diş eti dokularında gözlemlenen enflamatuvar bir yanıttır. (20) Gingivitisin klinik özellikleri kızarıklık, ödem, ağrı, sondalamada kanama, rahatsızlık hissi, ısı ve fonsiyon kaybı olmasıdır.(19) Gingivitis teşhisinde sondalamada kanama bulgusu önemli bir klinik parametredir. 0.25 Newton'luk bir kuvvetle yapılan sondalama işlemi sonrası oluşan kanama periodontal hastalık için önemli bir negatif belirteçtir.(21)

Gingivitiste gözlemlenen histopatolojik değişiklikler arasında retepeglerin epitelden bağ dokusuna doğru uzanması, kollajen liflerde değişiklikler, birleşim epiteline komşu olan kan damarlarında vaskülit, fibroblastlaın sitopatolojik değişiklikleri ve immün enflamatuvar hücre infiltrasyonu olarak belirtilmiştir.(22)

Plağa bağlı gingivitis sağlam periodonsiyumda veya azalmış periodonsiyumda gelişebilmektedir. Tüm dentisyondaki dişlerin ≥ %10'unda sondalamada kanama izlenmesi ve sondalanabilir cep derinliğinin ≤ 3 mm olması gingivitis olarak tanımlanmaktadır.(19)

2.2.3 Periodontitis

Periodontitis; disbiyotik plakla ilişkili ve periodontal destek dokuların ilerleyici yıkımı ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın temel özellikleri arasında klinik ataçman kaybı, periodontal destek doku yıkımı, radyografik kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve sondalamada kanama yer almaktadır. Dişi destekleyen dokularda bu şekilde ilerleyici yıkıma neden olan periodontitis tedavi edilmediği takdirde diş kayıplarına yol açabilmektedir. (23)

Başlıca etiyolojik faktör mikrobiyal dental plak (MDP) olmakla beraber konağın immun-enflamatuvar cevabını etkileyen sigara, stres, genetik faktörler, diyabet, beslenme, ilaç kullanımı ve hormonal durumlar gibi modifiye edici faktörler periodontitisin şiddetini ve hızını etkileyebilmektedir.(24)

Güncel sınıflandırmaya göre periodontitisler patofizyolojilerine göre ‘‘Nekrotizan Periodontal Hastalıklar’’, ‘‘Sistemik Hastalıkların Bir Belirtisi Olan Periodontitis’’ ve “Periodontitis” olarak sınıflandırılmıştır.(25)

Periodontitisin klinik teşhisinde birbirine komşu olmayan 2 veya daha fazla dişte interdental kinik ataçman kaybı ya da 2 veya daha fazla dişin oral ya da bukkal bölgelerinde 3 mm ve üzeri klinik ataçman kaybıyla birlikte 3 mm ve üzeri sondalanabilir cep derinliği olmalıdır. Ancak periodontal kaynaklı olmayan klinik ataçman kaybı durumları periodontitis olarak değerlendirilmez. Bunlar; travmatik diş eti çekilmesi, vertikal kök kırığı, dişin servikaline kadar uzanan çürükler, üçüncü molar dişin malpozisyonuna bağlı gelişen ikinci moların distalindeki klinik ataçman kaybı gibi durumlardır.(23)

Periodontitis vaka tanımlamasında evre (stage) ve derece (grade) olarak karakterize eden bir sisteme de geçilmiştir. Periodontitiste evrelemenin amacı; periodontal dokularda yıkıma neden olan mevcut hastalığın şiddetini, dağılımını ve tedaviyi karmaşık hale getiren etkenlerin belirlenmesidir. Tablo.2 (23)

Tablo 2: Periodontitis Evre Sınıflaması (23)

<table>
<tr><th colspan="2">Periodontitis evre</th><th>Evre 1 (başlangıç periodontitis)</th><th>Evre 2(orta düzey periodontitis)</th><th>Evre 3(şiddetli periodontitis)</th><th>Evre 4(şiddetli periodontitis)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Hastalığın şiddeti</td><td>En fazla kayıp olan bölgedeki CAL</td><td>1-2 mm</td><td>3-4 mm</td><td>≥5 mm</td><td>≥5 mm</td></tr>
<tr><td>Radyografik kemik kaybı</td><td>Koronal üçlü <%15</td><td>Koronal üçlü %15-33</td><td>Kökün ortası veya apikal üçlüye uzanır</td><td>Kökün ortası veya apikal üçlüye uzanır</td></tr>
<tr><td>Diş kaybı</td><td colspan="2">Periodontitise bağlı diş kaybı yok</td><td>Periodontitise bağlı diş kaybı ≤4</td><td>Periodontitise bağlı diş kaybı ≥5</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Karmaşıklık</td><td rowspan="2">Lokal cep derinliği</td><td>≤4mm sondalamada cep derinliği</td><td>≤5mm sondalamada cep derinliği</td><td rowspan="2">Evre 2 ye ek sondalamada cep derinliği ≥6 mm
Vertikal kemik kaybı ≥3 mm
Sınıf 2-3 furkasyon defekti
Orta düzey kret defekti</td><td rowspan="2">Evre 3’ e ek dişlerde Sekonder okluzal travmaya bağlı sınıf 2 veya daha fazla mobilite Çiğneme disfonksiyonu Şiddetli kret defekti Azalmış dikey boyut Kalan diş sayısı <20 diş Kapanış düzensizliği</td></tr>
<tr><td colspan="2">Horizontal kemik kaybı</td></tr>
<tr><td>Kapsam ve Dağılım</td><td>Diğer evrelere ek tamamlayıcı olarak</td><td colspan="3">Lokalize
Generalize
Molar keser tutulumu</td></tr>
</table>

Periodontitis evreleri 4 gruba ayrılarak değerlendirilmektedir.

Evre 1 Periodontitis: Klinik ataçman kaybının erken aşamasını gösteren başlangıç düzeyindeki periodontitis evresidir. Klinik olarak en fazla 1-2 mm klinik ataşman kaybı bulunması, radyografik kemik kaybının koronal üçlüde olup <%15 olması ve periodontitis kaynaklı diş kaybı olmaması durumudur.(23)

Evre 2 Periodontitis: Orta şiddette periodontitis evresi olup en fazla 3-4 mm klinik ataşman kaybı bulunması, radyografik kemik kaybının koronal üçlüde olup %15 ile %33 oranında olması ve periodontitis kaynaklı diş kaybının olmadığı durumdur.(25)

Evre 3 Periodontitis: Ek diş kaybı potansiyeline sahip olan şiddetli periodontitistir. Bu aşamada; ≥5 mm klinik ataçman kaybı, kökün ortası ve apikaline kadar uzanan radyografik kemik kaybı, periodontitise bağlı ≤4, diş kaybı bulunmaktadır.(25)

Evre 4 Periodontitis: Dentisyon kaybı potansiyeline sahip olan şiddetli periodontitistir. Periodontal dokularda ciddi yıkım ve buna bağlı önemli diş kayıpları ve çiğneme fonksiyonunda bozukluk vardır. Klinik ataşman kaybının ≥5mm olması, radyografik kemik kaybının orta ve apikal üçlüde olması ve periodontitis kaynaklı ≥5 diş kaybı olması durumudur.(25)

Periodontitiste derecelendirmenin amacı hastalığın ilerleme hızı ve biyolojik özellikleri açısından ek bilgi vermektir. Dereceyi tanımlamak için direkt veya dolaylı verilerden yararlanılır. Hastanın geçmiş bilgilerini içeren uzun dönem takipleri dereceyi belirlemek için yararlanılan direkt bilgilerdir. Geçmiş periodontal kayıtlar ve radyografiler en önemli kanıtlardır. En fazla kemik kaybının olduğu dişin hastanın yaşına göre oranının değerlendirilmesi dolaylı yararlanılan verilerdir. Periodontitis dereceleri risk faktörlerin varlığı ile modifiye edilmektedir. Risk faktörleri sigara ve diyabetik kontrolün seviyesidir. (23,25) Periodontitis grade sınıflaması aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.(25)

Tablo 2:Periodontitis Derece Sınıflaması(25)

Periodontitis Derecesi (Grade)			**Grade A (Yavaş ilerleyen)**	**Grade B (Orta hızla ilerleyen)**	**Grade C (Hızlı ilerleyen)**
Primer kriterler	İlerlemenin direkt kanıtı	Direkt veriler (radyografik kemik kaybı, CAL)	*5 yıldan fazla kemik kaybı yok*	*5 yıldan fazla <2mm kemik kaybı*	*5 yıldan fazla ≥2 mm kemik kaybı*
	İlerlemenin indirekt kanıtı	%kemik kaybı/hastanın yaşı	*<0,25*	*0,25-1mm*	*>1mm*
		Fenotip	*Biyofilme göre düşük düzeyde yıkım*	*Biyofilmle uyumlu yıkım*	*Biyofilme göre fazla yıkım. Hızlı ilerleme ya da erken başlangıçlı hastalığı düşündüren klinik modeller*
Dereceyi modifiye edici faktörler	Risk faktörleri	Sigara	-	*<10 sigara*	*>10 sigara*
		Diyabet	-	*HbA1C<7*	*HbA1C>7*

2.2.4 Periodontal hastalıkların Etiyopatogenezi

Sağlıklı periodontal dokularda bakterilerin doku içine invazyonu görülmez. Diş eti oluğundaki sürekli sıvı akışı, tükürük akışı, epitelin yüksek turnoverı sayesinde epitel yüzeyine tutunan bakteriler uzaklaştırılır. Sağlıklı periodontal dokulardaki bu savunma mekanizmaları ile doku bütünlüğü bozulmadan korunur. (26)

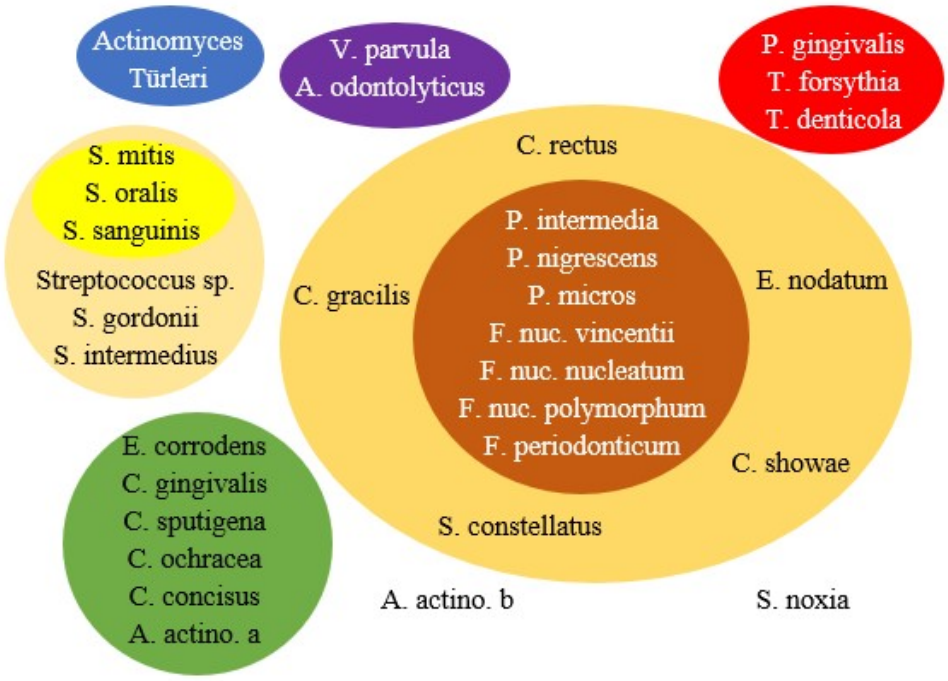
MDP, periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde temel etiyolojik ajandır. MDP, tek bir yapı içinde birbirleriyle kompleks ilişkili, çok sayıda farklı bakteriyel tür içeren biyofilm tabakasıdır. (26,27)

Biyofilmdeki türler arasındaki simbiyotik ilişki, genetik ve kazanılmış risk faktörleri (sigara, stres, yaş, diyet, sistemik hastalıklar) nedeniyle bozulduğunda, kommensal türler patojenik hale gelebilir ve disbiyozis gelişimine yol açabilir. Böylece birey periodontal hastalık için duyarlı hale gelir. (28,29)

Moleküler biyoloji teknolojisindeki modern gelişmeler, özellikle polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi DNA tabanlı yöntemlerin kullanımı, subgingival plak örneklerinde 400'den fazla farklı bakteri türünün izole edilmesini sağlamıştır.

Socransky ve arkadaşları, periodontal olarak sağlıklı ve periodontitisli 185 kişiden aldıkları 13.000'den fazla subgingival plak örneğinde checkerboard DNA-DNA hibridizasyon tekniği kullanılarak yaptıkları mikrobiyolojik değerlendirme sonucunda; periodontal hastalığa neden olduğu düşünülen altı özel tür bakteri birlikteliği tespit ederek bunları renk kodları ile sınıflandırmıştır. Periodontal hastalıkların patogenezinde rol oynayan patojenler *Actinobacillus actinomycetemcomitans (Aa), Porphyomonas gingivalis (Pg), Prevotella intermedia (Pi), Tannerella forsythia (Tf), Treponema denticola (Td), Campylobacter rectus (Cr), Eubacterium nodatum (Er), Fusobacterium nucleatum (F.n), Peptostreptococcus micros (P.m), Prevotella nigrescens (P.n) ve Eikenalla corrodens (E.c)* olarak belirlenmiştir. Şekil 2 (30)

Şekil 2:Periodontal hastalıkların Patogenezinde rol oynayan patojenler



Diş yüzeyi temizlendikten hemen sonra, glikoprotein, fibronektin, statherin, prolinden zengin proteinler gibi tükürük bileşenleri içeren bir film tabakası olan pelikıl ile kaplanmaya başlar. Pelikıl mikroorganizmaların tutunmasını kolaylaştıran bir yapı görevi görür. Adezinleri yardımı ile pelikıl yüzeyine sıkıca tutunmaya başlayan mikroorganizmalar sayıca artarak ve birbiri ile etkileşime girmeye başlayarak mikrokolonileri ve daha sonra da biyofilmi oluştururlar.(26,31) Biyofilm yapısı mikroorganizmalara kolonize olmaları için uygun bir çevre, hayatta

kalabilmeleri için besin ortamı ve mikroorganizmaların konak savunma mekanizmaları ve antimikrobiyal ajanlardan korunmaları için uygun bir ortam sağlar. Periodontal dokularda erken kolonize olan mikroorganizmalar; Aktinomiçesle beraber Streptokok (sarı), Capnocytophaga Türleri(yeşil), Veillonella Parvula ve Actinomyces Odontolyticu (mor)dur. (30) Erken kolonize olan bakterilerin pelikıla tutunmasından sonra P. intermedia, P.nigrescense, P. micra, F. nucleatum, C. rectus, E. nodatum, C. Showae (turuncu) ile P. gingivalis, T. forsythia ve T. Denticola(kırmızı) gibi bakteriler de erken kolonize olanlara tutunarak geç kolonize türleri oluşturur. Fusobacterium nukleatum erken ve geç kolonize bakterileri birbirine bağlayan bir köprü görevi görmektedir.(30,32) Dental biyofilmin karmaşıklığı arttıkça, gram negatif türler arasında sayıca öne çıkan ve en belirgin hale gelen bakteri Fusobacterium nucleatum'dur. Bu bakteri, P. gingivalis, Treponema denticola, A. actinomycetemcomitans, P. intermedia, Eubacterium, Selenomonas ve Actinomyces gibi birçok farklı bakteri türüyle koagregasyon yeteneğine sahiptir. Fusobacterium nucleatum'un birden fazla türle koagregasyon yapabilmesi ve tükürük pelikılına bağlanma kabiliyeti, bu bakterinin karmaşık dental biyofilmlerde baskın olmasını sağlamaktadır.(30,33,34)

Bazı araştırmalar belirli patojenlerin düşük yoğunlukta bulunsalar bile mikrobiyal dengeyi bozarak periodontal hastalığın gelişimine neden olabileceğini öne sürmektedir. 'Key stone hipotezi' düşük miktarda bulunan bazı patojenlerin genelde zararsız olan mikrobiyotayı bozup disbiyotik bir hale getirerek enflamatuvar hastalıklara neden olabileceğini öne sürer. Spesifik patojenlerden arındırılmış farelerin Porphyromonas gingivalise maruz bırakıldığı bir çalışmada P. Gingivalisin mikrobiyatanın %0.1ini oluşturmasına rağmen periodontal kemik kaybı meydana gelmiştir. Diğer bakterilerin olmadığı durumlarda (germ free farelerde) ya da C3a C5a kompleman reseptörlerden yoksun olan farelerden hastalık gelişmemiştir. Bu veriler P. Gingivalisin ('key stone patojen' olup) konağın bağışıklığını zayıflatarak plağın mikrobiyal içeriğini değiştirdiğini ve sonuçta periodontal kemik kaybına sebep olduğunu göstermektedir. (15,35,36)

2.2.5 Periodontal Hastalık Histopatogenezi

Düzenli olarak diş yüzeyinden uzaklaştırılmayan biyofilm olgunlaşır ve sonuçta biyofilm ve konağın immün-inflamatuar cevabı arasındaki dengenin bozulması sonucu dişeti inflamasyonu gelişir. Löe ve ark. (1965) deneysel gingivitis çalışmasında; sağlıklı dişetlerinde, ağız hijyeni uygulamalarının bırakılmasından birkaç gün sonra gingivitisin klinik ve mikroskobik belirtilerinin görülmeye başladığını ve dental plak birikimi ile gingivitis gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterilmiştir.(20) Page ve Schroeder periodontal hastalıkların gelişiminde Başlangıç, Erken, Yerleşik ve İlerlemiş lezyon olarak tarif edilen 4 histopatolojik aşamayı tanımlamışlardır. (37)

Başlangıç lezyonu; periodontal dokularda plak birikiminden 2-4 gün içinde cevap olarak gelişen ve sadece histolojik olarak izlenen evredir. Düşük dereceli enflamasyon, vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışıyla karakterizedir. Baskın hücreler nötrofiller ve mast hücreleridir. Etkilenen dokular birleşim epitelinin bir kısmı ile bağ dokusunun en koronal kısmıdır.(38) Diş eti oluğu sıvısında artış ve polimorfnükleer lökositlerin damar dışına göçü görülür.(39) Plak bakteri endotoksini olan lipoteikoik asitler kompleman sistemini aktive ederek anafilotoksik ürünlerin (C3a ve C5a) üretilmesine neden olur. Bu mediatörler de mast hücrelerinden histamin salınımını uyararak vasküler permeabilite artışına neden olur. Böylelikle birleşim epitelinin geçirgenliği artarak bakteri ve bakteri ürününün periodontal dokulara girişi kolaylaşır. (37)

Başlangıç lezyonunun temel hücreleri olan nötrofiller, plağa cevap olarak, postkapiller venüllerden çıkarak birleşim epiteli aracılığı ile gingival sulkusta toplanır. Gingival sulkustaki baskın lökosit türü (%95 ten fazla) nötrofil olup bakterilerin alttaki bağ dokusuna geçişini engelleyen ilk savunma duvarını oluşturur.(40) Nötrofiller granüllerinde bulunan enzimler, antimikrobiyal ajanların yanı sıra; proinflamatuvar, antiinflamatuvar ve immünoregülatör özellikli kemokin ve sitokinleri de barındırarak konak savunmasında rol oynar.(37)

Erken Lezyon; plak birikiminden 4-7 gün sonra eritem, ödem ve sondlamada kanamayı içeren gingivitisin klinik özelliklerinin görülmeye başladığı dönemdir. Artan kapiller sayısı ve vasküler geçirgenlik sonucu klinik olarak ödem ve eritem

gözlenir. Baskın hücre tipi nötrofil ve lenfositlerdir (özellikle T lenfosit). Nötrofiller dokulardan sulkusa doğru göç ederek bakterilerileri fagosite eder. Bu evrede fibroblastlarda dejenerasyonlar ve perivasküler kollajen kaybı görülmeye başlar. Birleşim epitelinin hemen apikalinde bulunan kollagen yapıdaki gingival fibriller yıkıma uğrar ve bölge iltihabi hücreler ve ödem ile dolar. Fibroblastlar, PMNL ve makrofajlar tarafından üretilen kollagenaz ve diğer enzimler kollagen yıkımına neden olur.(24,41) Bağ dokusundaki kollajen kaybına bağlı olarak, birleşim epitelinin apikalindeki hücreler kök yüzeyi boyunca apikale doğru prolifere olur ve birleşim epiteli bağ dokusuna doğru parmaksı uzantılar verir (rete-peg). (42)

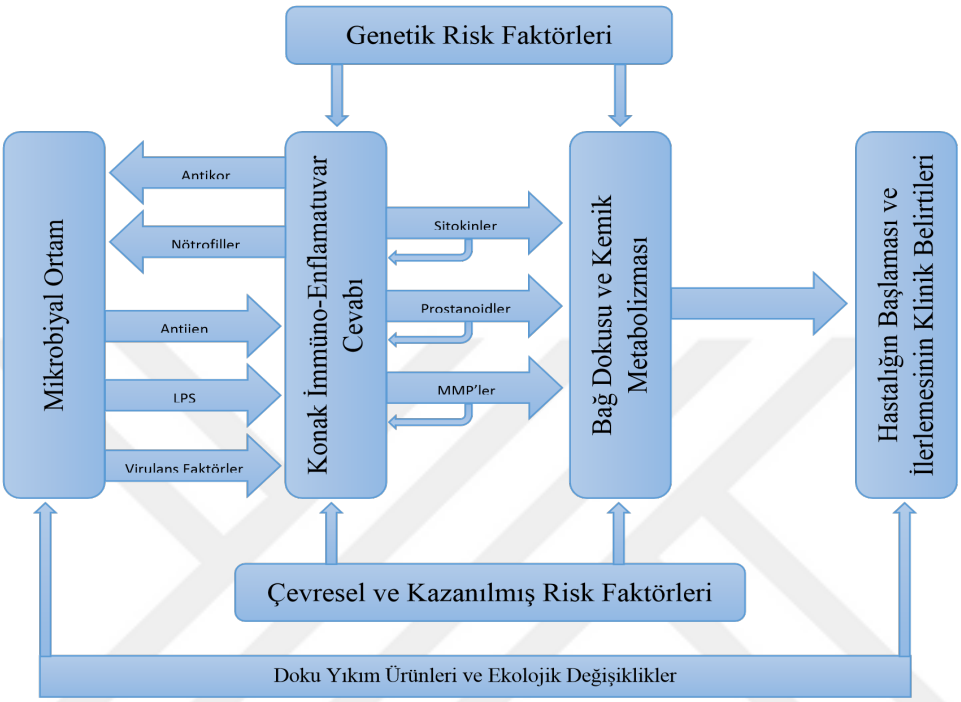
Yerleşik Lezyon; plak birikiminden 2-3 hafta sonra meydana gelir. Klinik olarak dişeti daha ödemli ve şiştir.(43) Lezyon artık olay kronik bir hale geldiğinden lenfosit ve plazma hücreleri daha baskındır. Enflamasyona bağlı olarak PMN lökositler sayıca daha da artarak birleşim epitelinin koronal uç kısmını istila eder. Konak doku hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin salınımındaki artışa paralel olarak kollajen kaybı ve bağ dokusunda yıkım artar. Sulkus derinleşerek birleşim epitelinin koronali cep epiteline dönüşür.(38) Venöz kan dolaşımı bozulması ve eritrositlerin bağ dokusuna göçüne bağlı hemoglobinin yıkılması sonucu diş eti koyu kırmızı-mavi bir hal alır. Bu evre kronik gingivitis olarak da bilinir.(44)

İlerlemiş lezyon; yerleşik lezyonun bütün özelliklerini taşır ancak ilerlemiş lezyonda alveolar kemik kaybı ve ataçman kaybı eklenir. (37) Gingivitisten periodontitise geçişte T hücre yoğunluğu B hücrelerine doğru artar. İlerlemiş lezyonun karakteristik özellikleri; yerleşmiş lezyon özelliklerinin kalıcılığı, alveolar kemik kaybı, birleşim epitelinin apikale göçü ile periodontal cep oluşumu, cep epiteli tabanı ile bağ dokusunda kollajen kaybı devamıdır.(38) Enflamasyonun kemik yüzeyine yayılımı ve bunu takip eden başlangıç kemik kaybı, gingivitisten periodontitise olan geçişi işaret etmektedir.(41)

Dental plak biyofilminin kalitesi ve miktarı, ağız hijyeni düzeyiyle yakından ilişkilidir. Bakterilere ait virülans faktörleri, doğrudan konak dokularının yıkımına neden olabildikleri gibi, dolaylı olarak doku yıkımına yol açan biyolojik medyatörlerin salınımını da tetikleyebilirler.(38,45,46) Prostoglandinler, sitokinler, proteinazlar konak yanıtı sırasında üretilen ve doku yıkımına neden olan mediyatörlerdir. Ayrıca çoğu kronik inflamatuar hastalıkta olduğu gibi, bu hastalığın

başlaması ve ilerlemesinde lokal, sistemik, çevresel ve genetik faktörler önemli rol oynar.(47–49) Periodontal hastalıkların patogenezi aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Şekil 3 (49)

Şekil 3:Periodontal Hastalıkların Patogenezi



Periodontal hastalık patogenezinde konağın savunması doğal ve kazanılmış immün yanıtla olur. Doğal bağışıklık; dokuların mikroorganizmalar ile karşılaştığında birkaç dakika içerisinde hızlı ve spesifik olmayan enflamatuvar yanıtını başlatarak savunmanın ilk hattını oluşturur. Kazanılmış bağışıklık ise mikroorganizmalara özgü olup daha geç ortaya çıkar. Kazanılmış bağışıklığı aktive etmede doğal bağışıklığın önemli görevi vardır.(50)

Doğal bağışıklık mikroorganizmalara fiziksel, kimyasal ve fizyolojik bariyerin yanı sıra; proinflamatuvar ve düzenleyici sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri ve bunların ligandları/karşıt reseptörleri aracılığıyla da savunma sağlamaktadır.(51) Doğal bağışıklıkta görevli hücreler monosit/makrofaj, dentritik hücre, granülositler, doğal katil hücreleridir. Kazanılmış bağışıklık hücreleri ise özelleşmiş B ve T hücreleri olup bunlar sırasıyla humoral ve hücresel bağışıklıkta görev alır.(52)

Periodontitis, subgingival disbiyotik mikrobiyota ve konak savunması arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklanan hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığı içeren, aşırı veya düzensiz enflamatuvar yanıtla sonuçlanan bir hastalıktır. (37)

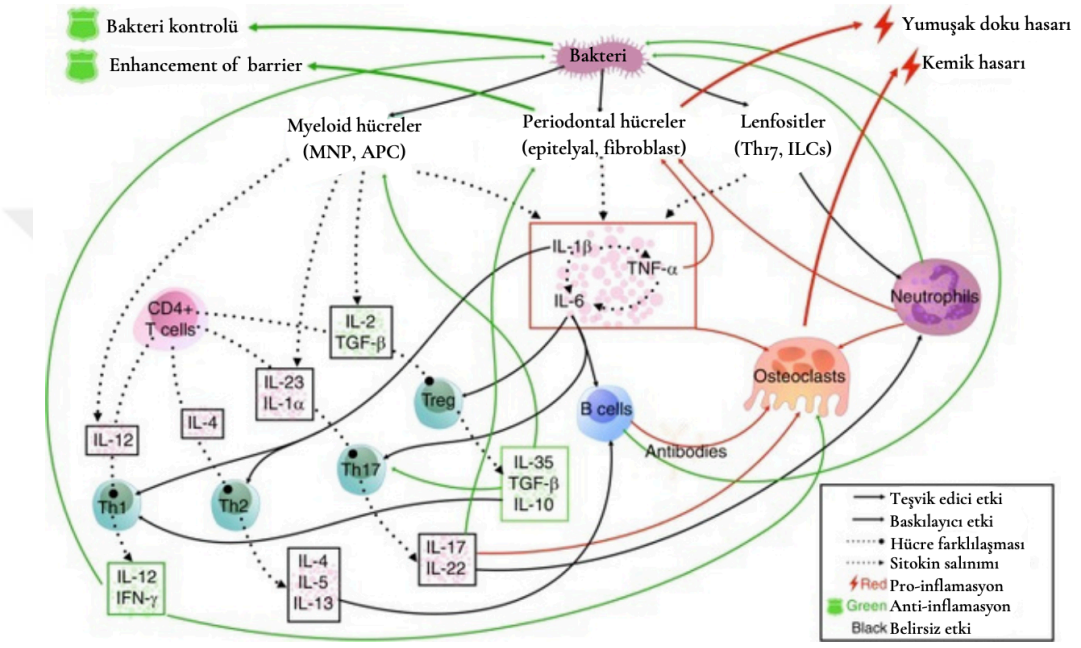
2.3 Sitokinler

Sitokinler belirli hücreler tarafından salınan ve etki ettikleri hücrelerde yanıt oluşturan biyolojik olarak aktif moleküllerdir.(53) Peptit veya glikoprotein yapıda olan sitokinlerin mol ağırlıkları 6000 ile 60.000 arasında olup çok düşük konsantrasyonlarda etkilidirler.(54) Hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak hücre içi sinyal yolağını başlatırlar ve fenotipik değişikliklere sebep olurlar. Sitokinler ilk olarak üretildikleri dokuda lokal olarak etkili olurlar. Sitokinler üretildikten sonra kendilerine olan mesafeye göre üç farklı hücre grubuna etki ederler. Buna göre sitokinler otokrin etki ile kendi salınımını, parakrin etki ile yakındaki hücrelerin salınımını ve endokrin etki ile uzak hücrelerin salınımını etkiler.(41) Etkileri dakikalar, saatler veya günler sonra ortaya çıkabilir. Sitokinler birbirinin fonksiyonunu etkileyebilir, biri diğerinin etkisini antagonize edebilir ya da sinerjik etki gösterebilir.(55) Sitokinlerin görevleri arasında hücre çoğalması ve farklılaşmasının kontrolü, anjiogenez, immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi vardır.(56)

Sitokinler görevleri baz alınarak proinflamatuvar ve antienflamatuvar olarak sınıflandırılmıştır. Proinflamatuvar sitokinler enflamasyonu tetiklerken, antienflamatuvar sitokinler proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini baskılar. (57) Proinflamatuvar sitokinler fagositlerin bakterisidal kapasitesini artırır, doğal bağışık hücrelerini inflamasyon bölgesine çeker, dentritik hücre olgunlaşmasını indükler ve istilacı mikroorganizmalara karşı spesifik bağışık yanıtı indükler. IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler periodontal doku yıkımında merkezi role sahiptir. Monositler, makrofajlar, dentritik hücreler, epitel hücreleri, keratinositler ve fibroblast dahil birçok hücre tarafından salgılanırlar. Antienflamatuvar sitokinler ise IL-4, IL-10, IL-13 ve transformasyon büyüme faktörü β (TGF-β) ile IL-1, TNF, IL-8 gibi sitokinleri baskılayarak inflamasyonun şiddetini azaltır. (53) Periodontal dokuların mikroorganizmalar tarafından uyarılması sonucu konak hücreler tarafından IL-1, IL-6, TNF-α salgılanır. Bu durum bağışıklık hücrelerinin aktifleşip toplanmasına ve doğrudan doku hasarına neden olur. Daha sonra spesifik sitokinlerin etkisiyle hassas T hücreleri ve B lenfositleri T hücrelerine

ve plazma hücrelerine farklılaşır. Bu da osteoklastlara ve nötrofiller gibi efektör hücrelerin aktifleşmesini sağlar. Hücrelerin aktifleşmesi sonucu sitokinler salgılanarak proenflamatuvar, antiinflamatuvar etkiler ortaya çıkar. Bu hücrelerden yardımcı Th1 ve düzenleyici T hücreleri (Treg) koruyucu rol oynarken; Th2/B ve Th17 hücreleri ise doku hasarına yol açar. (58)

Şekil 4:Periodontitis pategenezinde sitokin ağı (Pan ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (58)



IL-1 ve TNF-α periodontitis patogenezinde önemli rol oynamaktadır. TNF-α ve IL-1β periodontitis diş eti oluğu sıvısında ve diş eti dokusunda artmış konsantrasyonda bulunduğu tespit edilmiştir ve periodontitis tedavisinden sonra bu seviyelerin azaldığı bildirilmiştir. Bu sitokinlerin periodontitisteki rolü; romatoid artritli periodontitis hastalarında anti-TNF tedavisi sonrası ataçman kaybının azaldığı ve rekombinant TNF-α veya IL-1'in farelerde diş etine uygulanması sonrası deneysel periodontitisin şiddetlendiği raporlarıyla desteklenmektedir. (59) Yapılan araştırmalar, sitokinler ve bunlara bağlı reseptörleri kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin, periodontal hastalık riski ve şiddeti ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, sitokinlerin anormal regülasyonunun periodontal hastalığı tetikleyebileceğini veya hastalığın ilerlemesini hızlandırabileceğini göstermektedir.(60–62)

2.3.1 Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF-α)

TNF-α doku yıkımında en önemli rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden biridir. TNF terimi, tümör inhibisyonu yapan ve dokularda nekroza sebep olan bir medyatörü tanımlamak amacıyla verilmiş bir isimdir. Bu medyatörün TNF-α ve lenfotoksin-α (TNF-β) olmak üzere iki alt grubu vardır. (63)

TNF-α Hücresel Kaynakları

TNF-α fibroblastlar, mast hücreleri, aktif makrofajlar, yağ dokusu hücreleri, kardiak miyositler, endotel hücreleri, nöronlar gibi pek çok hücreler tarafından üretilmektedir.(64) TNF-β ise çoğunlukla T hücreleri tarafından üretilmektedir. TNF'nin transmembran ve çözünür olmak üzere iki tipi bulunur. İlk olarak transmembran formunda 233 amioasit olarak üretilir daha sonra TNF-α dönüştürücü enzimle 157 aminoasitten oluşan çözünür forma dönüşür.(63)

TNF-α Etki Mekanizması

TNF'nin yapısal olarak benzer iki ayrı hücre yüzey reseptörü vardır, bunlar; TNF reseptör-1 (TNFR1) ve TNF reseptör-2'dir (TNFR2). TNF-α'nın bu iki tipi Tip I ve Tip II; TNF-α reseptörlerine (sırasıyla TNFR1 ve TNFR2) bağlanır.(63)

TNF-α çeşitli hücreler üzerinde proinflamatuvar ve immünomodülatör etkiye sahiptir. TNF-α'nın proinflamatuvar etkileri arasında; endotel hücrelerinden lökosit kemotaksisini sağlayan selektinlerin salınması, makrofajlardan IL-1β yapımının uyarılması, diş eti fibroblastları ve makrofajlar tarafından prostoglandin E2 nin aktive edilmesi bulunmaktadır.(65)

TNF-α ve Periodontal Hastalık

Periodontitis patogenezinde güçlü proinflamatuvar etkiye sahip olan TNF-α'nın önemli rolü vardır.(66) TNF-α, IL-1α ve IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinler enfeksiyona karşı etkili bir enflamatuvar sürecin başlatılması için gereklidir. TNF-α osteoklastları uyararak kemik yıkımına sebep olur. TNF-α'nın bu etkisi IL-1β'nın kemik üzerindeki yıkıcı etkisiyle benzerdir. Yapılan çalışmalar periodontitiste IL-1β ile TNF-α düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir.(67) TNF-α hem sağlıklı hem de periodontitisli bireylerin serum, tükürük ve diş eti oluğu sıvısında tespit edilebilir.(68) Periodontitiste incelenen TNF-α konsantrasyonu doku yıkımı ve bağışıklık yanıtla ilişkilidir. Ayrıca kronik bir hastalık olan psöriazis

hastalığında keratinositlerde TNF-α'nın aşırı miktarda eksprese olduğu bildirilmiştir.(69) Monosit ve makrofaj tarafından salgılanan TNF-α fibroblast apopitozunu stimüle eder. Fibroblastlardan kollajenaz enzimi salgılanmasını aktifler, vasküler permabiliteyi artrırır, polimorf türevi lökositlerin toplanmasını sağlar ve kemik rezorbsiyonu ile ilgili mediatörlerin salgılanmasını artırarak periodontal dokularda yıkıma neden olur. (70,71) Periodontal dokularda bulunan gram (-) bakterilerin lipopolisakkaritleri periferal kan damarlarındaki monositlerden TNF-α üretilmesini uyarır. Ayrıca gingivada bulunan fibroblastlardan kollajenaz enzim yapımını da artırır.(72)

Yapılan birçok çalışma, periodontal hastalık varlığında, TNF-α seviyesinin arttığını, bu yolla da konak immun yanıtının şiddetlenip hastalığın ilerlemesine sebep olduğunu ileri sürmektedir. (73)

TNF-α ve Otoimmün Hastalıklar

TNF-α multiple skleroz, lupus, psöriazis, artrit, crohn gibi otoimmün hastalıklarda kritik rol oynar. Bu otoimmün hastalıklar TNF-α ailesi ve onların reseptörlerinin düzensizliği ile bağlantılıdır. TNF ailesinin üyeleri proliferasyon, morfogenez ve apopitozda rol oynar. Transkripsiyon faktör aracılığı ile proinflamatuvar aktivite gösterir.(74)

2.3.2 İnterlökin-17A (IL-17A)

IL 17, IL-17A, B, C, D, E ve IL-17F olmak üzere 6 üyeden oluşan bir sitokin ailesidir ve IL-17A bu sitokin ailesinin kurucu üyesidir. IL-17, hem bağışık yanıtta hem de immünpatolojide rolü olan, IL-17A olarak da bilinen, çok yönlü bir sitokindir. (75)

İnterlökin 17'nin Hücresel Kaynakları

IL-17, birincil olarak, farklı bir CD4+ T hücre alt kümesi olan Th17 tarafından salgılanan proinflamatuvar bir sitokindir. Hassas CD4+ T hücrelerinin efektör alt gruplara ayrılması, ortamda bulunan sitokinlerden etkilenir. Th17 hücreleri, TGF-β, IL-1, IL-6 ve IL-23 varlığında CD4+ T hücrelerinden farklılaşabilir.

Ayrıca IL-17A Th17 hücreleri dışında, γδ T hücreleri, lenfoid doku indükleyici hücreler (LTi), doğal lenfoid hücreleri tip 3 (ILC3) ve doğal katil hücrelerin de (NK) IL-17 sentezlediği bildirilmiştir.(76)

İnterlökin 17'nin Etki Mekanizması

IL-17A'nın sinyalizasyonunu IL-17RA (CD217) olarak tanımlanan reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir. IL-17B ve reseptörü ile ilgili yeterli çalışma bulunmamasına rağmen tümör gelişiminde görev aldığı bildirilmiştir. IL- 17C diğer sitokinler gibi homopoetik hücreler yerine epitel hücrelerinden üretilir. IL-17D, IL-17B ye homolog sitokin olarak açıklanmıştır. Ailenin en iyi karakterize edilen sitokinleri IL-17A ve IL-17F dir. IL-17A ve IL-17F yüksek oranda sekans benzerliği gösterir. Bu iki sitokin sinyal için aynı reseptör kompleksini kullanır. IL-17A ile kıyaslandığında IL-17F daha zayıf etki göstermesine rağmen aynı fonksiyona sahiptirler.(77)

İnterlökin 17 ve Periodontal Hastalık

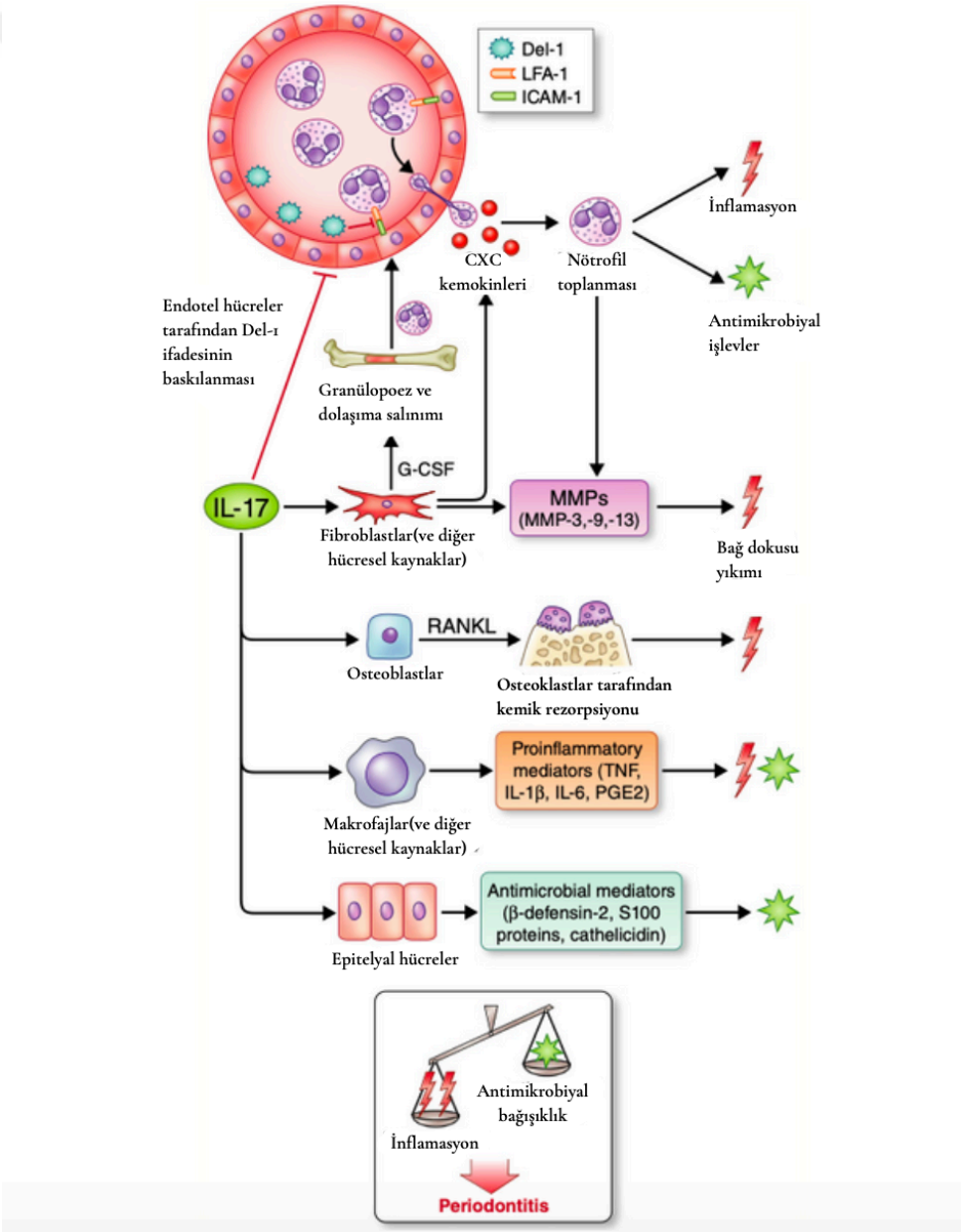
İnterlökin-17, hem inflamasyon hem de koruyucu antimikrobiyal bağışıklıktaki rolü nedeniyle periodontitisin patogenezinde önemli rol almaktadır.(78) IL-17'nin, oral mukozada koruyucu rol oynadığı bilinmektedir. IL-17, granülopoezi düzenleyerek doğal bağışıklığı, özellikle nötrofil aracılı konak savunmasını da güçlendirir. Konak savunmasındaki olumlu etkilerinin aksine, artmış IL-17'nin periodontitis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Th17 hücreleri periodontal lezyonlarda gösterilmiş ve son dönemde periodontitiste IL-17'nin ana kaynağı olarak tanımlanmıştır.(79) Yapılan pek çok çalışmada, artmış IL-17 ekspresyonunun hastalık şiddeti ve periodontal yıkımın klinik parametreleri ile korelasyonu bildirilmiştir. Kronik inflamatuar hastalıklarda IL-17A'nın proinflamatuar etki gösterdiği ve hastalığın başlaması ve ilerlemesinde patolojik inflamatuvar süreçleri indüklediği bilinmektedir.(76)

IL-17A fibroblastlar aracılığıyla granülosit koloni uyarıcı faktör (GCF) ve nötrofil spesifik kemokin ligandları (CXCL1, CXCL2, CXCL5 ve CXCL8) salgılanmasını uyarır. Bu özelliğiyle IL-17A kemik iliğinden nötrofil salınımını teşvik eder ve bölgeye nötrofil göçünü sağlar. IL-17A nötrofil üzerindeki bu etkisini TNF-α ile birlikte daha fazla sağlamaktadır.(78) IL-17A ayrıca makrofajlar ve diğer hücrelerden TNF-α, IL-1β, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri, bağ dokusu yıkımında görevli MMP'leri ve kemik yıkımında rol oynayan RANKL eksperasyonunu artırarak enflamatuvar yanıtı artırır.(80)

IL-17A nın güçlü osteoklastojenik özelliği vardır ve osteoblast üzerinden RANKL expresyonunu artırır. IL-17A ayrıca B hücrelerinin çoğalmasını ve plazma

hücrelerine dönüşümünü sağlar. Periodontitis lezyonlarındaki B-hücreleri/plazma hücreleri RANKL'nin ana kaynağıdır. Bu durumda, interlökin 17'nin B hücreleri ve plazma hücreleri üzerinden de kemik yıkımını artırabilir. Böylece konak yanıtı sağlanıp hastalıkların ilerlemesi teşvik edilir.(78) IL-17A aynı zamanda monositler ve dentritik hücreler için kemotaktan üretimini sağlar.(81) IL-17'nin IL-22 ile birlikte periodontitiste koruyucu rolü olan antimikrobiyal peptitlerin üretimini indükleyerek hücre dışı patojenlere karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Bu yüzden IL-17'nin periodontitis için çift taraflı rol oynadığı söylenebilir. Şekil 3 (78)

Şekil 5:IL-17'nin Periodontitisteki Rolü (Zenobia ve Hajishengallis'ten değiştirilerek kullanılmıştır.) (78)



İnterlökin 17A ve Otoimmün Hastalıklar

IL-17 güçlü enflamatuvar yanıtı başlatma kapatisesine sahip olup epitel hücreleri, sinovial hücreler, endotel hücreleri, fibroblastlar, kondrositler, osteoblastlar, makrofajlar üzerinde etki eder.(78) Th17 hücreleri tarafından salınan en önemli sitokin olan IL-17A, psöriazis ile doğrudan ilişkilidir. Psöriazis hastalarının lezyonlu deri ve serumlarında artmış düzeyde IL-17A saptanmıştır. Psöriazis ve romatoid artritte, mast hücrelerinin de IL-17 sentezleyebildiğine dair bulgular mevcuttur. (78) Aşağıdaki tabloda IL-17A'nın psöriazis ve periodontitis patogenezindeki rolü gösterilmektedir. Tablo 3. (82)

Tablo 3: IL-17A'nın psöriazis ve periodontitis patogenezindeki rolü (Spirito ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (82)

Interlökin-17 (IL-17)	**PSÖRİAZİS**	**PERİODONTİTİS**
Sitokin Üretimi ve İmmün Sistem Aktivasyonu	IL-17, esas olarak Th17 hücreleri tarafından üretilir ve IL-23 gibi sitokinlerin etkisiyle aktive edilir, bu da Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını destekler. Th17 hücreleri, IL-17, IL-22 ve IL-21 salgılayarak nötrofilleri ve diğer immün hücreleri inflamasyon bölgesine çekip aktive eder.	IL-17, bakteriyel antijenlere yanıt olarak Th17 hücreleri tarafından üretilir. Th17 hücrelerinin farklılaşması ve çoğalması IL-23, IL-6, IL-21 ve TGF-β gibi sitokinlerin etkisiyle yönlendirilir. Th17 hücreleri, farklı hücre tiplerinde proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri ve MMP'leri uyararak inflamatuvar süreçleri tetikler**.**
Keratinosit Aktivasyonu ve Cilt İnflamasyonu	IL-17 keratinositlerde antimikrobiyal peptitlerin yanı sıra TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve CXCL1, CXCL2, CXCL8 gibi kemokinlerin üretimini artırır. Bu süreç keratinositlerin aşırı çoğalmasına ve farklılaşmanın bozulmasına yol açarak psöriatik plakların oluşumuna zemin hazırlar.	IL-17, epitel hücrelerinde, fibroblastlarda ve osteoblastlarda proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve MMP'lerin üretimini artırarak inflamatuvar ortamın sürdürülmesine ve periodontitisle ilişkili doku hasarına katkıda bulunur.
Nötrofil Göçü	IL-17, nötrofilleri inflamasyon bölgesine çeken kemokinlerin salınımını uyararak, Munro mikroapseleri olarak bilinen ve psoriasisin ayırt edici özelliği olan yapıları oluşturur.	IL-17, periodontitiste inflamatuvar infiltratın ana bileşeni olan nötrofil göçünü güçlü bir şekilde indükler. Nötrofiller enfeksiyonların kontrolüne katkıda bulunur; ancak reaktif oksijen türleri (ROS) ve proteolitik enzimler yoluyla doku hasarına yol açabilir.
Diğer Sitokinlerle Etkileşim	IL-17**,** TNF-α ve IL-22 gibi sitokinlerle sinerjik etki göstererek inflamatuvar yanıtları artırır ve kronik inflamasyon ortamı oluşturur. IL-17/TNF-α aksı**,** psoriasiste önemli bir rol oynar ve bu iki sitokin birbirlerinin etkisini güçlendirir.	IL-17, TNF-α ve IL-1β ile sinerjik etki göstererek periodontal dokularda inflamatuvar yanıtları artırır ve kronik inflamasyon ile doku hasarını sürdüren bir geri bildirim döngüsü oluşturur.

Kemik ve Eklem Tutulumu	IL-17, osteoklastogenezi teşvik ederek psöriatik artritte kemik erozyonu ve eklem hasarına yol açar. IL-17 kaynaklı inflamasyon, derideki etkilerini yansıtarak sinovyal hiperplazi, kıkırdak hasarı ve kemik yıkımına katkıda bulunur.	IL-17, RANKL'yi artırıp OPG'yi baskılayarak periodontitiste osteoklastogenezi tetikler, bu da alveolar kemik yıkımına ve tedavi edilmezse diş kaybına yol açar
Terapötik Hedef	IL-17 inhibitörleri IL-17 aktivitesini bloke ederek psoriasisin şiddetini azaltmada oldukça etkilidir ve psoriatik plakların temizlenmesinde klinik olarak etkinlik gösterip hastaların yaşam kalitesini artırır	IL-17, periodontitis için potansiyel bir terapötik hedef olarak kabul edilmektedir. IL-17 veya ilgili yolların inhibitörleri, periodontal hastalıklarda inflamasyonu azaltabilir ve doku yıkımını önleyebilir. Psöriazis tedavisinde IL-17'yi hedef alan çalışmalar, umut verici sonuçlar vermiş olup, benzer yaklaşımların periodontitis üzerinde de etkili olabileceği öngörülmektedir.

2.4 Glikoproteinler

2.4.1 YKL-40

YKL-40, heparin ve kitin bağlayıcı glikoproteindir. Aynı zamanda kitinaz 3 benzeri protein (CHI3L1), heparin bağlayıcı glikoprotein ve insan kıkırdak glikoprotein 39 olarak bilinir. YKL-40, çeşitli türlerden kitinazları içeren 18. glikozil hidrolaz ailesinin bir üyesi olup herhangi bir enzimatik aktivitesi bulunmamaktadır. (83) Molekül ağırlığı yaklaşık 40 kDa olup, N terminal kısmında üç aminoasit olan tirozin (Y), lizin (K) ve lösin (L)'den oluşan bir glikoproteindir.(84) İnsanlarda YKL-40'ı kodlayan CHI3L1 geni, 1q31-q32 kromozomu tarafından kodlanır ve ilk defa kültürdeki insan osteoblastlar hücreleri salgısında keşfedilmiştir. (85)

YKL-40'nın Hücresel Kaynakları

YKL-40, akut faz proteini olarak bilinen ve hem akut hem de kronik inflamasyon sırasında nötrofiller ve makrofajlar tarafından salgılanan yeni tanımlanmış bir biyobelirteçtir. Ayrıca vasküler endotelyal düz kas hücreleri, kondrositler, kanser hücreleri ve embriyonik hücreler tarafından salgılanır.(10)

YKL-40'ın Etki Mekanizması

YKL-40 salgılanması IL-6, IL-13, IL-17, INF-gama gibi sitokinler ve vazopressin hormonu tarafından düzenlenir.(86) YKL-40 hedef hücre hücre yüzeyindeki IL-13 reseptör alt birimi α2 ye bağlanır ve hücre içi sinyal yolakları aktifleşir.(84)

YKL-40'ın patofizyoloji ve etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber anjiogenez, doku remodellingi, enflamasyon ve hücre göçünde rol oynadığı düşünülmektedir. Ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesinde ve CD14+ monositlerin CD14- ve CD16+ makrofajlara farklılaşmasında görev alır. YKL-40, bağ dokusu hücrelerinin (fibroblastlar, kondrositler, sinovial hücreler) çoğalmasını doza bağlı bir şekilde uyarır. Ayrıca antijenle indüklenen T-helper 2 yanıtı, antijen duyarlılığı ve IgE üretimi ile doğal bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunda önemli rol oynar. (87)

YKL-40 ve Periodontal Hastalık

YKL-40, bir akut faz proteini olarak, periodontal hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynar. Özellikle, enflamasyon süreçlerinde ve kemik rezorpsiyonu gibi doku yıkım olaylarında aktif rol oynar. Lipopolisakkaritler, monositlerde YKL-40 mRNA ekspresyonunu uyarır ve monositlerin osteoklastlara dönüşümü sırasında YKL-40'ın salgılanması artar. Bu süreç, kemik yıkımı ile doğrudan ilişkilidir.(88)

YKL-40 ve Otoimmün Hastalıklar

YKL-40'ın, romatoid artrit, crohn hastalığı, kanser, psöriazis gibi inflamatuvar durumlarda Th2 bağışıklık yanıtı artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca YKL-40 Th2 hücrelerinin yanı sıra Th17 hücreleri tarafından da seçici olarak ifade edilmektedir. Bu durum YKL-40'ın psöriazisteki rolüne ilgi uyandırmaktadır. (89) Yapılan çalışmalarda, YKL-40'ın psöriazis vulgaris ve generalize püstüler psöriazis hastalarında artış gösterdiği bulunmuş ve YKL-40'ın psöriazis ile ilgili bozukluklar için potansiyel bir biyomarker olabileceği düşünülmüştür.(90)

2.5 Periodontal Hastalığın Teşhisinde Tükürük ve Serum

Tükürük; potasyum, sodyum, bikarbonat, kalsiyum, magnezyum gibi elektrolitler, proteinler, enzimler, immünoglobulinler (Ig), müsin, üre ve amonyak gibi bileşenlerden oluşan; toplanması kolay, tatsız, kokusuz, renksiz, hafif bulanık ve düşük viskoziteli heterojen bir sıvıdır. (89) Tükürük, büyük tükürük bezleri olan sublingual, submandibular ve parotis bezlerinin yanı sıra küçük tükürük bezleri olan bukkal, labial ve palatal bezler tarafından üretilir.(90) Tükürük, %90 oranında majör tükürük bezlerinden ve %10 oranında minör tükürük bezlerinden salgılanan, serömüköz yapıda heterojen bir sıvıdır. İçeriği %99 su, %0,3 protein ve %0,2 inorganik bileşenlerden oluşur. pH değeri ise 6-7 arasında değişir.(91) Tükürük, içeriğinde bulunan peroksidaz, laktoferrin, immünoglobulin A, protein ve

laktoperoksidaz gibi antimikrobiyal maddeler sayesinde doğal bağışıklığın önemli bir bileşenini oluşturur. Ayrıca tükürük; tat alma, kayganlaştırma, konuşma, gıdaların sindirime hazırlanması, temizleme/yıkama, mukozal bütünlüğün korunması gibi işlevleri yerine getirir. İçeriğindeki bikarbonat, kalsiyum ve fosfat gibi inorganik bileşenler sayesinde de tamponlama ve remineralizasyon süreçlerinde rol alır. (13) Tükürük, doğal bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar ve bileşenleri Tablo 4'te özetlenmiştir. (89)

Tablo 4:Tükürük Bileşenleri ve Görevleri

Bileşenleri	**Konak savunmasındaki rolü**
Antijen	Bakterilerin adezyonunu engeller. Bakterilerin aglütinasyonunu(kümelenmesi) sağlar.
Histatin	Lipopolisakkaritleri nötralize eder. Doku yıkımına neden olan enzimleri inhibe eder.
Laktoferrin	Bakterilerin büyümesini inhibe eder.
Sistatin	Bakterilerin büyümesini inhibe eder.
Müsin	Bakterilerin adezyonunu engeller. Bakterilerin aglutisyonunu sağlar.
Peroksidaz	Bakteriyel hidrojen peroksiti nötralize eder.
Lizozim	Bakterilerin hücre duvarı lizisini sağlar.

Günümüzde radyografik değerlendirmeler ve klinik parametrelerle periodontal hastalıkların teşhisi yapılmaktadır. Geleneksel yöntemler, periodontal hastalıkların ileri dönemlerinde yıkım riski taşıyan alanları ve hastaları belirlemede yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda periodontal hastalıkların erken teşhis, hastalık aktivitesinin tespiti ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla çeşitli vücut sıvılarından farklı biyobelirteçlerin analizine odaklanılmıştır.(92)

Tükürükte periodontitis ve gingivitis ile ilişkili lokal ve sistemik kaynaklı birçok biyobelirteç bulunmaktadır.(93) Tükürük analizinin avantajları; kolay toplanabilmesi, büyük miktarda elde edilebilmesi ve çalışmak için karmaşık ekipmanlara ihtiyaç duyulmamasıdır.(94)

Tükürük, uyarılmamış şekilde ya da sakız, parafin, mum gibi ajanlarla uyarılarak toplanabilir. Ancak, uyarılmış olarak toplanması, tükürük ve diş eti oluğu sıvısının

artışından dolayı tükürükte bulunan bileşenlerin hatalı tespit edilmesine neden olabilir.(95) Tükürük analizi, diş eti oluğu sıvısına benzer şekilde, ağızdaki lokal patolojik değişiklikler hakkında serum analizine göre daha doğru bilgi verir. (96)

Serum; hücresiz sarı renkli olup kanın pıhtılaşma proteinlerini ve fibrinojen içermeyen kısmıdır. Serum sıvısı antikoagülan tüplerde kanın pıhtılaştırılıp santrifüj edilmesinden oluşur. İçerisinde su, globün, albümin, enzimler, aminoasitler, lipoproteinler, hormonlar, düşük molekül ağırlıklı maddeler, iyonlar ve tuzlar bulunur. (97) Serum, vücutta birçok protein ve molekülün taşıyıcısı olarak hastalıkların teşhisinde önemli bir rol oynar. Elde edilmesi kolay olan serum, hastalıkların teşhis edilmesinde önemli bir biyolojik sıvıdır.(98) Periodontal hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan sistemik biyobelirteçlerin saptanmasında serum örneklerinin kullanımı önemlidir. Tükürüğe göre serum örneklerinin elde edilmesi daha invaziv olmasına karşın daha hızlı, tekrarlanabilen ve daha büyük hacimde toplanması serumu diğer sıvılardan daha tercih edilebilir duruma getirir. (99,100)

2.6 Periodontal Hastalıkların Sistemik Hastalıklar ile İlişkisi

Periodontitis, dişi destekleyen periodontal dokularda yıkıma neden olan enfeksiyöz kaynaklı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalığın yalnızca lokal oral bir durum olmayıp sistemik hastalıkları da etkileyebileceği çalışmalarla gösterilmiştir. Sistemik etkileri, çözümlenemeyen kronik inflamasyon, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin bozulması, ağız, bağırsak ve diğer bölgelerdeki mikrobiyota dengesizliği ile yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen diğer sağlık sorunlarını tetikleyen ya da mevcut durumu kötüleştiren değişikliklerle karakterizedir.(101)

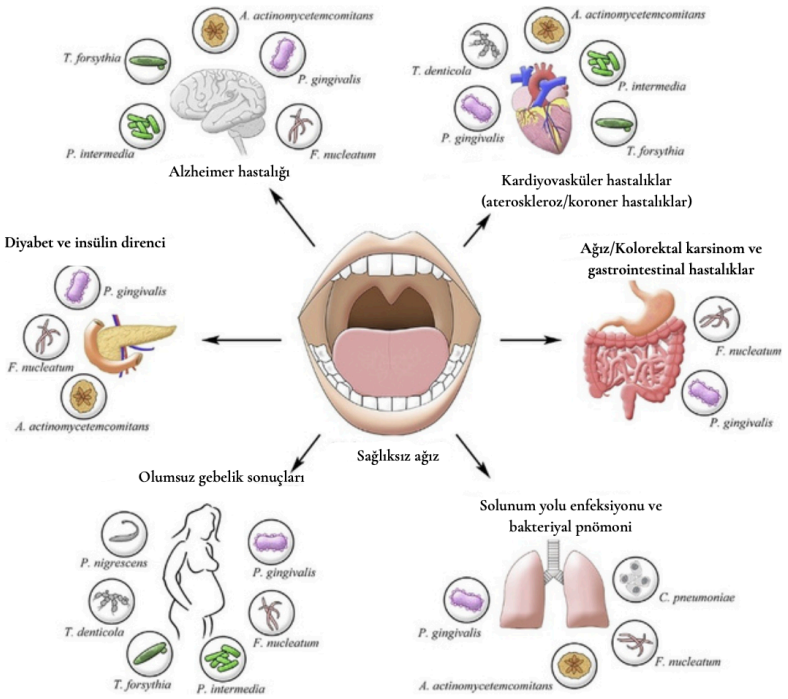
Thoden Van Velzen ve arkadaşları ile Van Dyke ve Winkenholff'un görüşlerine göre, periodontal hastalıklar ile sistemik durumlar arasındaki ilişki, çoğunlukla eşzamanlı olarak enfeksiyöz ve inflamatuvar olmak üzere iki farklı yolak üzerinden değerlendirilir. Enfeksiyöz mekanizmaya göre; ağız boşluğu ve periodontal cepler, sistemik patojenleri barındıran doğal bir mikrobiyal rezerv görevi görür. Bu bakteriler ve onların ürünleri (endotoksinler, antijenler), kan dolaşımı ya da solunum yoluyla geçerek geçici bakteriyemiye yol açabilir ve bu durum, özellikle duyarlı veya immün yetmezliği olan bireylerde çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. (102)

Endotoksinler, ağızda bulunan birçok bakteri türünde sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmiş olup, bu bakterilerin çoğunluğu Gram-negatif anaerobik bakterilerden oluşturmaktadır. (103)

İnflamatuvar mekanizmaya göre; periodontal hastalıkla ilişkili mikroorganizmaların dokularda birikerek, doğal (makrofajlar, dendritik hücreler, doğal katil hücreler, monositler, nötrofiller) ve kazanılmış bağışıklık hücrelerini (B ve T lenfositleri) aktive eder. Bu aktivasyon, proinflamatuvar sitokinlerin (IFN-γ, IL-17, TNF, IL-1, IL-6) ve MMP'ler gibi enzimlerin, özellikle kollajenazların üretilmesine ve salgılanmasına yol açar. Ancak, inflamasyon kronik hale geldiğinde, periodontal dokuların geri dönüşü olmayan bir şekilde yıkımına neden olabilir. Bu durumda, periodontal dokular, sistemik inflamasyonu etkileyebilecek bir alan haline gelir. (104)

Periodontal hastalıklar, bireyleri kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, insülin direnci, ağız ve kolorektal kanser, solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal hastalıklar, pnömoni, olumsuz gebelik sonuçları ve alzheimer gibi çeşitli sistemik hastalıklara yatkın hale getirebilir. Aşağıdaki şekilde ağız içindeki periodontal patojenlerin etkileyebileceği sistemik hastalıklar gösterilmektedir. Şekil.4 (105)

Şekil 6:Farklı sistemik hastalıklar ve bunların ağız patojenleriyle ilişkisi (Bui ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (105)



Periodontal hastalığın komorbidite yelpazesi oldukça geniştir. Enfeksiyöz periodontal patojenlerin varlığı ve yayılması, bu patojenlere karşı gelişen bağışıklık tepkisi ve sonucunda ortaya çıkan akut veya kronik enflamasyonlar, vücudu çeşitli şekillerde etkileyebilir. Kronik enfeksiyonlar gibi bu dengeyi bozan herhangi bir durum, ciddi sonuçlara yol açabilir ve otoimmün tepkileri tetikleyebilir. Bu tür bağışıklık tepkilerinin, romatoid artrit, psöriyazis, sistemik lupus eritematozus ve inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi yaygın immün aracılı inflamatuar hastalıkların başlangıcı ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. (103)

2.7 Psöriazis

Psöriazis sınırları belirgin, eritemli plak veya papüller üzerinde bulunan parlak, beyaz pullarla karakterize, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Skuamların renginden dolayı halk arasında 'sedef hastalığı' olarak da bilinmektedir. (106) Psöriazis lezyonları genelde simetriktir. Vücudun her bölgesinde görülmekle beraber en sık diz, dirsek ve saçlı deriyi tutar. Saçlı deriyi sık tutmanın yanı sıra tırnak ve eklem tutulumu da olabilir.(107) Psöriazis, Immune Mediated Inflamatory Disease (IMID) olarak tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Bu grubun diğer hastalıklarında; romatoid artrit, ankilozan spondolit, psöriatik artrit gibi romatolojik hastalıklar ve crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi gastrointestinal hastalıklar vardır. Psöriazis etiyopatogenezinde immünolojik, otoimmün ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.(108)

Psöriazis tüm dünyada görülebilen bir dermatoz olmakla birlikte görülme sıklığı coğrafik bölge ve etnik özelliklere bağlı olarak değişmektedir. Hastalık özellikle Avrupanın kuzeyinde (Norveç ve Faroe Adaları) ve beyaz ırkta daha sık olarak gözlenmektedir.(109) Literatürde prevalansının dünya popülasyonunda yaklaşık %2 olduğu bildirilmektedir. (106) Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastalığın prevelansı %1,3 olarak saptamıştır. (110)

Psöriazis kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Ancak hastalığın kadınlarda daha genç yaşlarda görüldüğü, erkeklerde ise hastalığın ailesel geçişinin daha belirgin olduğu ve daha şiddetli seyrettiği belirtilmektedir. (111)

Psöriazis her yaşta görülmekle beraber en fazla görüldüğü yaş aralığı 16-20 ve 57-60 olarak bildirilmiştir. Çevresel ve genetik faktörler hastalığın başlangıç yaşını etkileyebilmektedir. (112)

2.7.1 Psöriazisin Etiyolojisi

Psöriazisin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalıkta çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Genetik Faktörler

Psöriazis patogenezinde genetik faktörlerin rolünü destekleyen en güçlü bulgulardan biri ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığın tek yumurta ikizlerinde %20, çift yumurta ikizlerinde ise %9 oranında görülmüş olmasıdır. (113) Psöriazis gelişme riskini değerlendiren diğer bir popülasyon tabanlı çalışmada ise anne ve babada psöriazis öyküsü olma durumunda çocukta psöriazis gelişme riski %41, ebeveynlerin yalnızca birinde psöriazis olması durumunda %14, kardeşlerden birinin etkilenmesi durumunda ise %6 olarak saptanmıştır.(114)

Moleküler genetik çalışmalarında psöriazis ile ilişkili 9 farklı kromozomal gen bölgesi saptanarak özellikle kromozom 6p21.3 üzerinde yerleşen PSORS1'in (Psoriasis susceptibility locus-1) hastalığın bilinen genetik geçişinin yaklaşık %35-50'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Son yapılan çalışmalarda ise Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) sınıf-I antijenlerinden HLA-B13, HLA-B17, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Cw7 ve MHC sınıf-II antijenlerinden HLA-DR4 ve HLADR7'nin psöriazisli bireylerde daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir.(115,116)

Tetikleyici Faktörler

Genetik yatkınlığı olan bireylerde, fiziksel ve kimyasal travma, ultraviyole, enfeksiyon, ilaçlar, radyasyon, aşılar, sigara, alkol, gibi çevresel faktörler ve stres, obezite, metabolik sendrom gibi bireye ait faktörler psöriazisin hem ortaya çıkmasında hem de alevlenmesinde etkili olabilmektedir. (117)

Psöriazisi tetikleyen ve şiddetini arttıran mikroorganizmalar arasında streptococcus, staphylococcus aureus, helikobakter pylori gibi bakteriler, kandida türlerini içeren mantarlar, papillomavirüs ve retrovirüs ailelerini içeren virüsler yer almaktadır. (117)

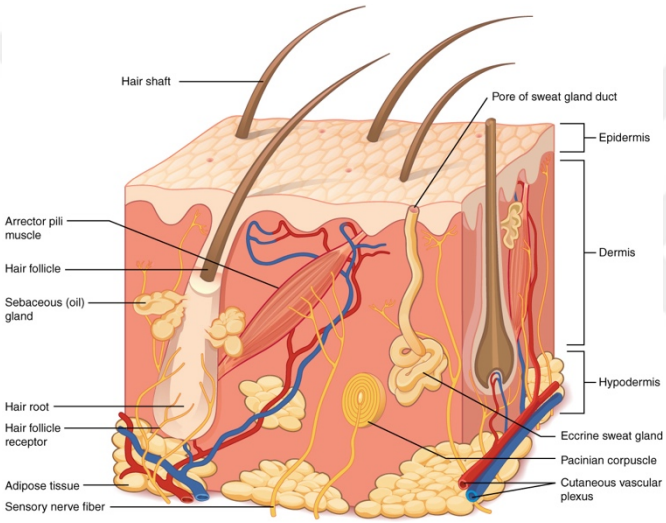
Psöriazisin ortaya çıkışını veya alevlenmesini tetikleyen ilaçlar arasında; lityum, beta adrenerjik blokerler, Anjiotensin-Converting Enzim (ACE) inhibitörleri,

antimalaryaller, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, interlökin ve interferon tedavileri yer almaktadır. (117)

2.7.2 Psöriazisin İmmünopatogenezi

Cilt dokusu epidermis, dermis ve yağ dokusu olmak üzere üç ana katmandan oluşur. Epidermis dokusu esas olarak keratinositlerden ve ayrıca langerhans hücreleri adı verilen antijen sunan dentritik hücrelerden oluşur. Dermis tabakası kollajen, kan damarları ve bağışıklık ile ilgili birçok hücreden oluşur. Üçüncü tabaka ise yağ dokusu olup subkutandır.(118)

Şekil 7: Cildin Tabakaları (119)



Psöriazisin en önemli özelliği kontrolsüz keratinosit proliferasyonu ve farklılaşma bozukluğuna yol açan inflamasyon varlığıdır. Psöriatik plakların histolojik değerlendirmesinde dentritik hücreler, T hücreleri, nötrofiller ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar infiltrat ve üzerini örten epidermal hiperplazi gözlenir. Hastalığın histopatolojisinde keratinosit proliferasyonu, epidermiste mitoz artışı, artmış hücre yenilenmesi izlenir. Normal fizyolojik süreçte 28 gün civarında olan epidermal yenilenme döngüsü, psöriazisli deride 3-4 güne kadar inmektedir. Bu sürenin kısalması hastalık için önemli bir belirti olan sedefi renkte skuamların oluşmasına neden olmaktadır.(107,120)

Psöriazis patogenezinde doğal bağışıklık hücreleri (dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller), kazanılmış bağışıklık hücreleri (B ve T hücreleri) ve yerleşik deri hücreleri (keratinositler, melanositler ve endotel hücreleri) arasında yoğun bir

etkileşim vardır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde doğal ve kazanılmış immün cevaptaki bozulmanın, psöriazisteki inflamasyonun başlaması ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir. (107,120)

Dentritik hücreler psöriazis gelişiminde önemli rol oynayan doğal ve kazanılmış bağışıklık arasındaki bağlantıyı sağlayan anahtar elemanlardır.(121)

Psöriazis plakların gelişiminin başlangıcında plazmasitoid dentrik hücre aktivasyonu anahtardır. Dentritik hücreler antijen sunumu ve birçok proinflamatuvar sitokin salgılanması yoluyla T hücrelerini aktive eder. Aktif T hücreleri proinflamatuvar yanıtı sürdürerek keratinositleri hedef alır ve hastalığın karakteristik özelliklerine yol açar. (121)

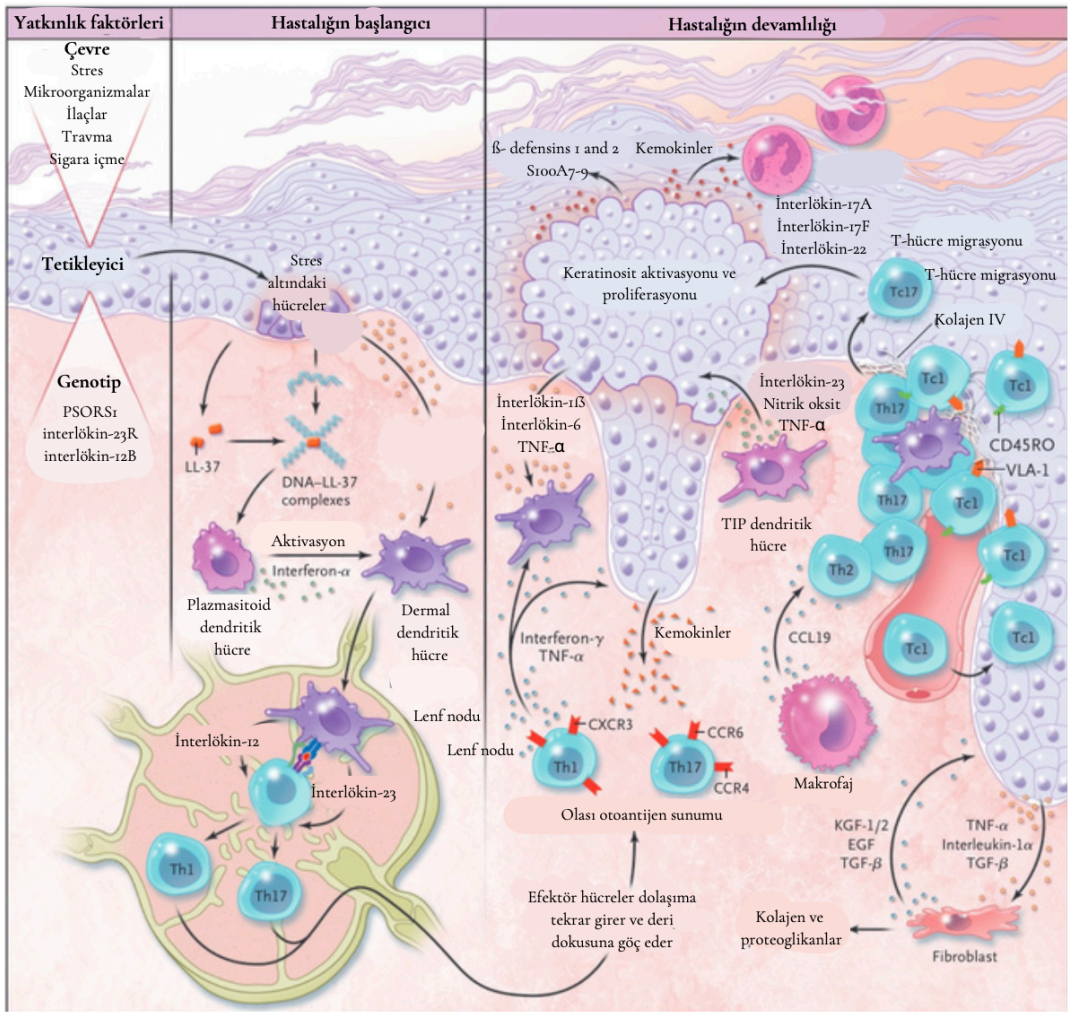
Psöriaziste inflamasyonu başlatan etken tam olarak bilinmemekle birlikte epidermal uyarana bir yanıt olarak keratinositlerden beta-defensin, katelisidin (LL-37) ve psoriazin (S100A7) gibi antimikrobiyal peptitlerin (AMP) salınımı artar.(118,122)

Hasarlı keratinositlerden açığa çıkan, DNA ve RNA parçaları ile LL-37, Toll-like reseptörler (TLR-7, TLR-9) aracılığı ile bir kompleks yaparak plazmasitoid dentritik hücreleri (pDH) uyarır.(123) Aktive olan pDH'ler IFN-α ve TNF-α salgılayarak miyeloid dentritik hücrelerin (mDH) olgunlaşmasını teşvik eder. (124) Ayrıca makrofajlar, keratinositler ve doğal katil T hücreleri gibi doğal immün sistem hücreleri de TNF-α, IL-1β, IL-6, INF-γ salgılayarak mDH aktivasyonuna katkı sağlar. (125) Aktive olan mDH'ler deriyi direne eden lenf nodlarına giderek hem antijeni hassas T hücrelerine sunar hem de IL-23 ve IL-12 salgılayarak T hücre farklılaşması, kemotaksisi ve aktivasyonunu uyarır. IL-23; T hücrelerin, Tip 17 yardımcı T hücreleri (Th17) farklılaşmasına neden olurken, IL-12 salınımı Tip 1 yardımcı T hücreleri (Th1) yönünde farklılaşmasını uyarır. Farklılaşan T hücreleri de keratinosit proliferasyonunu aktive eden ve antimikrobiyal peptitlerin (örneğin, LL-37 katelisidin, β-defensinler, S100A7/8/9), proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-α, interlökin-1β, interlökin-6, IL-36), nötrofil çağıran kemokinlerin (CXCL8'den CXCL11'e ve CCL20) üretimini indükleyen IL-17A, IL-17F ve IL-22 salgılar. Bu çözünür mediatörler, proinflamatuvar hastalık döngüsünü besleyerek enflamatuvar infiltratı şekillendirir. (126) Psöriatik epidermisteki keratinositlerden salınan kemokinler bölgeye nötrofil ve makrofajların göç etmesini sağlar. (127)

Lezyonlu deriye infiltre olan nötrofiller stratum korneumda sayıca artar, kümeleşir ve histopatolojik bir görünüm olan mikroabseleri (Munro mikro-abseleri) oluşturur. (128) Nötrofiller de reaktif oksijen radikalleri, kemokinler ve sitokinler (IL-17)

üreterek inflamatuvar sürecin şiddetlenmesine katkıda bulunur.(129)TNF-α/IL-23/IL-17/IL-22 inflamatuvar yolağı olarak adlandırılan tüm bu inflamatuar süreç tipik psöriatik plakların oluşumu ile sonuçlanır.(126)

Şekil 8:Psöriatik lezyonun başlangıçtan hastalığın ilerlemesine kadar geçen süreç şeması (Frank Nestle ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (126)



2.8 Psöriazis Klinik Tipleri

Psöriazis temel klinik tiplerine göre: kronik plak tip psöriazis, guttat psöriazis, püstüler psöriazis, eritrodermik psöriazis olarak ayrılır. Tutulum yerine göre ise; skalp psöriazisi, invers psöriazis, palmoplantar psöriazis, psöriazisin mukoza tutulumu, tırnak psöriazisi ve psöriatik artrit olarak gruplandırılır.

2.8.1 Kronik Plak Tip Psöriazis (Psöriazis Vulgaris)

Psöriazisin en sık görülen kinik tipi kronik plak tip psöriazis olup hastaların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Klinik özellikleri; eritemli, keskin sınırlı, gümüş rengi

skuamlarla kaplı plak şeklindedir. Plak tip lezyonlar en sık saçlı deri, diz, dirsek ve sakral bölgede yerleşir ve simetrik olarak dağılır.(130) Hastalık kronik seyirli olmasına rağmen remisyon dönem görülebilir fakat beş yıl ve daha uzun süreli remisyon hastaların yalnızca %5'inde görülmüştür.(131)

Psöriazis plağının üstü künt bir cisim ile kazınırsa skuamlar beyaz-kuru lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetildiğinden "mum lekesi fenomeni" olarak adlandırılır. Plak kazınmaya devam edildiğinde lezyondan yapışık nemli bir tabaka kaldırılır. Bu epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psöriazis için patognomonik bir bulgudur ve "son zar fenomeni' olarak bilinir. Plak kazınmaya devam edildiğinde eritemli bir zemin üzerinde küçük kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür ve bu da "Auspitz belirtisi" olarak adlandırılır. İyileşen psöriazis plaklarının çevresinde vazokonstruksiyona bağlı gelişen hipopigmente alan ise Woronoff halkası olarak adlandırılır. (132,133)

2.8.2 Guttat Psöriazis

Psöriazisin 1 cm'den küçük olan eritemli skuamlı papüllerle görülen formudur. Damla benzeri lezyonlar olarak görülür. Klasik tutulum bölgeleri ekstremitelerin proksimali ve gövdedir.(134) Psöriazis içinde oranı %2-4 tür ve 30 yaşından küçük psöriazis hastalarında sık görülür. Çocuk, adelosan ve genç erişkinlerde; farenjit, tonsillit gibi B hemolitik streptokoklardan ve viral enfeksiyonlardan yaklaşık 2 hafta sonra akut guttat psöriazis meydana gelebilmektedir. (135,136)

2.8.3 Eritrodermik Psöriazis

Psöriazisin nadir görülen tipi olup vücudun yaklaşık %80ini kapsayan yaygın eritem ve skuamla karakterizedir. Klinik olarak lezyonlar sınırları belirsiz, eritem, skuamasyon, kaşıntı, ödem şeklindedir.(137)

2.8.4 Püstüler Psöriazis

Birleşme eğiliminde olan çok sayıda steril püstüllerle karakterize psöriazis formudur. Hastalık yerleşim yerine ve yaygınlığına göre lokalize ve generalize olarak ayrılır. Lokalize formda etkilenen alana bağlı olarak palmoplantar ve püstüler akrodermatit olarak ayrılır. Palmoplantar formda püstüller avuç içinde ve ayak tabanında ortaya çıkar. Akrodermatit formunda lezyonlar genellikle parmak uçlarının distalinden

başlayıp ve tırnak yatağı ve tırnak kıvrımlarına kadar ilerler.(138) Generalize püstüler psöriaziste eritemli zeminde yaygın püstüller ve epidermiste nötrofilik infiltrasyon görülür.(139)

Özel bölge tutulumlarına göre psöriazis

Psöriazis hastalarının çoğunda saçlı deri tutulumu gözlenir. Frontal, kulak arkası, oksipital alan en çok tutulan bölgelerdir. (140) Tırnak psöriazisi hastaların yaklaşık %45-50'sinde görülür.(141)

Oral mukozada oluşan değişiklikler psöriazis hastalarında görüş farklılıklarının olduğu bir konudur. Kimi yazarlara göre psöriazis ve oral mukozadaki değişikliklerin benzer histopatogenezine dayanarak psöriazis belirtisi olarak oral mukoza lezyonlarını kabul ederken, kimileri de psöriazisle oral lezyonların benzer antitede kabul edilmesi için kutanöz hastalığa eşdeğer seyretmesi gerektiğini belirtmişlerdir. (142) Yapılan çalışmalarda coğrafik dil ve fissürlü dilin topluma göre psöriazisli hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir.(143)

Psöriatik artrit

Psöriatik artrit psöriazisle ilişkili inflamatuvar bir rahatsızlıktır. Hastalığın başlangıç yaşı 30-50 olup çoğunlukla genç erişkinleri tutar.(144) Psörazisle en fazla ilişkilendirilen komorbidite olup psöriazis hastalarında %6-42 oranında psöriatik artrit görülebilir.(145)

2.9 Psöriazis Şiddetinin Değerlendirilmesi

Psöriazis şiddetinin değerlendirilmesinde birçok faktör göz önünde bulundurulur ve şiddetin değerlendirilmesi için farklı ölçekler kullanılır. Bu ölçeklerden genelde tedavi planlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yararlanılır. Bu ölçeklerden en sık kullanılan Psöriazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)'dir. Bu ölçek hesaplanırken anatomik olarak vücut 4 bölgeye (baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler) ayrılır; lezyonların endurasyon (kalınlık), eritem (kızarıklık), deskuamasyon (pullanma) oranları hesaplanarak anatomik bölgeye göre katsayı ile çarpılır. Farklı bölgeler için hesaplanan puanlar toplanıp PAŞİ değeri saptanır. Skor 0-72 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar daha şiddetli hastalığı temsil eder. Ölçeğin kolay hesaplanmasına karşın hafif düzey psöriaziste etkin değerlendirme yapmaması dezavantajdır.(146) Kullanılan diğer ölçeklerden biri Vücut Yüzey Alanı (VYA)dır. Bu ölçekte değerlendirilen kriter lezyonun vücutta kapladığı alandır.

Kapladığı alan %3'ten az olduğunda hafif, %3 ile %10 arasında orta şiddetli, %10'dan fazla olduğunda şiddetli psöriyazis olarak değerlendirilir.(147)

2.10 Psöriazis Tedavisi

Psörazis tedavisinde amaç hastaların yaşam kalitesini yükseltip hastalığı erken ve hızlı bir şekilde kontrol altına almak, hastalığın tekrarını önlemek ve remisyon süresini uzatmaktır. Topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedavi olarak 3 ana başlıkta tedavi seçeneği sunulmuştur. Bu tedaviler ya tek başına ya da kombine halde uygulanır. Tablo 6. (148)

Tablo 5:Psöriazis Tedavisi

Topikal tedaviler	*Topikal kortikosteroidler, nemlendiriciler, Topikal retinoidler, Vitamin D3 analogları, Salisilik Asit, Kalsinörin İnhibitörleri, Katran, Antralin*
Fototerapi	*Psoralen ultraviyole A(PUVA), Ultraviyole B(UVB)*
Sistemik tedaviler	*Biyolojik Ajanlar, Sistemik Retinoidler, Metotreksat, Siklosporin*

2.11 Psöriazisin Periodontal Hastalıkla İlişkisi

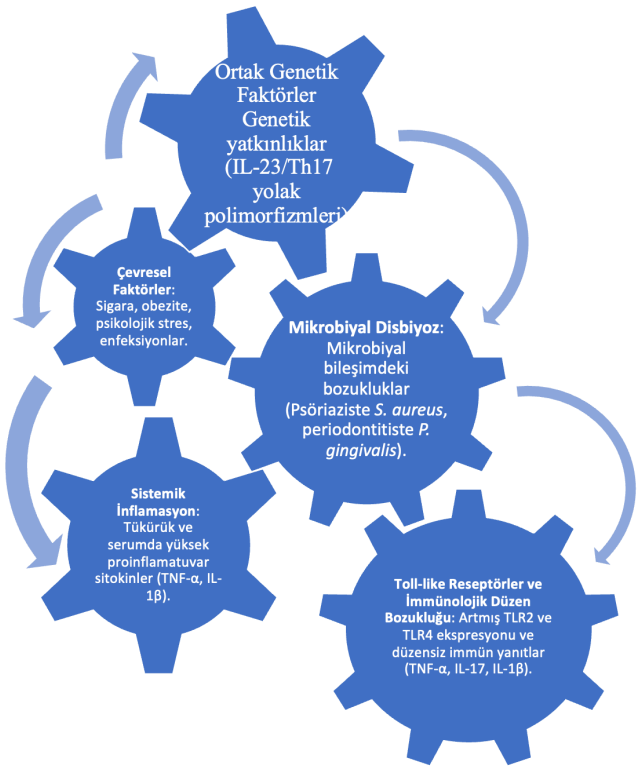
Periodontitis, oral mikrobiyal topluluk ile konağın bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık etkileşimler sonucu gelişir ve bu süreç, genetik yatkınlıklar ve çevresel faktörler tarafından modifiye edilir.(149) Son yıllarda, periodontitis ile immün aracılı enflamatuvar hastalıklar arasındaki bağlantı giderek daha fazla kabul görmektedir. Ağız içi bakteriyel topluluğun, bağışıklık sistemini hassas bir şekilde tetikleyebileceği ve bunun, otoimmün hastalıklarla ilişkili kronik inflamatuar süreçlere yol açabileceği düşünülmektedir. Bu etkileşim, vücutta sistemik inflamasyona neden olarak diğer organları ve sistemleri etkileyebilir.(150)

Periodontitis ile kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, romatoid artrit ve olumsuz gebelik sonuçları gibi sistemik durumlar arasında güçlü bir ilişki olduğunu destekleyen kanıtlar mevcuttur. (149)

Psöriazis, epidermal keratinositlerin aşırı çoğalması ve anormal farklılaşması ile karakterize edilen, kronik ve immün aracılı inflamatuar bir deri hastalığıdır. (151) Psöriazis patogenezi doğal ve kazanılmış bağışıklığın etkileşiminden kaynaklanan bir dizi bozulmuş immün yanıttan oluşur. Bu durum, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler tarafından modifiye edilir. Ayrıca, psöriazis obezite, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve diyabet gibi çeşitli komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir. (2)

Psöriazis ve periodontal hastalık benzer risk faktörleri ve komorbiditelere sahip olmasına rağmen iki hastalık arasındaki ilişkiyi gösteren patofizyoloji tam olarak kanıtlanamamıştır. Fakat her iki hastalıktaki immün mekanizmalar benzerlik göstermektedir. Hem psöriazis hem de periodontal hastalık, dendritik hücre aracılığıyla T hücrelerinin aktivasyonu ile karakterizedir. Bu süreç tümör nekrozitan faktör alfa, interlökin 1B, IL-17, IL-22 ve interferon gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine yol açar. (152) Psöriazis ve periodontitis arasındaki ilişki, genetik, immünolojik, mikrobiyal ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimleri ile şekillenmektedir. Aşağıdaki şekilde psöriazis ve periodontitis arasındaki ilişki şematik olarak verilmiştir.(82)

Şekil 9: Psöriazis ve periodontitis arasındaki ilişkiye katkıda bulunan olası etiyopatogenik faktörler.(Spirito ve arkadaşlarından değiştirilerek kullanılmıştır.) (82)



Son dönemlerde yapılan bir meta analizde periodontitisli bireylerde, periodontitis olmayanlara göre psöriazis gelişme riskinin 1.55 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Periodontitis hastalarında psöriazisin gelişme riskinin artması tam olarak açıklanmamakla beraber bununla ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Buna göre; hem psöriazis hem de periodontitisin benzer hastalık mekanizmasına sahip olup, epitel yüzeyindeki yerleşik mikrobiyataya karşı aşırı immün cevap geliştirmiştir. Bu hipotez periodontitis ve psöriazisin Toll-like proteinlerin ve dentritik hücrelerin uyarılmasını sağlayan ortak bir genetiğe dayandığını öne sürmüştür. Diğer bir hipoteze göre psöriazisin mekanizmasında anahtar rol oynayan Th17 hücrelerinin; periodontal enflamasyondaki bakteriler ve onların ürünleri tarafından uyarılması ve bunun sonucunda da IL-17 ekspresyonunun artmış olmasıdır.(150)

Periodontitis ile psöriazis arasındaki ilişkinin bakteriyel kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Son çalışmalar; periodontitiste rol oynayan bakterilerin sadece periodontal hastalığı başlatıcı rolü olmayıp aynı zamanda peptit sitrullinasyonunda da görevli olabileceği bildirilmektedir. Bu süreç, peptidilarginin deiminaz (PAD) enzimi tarafından arginin kalıntılarının sitrullin kalıntılarına çevrilmesini içerir. Periodontitisin önemli patojenik bakterilerinden biri olan gram negatif anaerobik *Porphyromonas gingivalis* PAD enzimi ürettiği bilinen tek bakteridir. *P. gingivalis* tarafından üretilen PAD enzimi insan PAD enzimi ile tamamen aynı olmasa bile, ikisi de argininin sitrulline dönüşümünü sağlar. Bu özelliğin; organizmanın otoantijen ve hastalığa özel otoantikor üretimini kolaylaştırarak psöriazis ve romatoid artrit gibi hastalıkların başlangıç ve ilerlemesini etkilediği düşünülmektedir. Yapılan son klinik çalışmalarda; romatoid artrite özgü olan anti-sitrullinlenmiş peptit (anti-CCP) antikorlarının aynı zamanda psöriaziste de olduğu bulunmuştur. Psöriazis ile periodontitis arasındaki ilişkinin aynı zamanda bu antikor sayesinde olduğu düşünülmektedir.(153)

Porphyromonas gingivalis, C5a'yı aktive ederek kompleman sistemi aracılığıyla hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarını tetikler. Diş etindeki inflamatuar yanıtın büyük kısmı ve psöriazisteki erken lezyonlar ile inflamatuar patlamalar esas olarak nötrofiliktir. Hem periodontitisli diş eti bölgelerinde hem de psöriazisin stratum korneumunda yüksek miktarda C5a bulunur. C5a, nötrofiller için en güçlü

kemotaktik maddelerden biri olarak bilinir ve bu durum, her iki hastalığın ortak inflamasyon süreçlerine katkıda bulunabilir.(154)

Yapılan çalışmalar, romatoid artrit ve psöriatik artrit hastalarının serumlarında ve sinoviyal sıvılarında P. gingivalis ve *Prevotella nigrescens'*nin bakteriyel DNAsına karşı yüksek düzeylerde antikorlar bulunduğunu göstermiştir. Akazawa ve arkadaşları, pustular psöriazis hastalarında *P. gingivalis* ve *Bacteroides fragilis*'e karşı antikor seviyelerinin arttığını tespit etmiştir. Ayrıca, P. gingivalis'in kondrositlerde apoptozu indükleyerek romatoid artrit ve psöriatik artrit gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir. P. gingivalis ve A. actinomycetemcomitans'ın CD14 + monositlerini aktive ederek Th17/IL-17 yanıtlarını güçlendirdiği tespit edilmiştir. P. gingivalis ayrıca Th17 yolunu aktive edebilir, IL-1β, IL-6 ve IL-23 üretimini artırabilir ve monositlerde, Th1, Th17, NK hücrelerinde ve dendritik hücrelerde IL-23 reseptörünün ekspresyonunu indükleyebilir. IL-17, psöriazis patogenezinde merkezi bir rol oynadığı için ve bu hastalıklarda IL-17 seviyeleri yükselmiş durumda olduğundan, oral mikrobiyota teorik olarak psöriaziste artan IL-17 sitokin seviyelerine doğrudan katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. (154)

Periodontitis ile psöriazis arasındaki ilişki bakteriyel kaynaklı olmanın yanı sıra immün sistem disfonksiyonu ile de ilişkilendirilmektedir. Psöriazis ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalarda; psöriazisli hastaların tükürüğünde artmış yoğunlukta TNF-α ve IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinler bulunmuştur. IL-17A üreten Thelper 17 hücreleri psöriazis patogenezinde anahtar rol oynar. (155)

Hem periodontitis hem psöriazis patogenezi Th-1, Th-17 ve Th-22 T hücrelerinin aktivasyonu ile karakterizedir. Bu hücrelerin uyarılması sonucu interferon-gama, tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-17 gibi sitokinlerin ekspresyonu artar. Psöriaziste oluşan immün yanıtın bireyi periodontitise daha yatkın bir duruma getirebileceği veya bunun tam tersinin olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca periodontitisteki aşırı immün yanıt doku hasarına sebep olarak keratinositlerde fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği düşünülmektedir.(156)

Tüm bu bilgilerin ışığı altında bu çalışmanın amacı, psöriazis olan ve psöriazis olmayan hastalarda tükürük ve serumdaki TNF-α, IL-17A ve YKL-40 seviyelerini klinik periodontal parametrelerle birlikte karşılaştırmalı olarak incelemektir. Ayrıca

periodontitis ve psöriazis arasındaki ilişkiyi patogenez açısından değerlendirmek, biyomarkerların etkinliklerinin hem lokal hem de sistemik düzeyde gözlenmesi de hedeflenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 10,01,2023 tarih ve 70904504\774 sayısı ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Ek-1). Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: TDH-2023-6340).

3.1 Hasta Seçimi

Çalışma 2023 Mayıs – 2024 Temmuz tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmanın dahil edilme kriterlerini sağlayan psöriazis tanılı hastalar ve psöriazis olmayan toplam 100 bireye çalışmanın amacı ve uygulanacak olan değerlendirme yöntemleri anlatıldıktan sonra, gönüllü olarak çalışmaya katıldıklarına dair asgari bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı (Ek-2).

Çalışmanın psöriazis grubuna Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında psöriazis tanısı almış olan ve yapılan periodontal değerlendirme sonrası periodontitis tanısı konulan 20 birey ve gingivitis tanısı konulan 20 birey olmak üzere toplam 40 psöriazisli birey dahil edildi.
Çalışmanın kontrol grubuna ise, Mayıs 2023 – Temmuz 2024 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına periodontal muayene ve tedavi amacı ile başvuran sistemik olarak sağlıklı olup periodontitis tanısı konulan 20 birey, gingivitis tanısı konulan 20 birey ve periodontal olarak sağlıklı 20 birey olmak üzere toplam 60 gönüllü birey dahil edildi.

Çalışmada yer alan gruplar;

1. Sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı grup (Sağlıklı:S) (n=20)
2. Sistemik sağlıklı gingivitis grubu (Kontrol Gingivitis: KG) (n=20)
3. Sistemik sağlıklı periodontitis grubu (Kontrol Periodontitis: KP) (n=20)
4. Psöriazis gingivitis grubu (Psöriazis Gingivitis: PG) (n=20)
5. Psöriazis periodontitis grubu (Psöriazis Periodontitis: PP) (n=20)

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Gönüllü olması
- Son 6 ayda antibiyotik kullanmamış olmak
- Son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmak

- Periodontal sağlığı etkilediği bilinen sistemik bir hastalığa sahip olmamak (diyabet, KVS hastalıkları, vb.)
- Tüberküloz, hepatit, AIDS gibi enfeksiyöz hastalıklara sahip olmamak
- 18 yaşından küçük olmamak
- Bayanlar için hamile olmamak

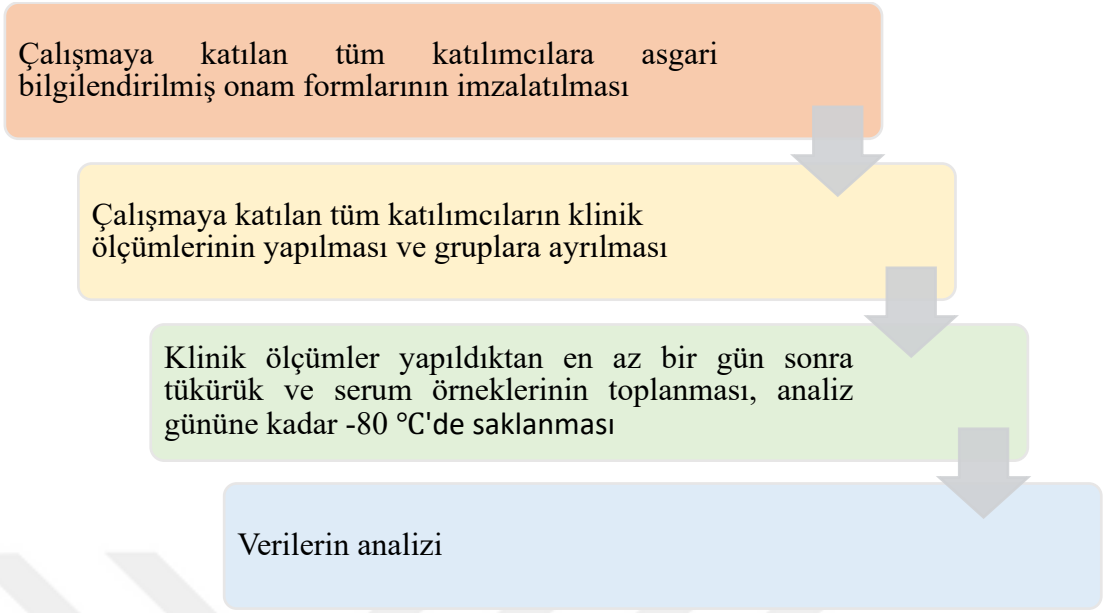
3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Gebelik ve devam eden laktasyon öyküsü
- Son 6 ay içerisinde dişeti tedavisi görmüş olmak
- Oral mukozada tutulum yapan herhangi bir hastalık öyküsü olmak
  (Liken planus, pemfigus vulgaris, kronik ülseratif stomatit vb.)
- Sistemik kortikosteroid, immunosupresif ajan, biyolojik ilaç kullanıyor olmak
- Sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü olmak
  (Romatoid Artrit, Sistemik lupus, İrritable bağırsak Sendromu, Diabetes Mellitus vb.)
- Üçüncü büyük azı hariç 20'den az doğal dişi olmak
- Sigara içen bireyler
- 18 yaşından küçük 65 yaşından büyük bireyler

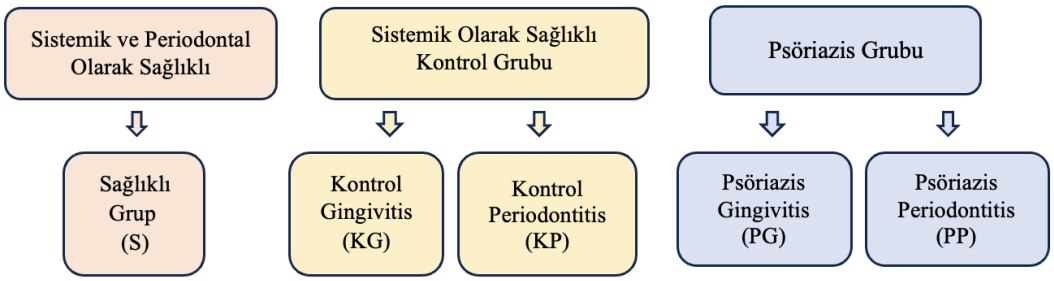
Çalışma Planı

Çalışmanın başlangıcında tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, boy-kilo verileri ve ayrıca ağız hijyeni alışkanlıklarına (günlük diş fırçalama sıklığı, arayüz temizleme araçlarının kullanımı) yönelik bilgileri yüz yüze sorgulanarak olgu rapor formuna kaydedildi. Detaylı sistemik anamnez alındıktan sonra yapılan periodontal klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucu, çalışma kriterlere uygun olarak seçilen toplam 100 gönüllü bireye ait çalışma planı Şekil 8'de gösterilmiştir. Çalışma gruplarının akış şeması Şekil 9'da gösterilmiştir.

Şekil 10: 100 Bireye Ait Çalışma Planı



Şekil 11:Çalışma gruplarının akış şeması aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

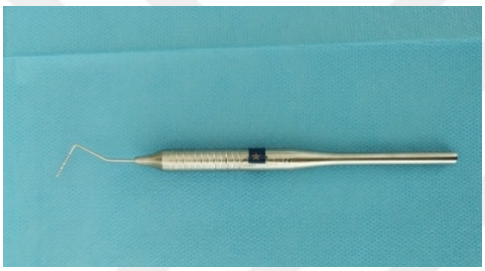


Araştırmaya dahil olan bireylerin klinik periodontal tanısı Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP)'nun 2017 yılında bildirdiği periodontal hastalık sınıflaması ve kriterlerine göre konuldu. (25) Buna göre; Periodontal açıdan sağlıklı grupta (SK); tüm ağız diş yüzeylerinde ölçülen sondalanabilir cep derinliğinin 3mm ve altında olması ve sondalamada kanama indeksi değerlerinin %10'nun altında olması(17); gingivitis grubunda ise (KG ve PG) sondalamada %10 ve daha fazla bölgede kanama göstermesi ve 4 mm'den daha az sondalanan cep derinliğine sahip olması tanı kriteri olarak kabul edildi.(157) Çalışmamızın periodontitis grubu evre 2 (3-4mm ataşman kaybı ve sondalama derinliği ≤5mm, periodontitis sebebiyle diş kaybı bulunmayan hastalar) ve evre 3

(Diş kaybı potansiyeli bulunan ≥5mm ataşman kaybı ve sondlama derinliği ≥6mm, periodontitis sebebiyle diş kaybı ≤4 olan hastalar) hastalar olarak belirlendi.(19)

3.2 Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmaya katılan uygun kriterlere sahip bireylerden, periodontal durumlarını saptamak için klinik indeksler alındı. Ağız içinde bulunan bütün dişlerden Plak İndeks (PI Silness&Löe, 1964), Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD), Klinik Ataşman Seviyesi (KAS), Sondalamada Kanama (SK) değerleri alındı ve radyografik değerlendirmeler yapıldı. Bütün ölçümler aynı klinisyen (HD) tarafından yapıldı. Ölçümler için Williams (Hu Friedy, Chicago, IL, USA) periodontal sond kullanıldı.



3.2.1 Plak İndeksi (PI Silness & Löe, 1964)

Çalışmaya katılan bireylerin oral hijyen düzeylerinin saptanması amacıyla ağızda bulunan tüm dişlerin 4 bölgesinden (mezial, distal, bukkal, lingual) Williams sondu ile plak indeksleri kaydedildi. Tablo 6 (158)

Tablo 6:Plak İndeksi

0	*Plak yok*
1	*Gözle görülen plak yok. Ancak sondun ucu diş eti kenarında gezdirilince gözlenen plak varlığı.*
2	*Gözle görülen plak varlığı. Diş eti kenarı ve diş yüzeyinde gözlenebilen servikal üçlüye kadar uzanan plak varlığı.*
3	*Diş eti kenarı ve diş yüzeyinde yoğun plak vardır. Aproksimal bölgelerde plak gözlenir.*

Hastalar için plak indeksi ortalama değeri formülü: tüm dişlerdeki plak değerleri toplamının, ağızdaki mevcut diş sayısının alınan indeks yüzeyleriyle (4) çarpımına bölünmesi ile hesaplandı.

$$P\dot{I} = \frac{T\ddot{u}m\ di\check{s}lerdeki\ mecvut\ de\check{g}erlerin\ toplamı}{Mevcut\ di\check{s}\ sayısı\ \times 4}$$

3.2.2 Sondalanabilir Cep Derinliği (SCD)

Çalışmaya katılan bireylerin her dişinin meziobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiopalatinal, midpalatinal, distopalatinal olmak üzere toplam 6 bölgesinden Williams periodontal sond ile ölçümler yapıldı. Sond dişin yüzeyine paralel tutularak sulkus/cep tabanından hafif direnç hissedilene kadar yerleştirildi ve cep tabanından serbest diş etine kadar olan mesafe milimetrik cinsinden hesaplandı.

Her hasta için ortalama sondalamada cep derinliği değerini bulmak için tüm dişlerin sondalamada cep derinliği değerleri toplandı. Mevcut olan diş sayısının indeks alınan diş yüzeyi sayısıyla (6) çarpımı yapıldı. Toplam sondalamada cep derinliği toplamı bu çarpılan değere bölündü.

$$SCD = \frac{T\ddot{u}m\ di\check{s}lerdeki\ SCD\ de\check{g}erleri\ toplamı}{Mevcut\ di\check{s}\ sayısı\ \times 6}$$

3.2.3 Klinik Ataşman Seviyesi (KAS)

Her dişin meziobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal, midpalatinal, distopalatinal toplam yüzeyinden cep tabanında hafif direnç hissedinceye kadar sond yerleştirilerek cep tabanından mine sement sınırına olan mesafe milimetrik cinsinden ölçüldü. Bir dişe ait ortalama klinik ataşman seviyesi dişin 6 noktasından ölçülen değerlerin toplamının 6 bölünmesiyle hesaplandı. Tüm dişlerdeki ortalama KAS değerleri toplanıp diş sayısına bölünmesi ile ortalama KAS hesaplandı.

$$KAS = \frac{Tüm\ dişlerdeki\ KAS\ değerleri}{Toplamı\ mevcut\ diş\ sayısı\ \times 6}$$

3.2.4 Sondalamada Kanama

Çalışmaya katılan bireylerin her bir dişinin 4 yüzeyinde (mezial, bukkal, distal, palatinal/lingual) periodontal sond sulkus içinde gezdirildi. Sond sulkustan çıkartıldıktan 30 saniye sonra kanama olan bölgeler 'pozitif (+)' kanama olmayan bölgeler için 'negatif (-)' olarak değerlendirildi. Tablo 7 (159)

Tablo 7: Sondalamada Kanama

+	Sondalamada kanama var
-	Sondalamada kanama yok

Oral Bulgular

Çalışmaya katılan tüm bireylerin ağız içi mukozaları (ağız tabanı, dişeti, damak, yanak, dudak ve dil) herhangi bir oral lezyon mevcudiyeti açısından değerlendirildi.(160)

Vücut kitle indeksi

Vücut kitle indeksi (VKİ); bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle elde edildi.

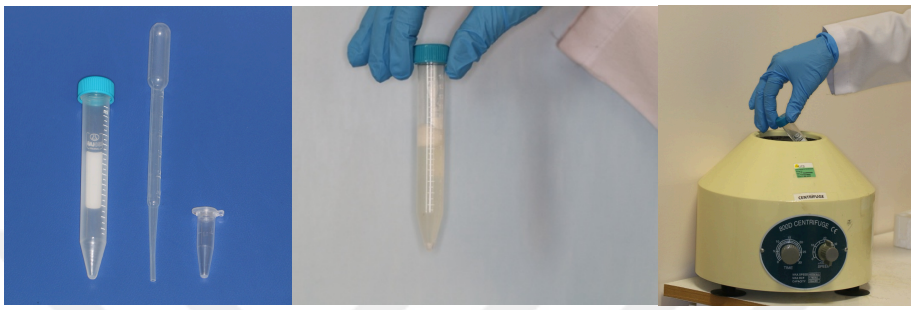
3.3 Biyokimyasal Analiz için Örneklerin Elde Edilmesi

Çalışmamızda sistemik olarak sağlıklı ve psöriazisli hastaların tükürük ve serum TNF-α, IL-17A, YKL40 düzeyleri değerlendirildi.

3.3.1 Tükürük Örneklerinin Hazırlanması

Hastaların tükürük örnekleri klinik periodontal değerlendirme yapıldıktan en az 1 gün sonra sabah saatlerinde toplandı. Uyarılmamış tükürük örneği toplamak için; tükürük örnekleri alınmadan en az 1 saat öncesinden hastalardan sakız çiğnememeleri, bir şey yiyip içmemeleri, dişlerini fırçalamamaları istendi. Hastalardan dik oturur pozisyonda başlarını öne eğerek en az 5 dakika boyunca en az 5 mililitre tükürük örneği elde edilinceye kadar plastik bir kaba tükürmeleri istendi.

Tükürme işlemi bittikten sonra pasteur pipet yardımı ile tükürük örnekleri steril falkon tüpüne aktarıldı.(161) Aktarma işlemi tamamlandıktan sonra falkon tüpü 18-25 ºC 1500 devir/dk/hız (rpm) 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj işlemi tamamlandıktan sonra taban kısmında oluşan çökeltiye dokunulmadan üstteki berrak sıvı pasteur pipet yardımıyla 1,5 ml toplanıp eppendorf tüplerine aktarıldı. Örnekler analiz gününe kadar -80 derecede muhafaza edildi.



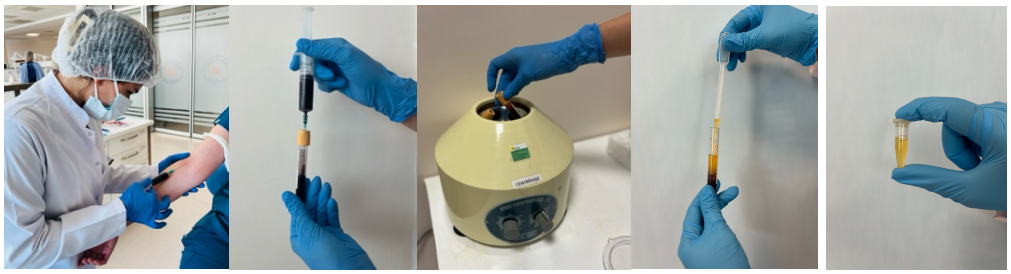
Şekil 12:Tükürük örneklerinin falcon tüpüne aktarılıp santrifüjlenmesi



Şekil 13: Tükürük örneklerinin pasteur pipetle ependorf tüpe aktarılması ve -80 derecede saklanması

3.3.2 Serum Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmaya gönüllü olarak katılan hastalardan oturur pozisyonda antekübital fossadan 8 ml venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri akrilik jel ilaveli vakumlu tüplere (BD Vacutainer® SST™ II Advance Serum Separatör Tüp) aktarıldıktan sonra 30 dakika boyunca dinlendirildi. Daha sonra 18-25 ºC 1500 rpmde 10 dk boyunca santrifüj edildi. Santrifüj tamamlandıktan sonra elde edilen serum pasteur pipet yardımıyla ependorf tüplere aktarıldı. Örnekler analiz gününe kadar -80 derecede saklandı.(162)



Şekil 14: Serum örneklerinin alınması, santrifüjlenmesi, mikropipetle eppendorfa aktarılması

3.4 Tükürük ve Serum Örneklerinin Biyokimyasal Analizi

Tükürük ve serum örnekleri TNF-α, IL-17A ve YKL-40 düzeylerinin tayini enzim bağlantılı immün absorban "enzyme-linked immuno sorbent assay" yöntemi ile ticari ELİSA kitleri kullanılarak İstanbul Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti Laboratuvarı tarafından gerçekleştirildi.

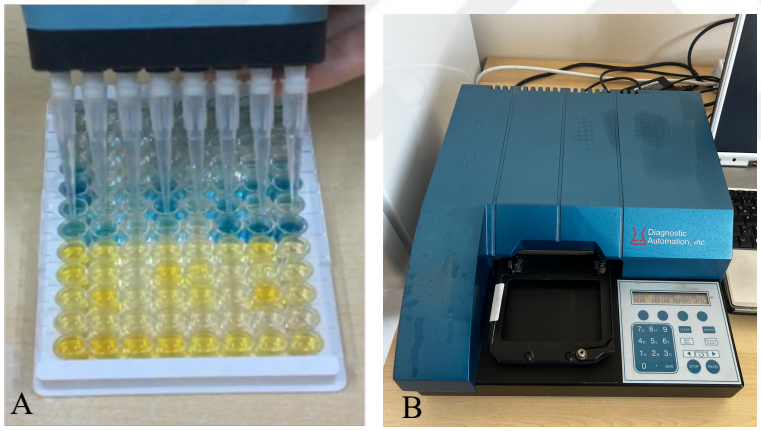
Tükürük ve serum örneklerindeki TNF-α, IL-17A ve YKL-40 seviyelerinin ölçümü, FARMASİNA Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Bu ölçümler için, TNF-α [Elabscience Human TNF-α (Tumor Necrosis Factor Alpha) ELISA Kit 96T], IL-17A [Elabscience Human IL-17A (Interleukin 17A) ELISA Kit 96T] ve YKL-40 [Elabscience Human GP39 (Glycoprotein 39, Cartilage) ELISA Kit 96T] kitleri kullanıldı.

Her kitin standart, konjugat solüsyonları ve mikroplakaları analizden 20 dakika önce 18-25 ℃'lik oda sıcaklığında bekletildi. Tükürük ve serum örnekleri analizden hemen önce 18-25 ℃'lik oda sıcaklığına alındı. Köpüklenmeyi önlemek için iyice karıştırıldı. Üretici firmanın önerdiği reçetesi doğrultusunda standart ve konjugat solüsyonlar hazırlandı. Serum ve tükürük örnekleri herhangi bir ön işleme tabi tutulmadı. Mikrokuyucuklara standart solüsyon ve tükürük numunesinden 100'er µl pipetlendi. Her kit için aynı işlem uygulandı. 90 dakika 37℃ de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon tamamlandıktan sonra kuyucuklardaki sıvılar uzaklaştırıldı. Ardından 100'er µl biyotinleştirilmiş tespit solüsyonu (biotinylated detection Ab/Ag) eklendi ve 1 saat 37℃ de inkübasyona bırakıldı. İnkibasyon tamamlandıktan sonra 3 defa yıkama ve aspirasyon (Seri No: 23041316, BioTek Instruments, USA) yapıldı. Daha sonra 100'er µl HRP konjugat eklendi ve 30 dakika 37℃ de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon tamamlandıktan sonra 5 defa yıkama ve aspirasyon yapıldı. Daha sonra 90 µl substrat eklendi ve 37℃ de 15 dk inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyondan sonra kuyucuklardaki örneklerin mavi renge döndüğü gözlemlendi. Ardından 50 µl stop solüsyonu eklenerek örneklerin mavi renkten sarıya dönüştüğü gözlemlendi. Ardından ELİSA mikroplaka okuyucu kullanılarak (ELX800DA, BioTek Instruments, USA) 450 nm'de okutuldu. Aynı işlem serum için de tekrarlandı.



Şekil 15: Mikrokuyucukların inkübe edildiği ve yıkama/aspirasyonun yapıldığı cihaz



Şekil 16: A) Stop solüsyonundan sonra maviden sarıya gözlemlenen renk değişimi. B) Örneklerin okutulması

3.5 İstatistiksel Yöntem

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi istatistik paket programı kullanılarak (SPSS v.22.0; IBM, Chicago, IL, USA) yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri ile sunuldu. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği örneklem sayısı 50'den küçük olduğundan Shapiro–Wilk normalite testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare($\chi 2$) ve Fisher's Exact test kullanıldı. Grupların kendi içinde sayısal

değerleri arasındaki farkların analizinde normal dağılım varsayımı sağlandığında Bağımsız Örneklem t Test, sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışma gruplarının klinik ve biyokimyasal parametrelerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi ile çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar Spearman's Rho(r) korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Güç Analizi

Araştırmanın örneklem hesaplanması G*Power 3.1.9.2 programından yararlanılarak yapıldı(163) Keleş ve arkadaşlarının periodontitis ve periodontal sağlıklı gruplardaki tükürük YKL-40 ölçümlerine ait yapılan bağımsız örneklem t testinin sonuçları kullanılarak hesaplanan güç analizinde; etki büyüklüğü 0.8, $\alpha=0.05$ ve %90 güç kabul edilerek olarak hesaplandığında her bir gruba 14 hasta dahil edilmesi gerektiği hesaplandı. (88) Çalışmada hata payını en aza indirmek ve hastaların çalışmadan ayrılma olasılıkları göze alınarak her bir gruptaki hasta sayısı 20 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Bilgiler

Araştırmamızın çalışma grubu psöriazis tanısı konulmuş 40 psöriazis hastasından, kontrol grubu ise sistemik açıdan sağlıklı 60 birey olmak üzere toplam 100 bireyden oluşmaktadır. Çalışma ve kontrol grupları ayrıca yapılan klinik periodontal değerlendirme sonrası kendi içerisinde alt gruplara ayrılmıştır:

- Sistemik ve periodontal sağlıklı grup (S) yaş ortalamaları 39,90 ± 7,09 olan 12 kadın, 8 erkek olmak üzere 20 bireyden oluşmaktadır.
- Sistemik sağlıklı gingivitis grubu (KG) yaş ortalamaları 40,00±7,09 olan 14 kadın, 6 erkek olmak üzere 20 bireyden oluşmaktadır.
- Sistemik sağlıklı periodontitis grubu (KP) yaş ortalamaları 47,50±5,81 olan 9 kadın, 11 erkek birey olmak üzere 20 bireyden oluşmaktadır.
- Psöriazis gingivitis grubu (PG) yaş ortalamaları 40,30±14,51 olan 13 kadın, 7 erkek birey olmak üzere 20 bireyden oluşmaktadır.
- Psöriazis periodontitis grubu (PP) yaş ortalamaları 46,40±9,63 olan 11 kadın, 9 erkek birey olmak üzere 20 bireyden oluşmaktadır.

Araştırma gruplarına ait demografik bilgiler Tablo 8'de yer almaktadır.

Gruplar arasında yaş ortalamaları karşılaştırıldığında S grubu ile KP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,023$). Yaş ortalamaları açısından diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Tüm gruplar arasında cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

	S Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=40)		Psöriazis Grubu (n=40)		
Demografik Veriler	**S (n=20)**	**KG (n=20)**	**KP (n=20)**	**PG (n=20)**	**PP (n=20)**	**p değeri**
Yaş (yıl)						
Ort±SS	39,90± 7,09 (22-57)	40,00 ± 7,19 (23-50)	47,50 ± 5,81 (37-60)	40,30 ± 14,51 (18-68)	46,40±9,63 (30-67)	**0,006**[#] **S-KP=0,023**
Medyan	40,00	41,50	47,50	36,50	45,00	
Cinsiyet, n (%)						**0,548**[*:]
Kadın	12 (20,3)	14 (23,7)	9 (15,3)	13 (22)	11 (18,6)	
Erkek	8 (19,5)	6 (14,6)	11 (26,8)	7 (17,1)	9 (22)	
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m²)						
Ort±SS	27,48±3,71	30,67 ± 22,82	29,34 ± 4,44	26,56 ± 4,29	29,26 ±4,26	**0,374**[#]
Medyan	27,14	25,91	29,68	26,40	29,41	

Tablo 8: Çalışma Gruplarına Ait Demografik Veriler
[#]: Kruskal-Wallis testi ve Dunn posthoc testi, *: Pearson Ki Kare Testi

Psöriazis Hastalarının Tanı Kriterleri

Psöriazis hastalarına ait tanı kriterleri Tablo 9'da yer almaktadır. Psöriazisli hastaların, ortalama hastalık süresi 10,95 ± 9,74 yıl olarak belirlendi. Psöriazisli gruplar (PG ve PP) arasında hastalık süresi açısından herhangi bir fark tespit edilmedi (p>0,05). Benzer şekilde PG ve PP arasında hastalık şiddeti ve dağılımını değerlendiren PASİ (Psöriazis Alan Şiddeti İndeksi) ve VYA (Vücut Yüzey Alanı) indeksleri ve ayrıca serum CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p>0,05) Ayrıca psöriazis grubundaki tüm hastalar DMARD grubu ilaç kullanmaktaydı.

	PSÖRİAZİS		
Psöriazis Tanı Kriterleri	**PG (n=20)**	**PP (n=20)**	**p değeri**
Hastalık süresi *ort±ss (medyan)*	12,55±11,25 (10,00)	9,35±7,90 (7,50)	0,560
PASİ *ort±ss (medyan)*	1,84 ±3,31 (0,50)	2,84 ±4,29 (1,10)	0,819
VYA *ort±ss (medyan)*	1,50±2,37 (0,50)	2,85 ±3,53 (1,50)	0,560
CRP *ort±ss (medyan)*	3,84±5,76 (0,95)	8,12±17,44 (3,99)	0,082

Tablo 9: Psöriazis Hastaları Dermatolojik Tanı Kriterleri
Mann-Whitney U Testi

4.2 Tüm Grupların Ağız Sağlığına Yönelik Tutum ve Davranışların Karşılaştırılması

Çalışma gruplarının ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlarına ait verileri ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 10'da verilmiştir.

Tüm gruplar arasında günlük diş fırçalama alışkanlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). Günlük diş fırçalama sıklığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında S grubunda oldukça yüksek olup bireylerin tamamının (%100) günde 2 defa dişlerini fırçaladığı gözlendi.

Benzer şekilde diş ipi kullanımı açısından tüm gruplar birbirleriyle kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlendi (p=0,000). S grubundaki bireylerin neredeyse tamamı (%90) diş ipi kullanırken özellikle periodontitisli bireylerde (KP %5 ve PP %10) bu oranın oldukça düşük olduğu saptandı.

Tüm gruplar arasında eksik diş sayısı ortalamaları karşılaştırıldığında en düşük değerin 0,80±1,32 ile S grubunda olduğu, en yüksek değerin ise 3,37±3,25 ile PP grubunda olduğu saptandı ve bu iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi. (p=0,002)

		Sağlıklı	Kontrol		Psöriazis		
Değişkenler/Grup		**S (n=20)**	**KG (n=20)**	**KP (n=20)**	**PG (n=20)**	**PP (n=20)**	**p değeri**
Diş fırçalama n (%)	Yok	0	0	1 (5)	0	3 (1)	0,000*:
	1\gün	0	2 (10)	9 (45)	3 (15)	10 (50)	
	2\gün	20 (100)	18 (90)	10 (50)	17 (85)	7 (35)	
Diş ipi kullanımı	Var	18 (90)	5 (25)	1 (5)	4 (20)	2 (10)	0,000*:
	Yok	2 (10)	15 (75)	19 (95)	16 (80)	18 (90)	
Eksik Diş Sayısı	ort±ss	0,80±1,32	1,60±2,01	2,55±2,78	1,70±2,17	3,37±3,25	0,004#

Tablo 10:Tüm Grupların Ağız Sağlığına Yönelik Tutum ve Davranışları
*:Pearson Ki Kare Testi #Kruskal-Wallis testi ve Dunn posthoc testi

Psöriazis Grubu Oral Bulguları

Psöriazisli Hastaların Oral Bulgularının Değerlendirilmesi Tablo 11'de verilmiştir. Psöriazis grubunda on bir (%27,5) hastada fissürlü dil ve üç (%7,5) hastada anguler chellitis olmak üzere toplamda %35 oranında oral bulgu tespit edildi.

		PSÖRİAZİS	
Oral Bulgu/Grup		**PG n:20**	**PP n:20**
Fissürlü Dil	n	4	7
	%	20	35
Anguler Chelitis	n	3	0
	%	15	0

Tablo 11:Psöriazis Grubu Oral Bulguları
Pearson Ki Kare Testi

4.3 Tüm Grupların Periodontal Klinik Parametreleri ve Karşılaştırması

Çalışmadaki tüm grupların periodontal parametrelerinin ortalama değerleri ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 12' de verilmiştir.

Plak İndeksi (PI)

Tüm gruplar arasında PI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). S grubu ile karşılaştırıldığında KG (p=0,008), KP (p=0,000), PG (p=0,001) ve PP (p=0,000) gruplarının; KG ile karşılaştırıldığında KP (p=0,002) ve PP (p=0,004) gruplarının ve ayrıca PG ile karşılaştırıldığında KP (p=0,017) ve PP (p=0,028) gruplarının ortalama Pİ değerleri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.

SK (Sondalamada Kanama)

Tüm gruplar arasında SK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). S grubu ile karşılaştırıldığında KG (p=0,002), KP (p=0,000), PG (p=0,001) ve PP (p=0,000) gruplarının; KG ile karşılaştırıldığında KP (p=0,006) ve PP (p=0,001) gruplarının ve ayrıca PG ile karşılaştırıldığında KP (p=0,007) ve PP (p=0,014) gruplarının ortalama SK değerleri istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.

SCD (Sondalamada Cep Derinliği)

Tüm gruplar arasında ortalama SCD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). Gingivitis grupları (KG ve PG) arasında herhangi bir fark tespit edilmedi. Benzer şekilde S grup ile gingivitis grupları arasında da herhangi bir fark tespit edilmedi. Ancak S grubu ile karşılaştırıldığında KP (p=0,000) ve PP (p=0,000) gruplarının ve ayrıca gingivitis grupları (KG ve PG) ile karşılaştırıldığında periodontitis gruplarının (p=0,000) ortalama SCD değerleri daha yüksek olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

KAS (Klinik Ataçman Seviyesi)

Tüm gruplar arasında ortalama KAS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). Gingivitis gruplarının (KG ve PG) KAS değerleri arasında herhangi bir fark tespit edilmedi (p>0.05). Benzer şekilde S grup ile gingivitis grupları arasında da herhangi bir fark tespit edilmedi (p>0.05). S grubu ile karşılaştırıldığında KP (p=0,000) ve PP (p=0,000) gruplarının ve ayrıca gingivitis grupları (KG ve PG) ile karşılaştırıldığında periodontitis (KP ve PP) gruplarının ortalama KAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000).

	SAĞLIKLI (n=20)	KONTROL (n=40)		PSÖRİAZİS (n=40)		
Klinik Parametre	**S (n=20) (a)**	**KG (n=20) (b)**	**KP (n=20) (c)**	**PG (n=20) (d)**	**PP (n=20) (e)**	**p değeri**
PI						
Ort±SS	0,20±0,16	0,95±0,48[a]	1,86±0,56[a,b,d]	1,15±0,28[a]	1,90±0,65[a,b,d]	0,000
Medyan	0,17	0,89	1,76	1,14	1,64	
SK (%)						
Ort±SS	4,60±2,11	41,90±18,42 [a]	78,25±19,03 [a,b,d]	42,55±21,45 [a]	77,65±23,41 [a,b,d]	0,000
Medyan	5 (0-8)	39,50 (12-73)	78 (38-100)	39 (7-75)	78,50 (28-100)	
SCD (mm)						
Ort±SS	1,85±0,18	1,95±0,25	3,70±0,6[a,b,d]	1,98±0,24	3,21±0,51 [a,b,d]	0,000
Medyan	1,86 (1,52-2,24)	1,98 (1,34-2,67)	3,5 (3,01-4,89)	1,96 (1,51-2,57)	3,18 (2,47-4,31)	
KAS (mm)						
Ort±SS	1,88±0,20	1,97±0,27	3,80 ± 0,56[a,b,d]	1,99±0,24	3,33 ± 0,48[a,b,d]	0,000
Medyan	1,86 (1,52-2,24)	1,98 (1,34-2,67)	3,61 (3,01-4,89)	1,96 (1,51-2,57)	3,42 (2,47-4,31)	

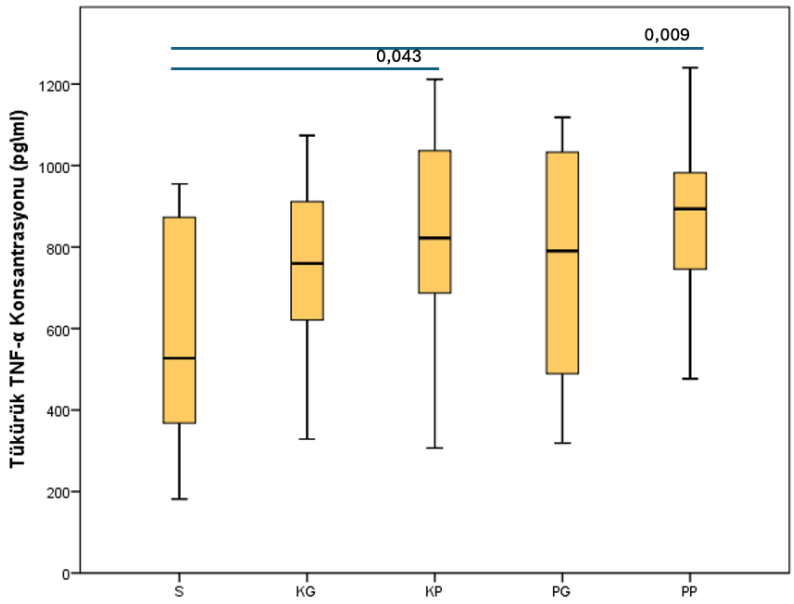
Tablo 12:Çalışma Grupları Arasında Periodontal Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması([a:] Sağlıklı ile karşılaştırıldığında fark var. [b:] KG ile karşılaştırıldığında anlamlı fark var. [d:]PG ile karşılaştırıldığında anlamlı fark var)

4.4 Tüm Gruplar Arasındaki Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Çalışma gruplarına ait biyokimyasal bulgular ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 13' de verilmiştir.

Tükürük TNF-α Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

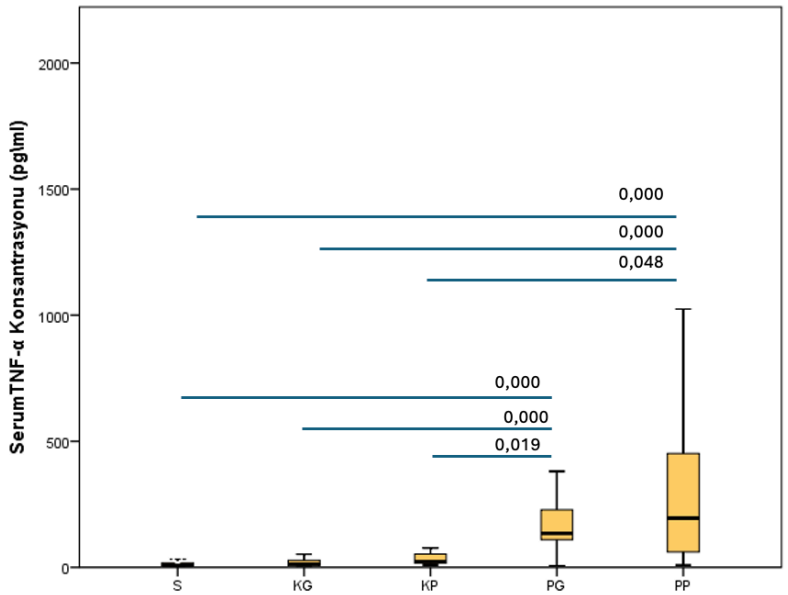
Tükürük TNF-α seviyelerinin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,012). Tükürük TNF-α seviyesi açısından en düşük değer S grubunda (567,68±277,71) en yüksek değer ise PP grubunda (872,61±202,75) izlendi. S grubu ile karşılaştırıldığında KP (p=0,043) ve PP (p=0,009) gruplarının tükürük TNF-α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Ancak S grubu ile KG ve PG gruplarının tükürük TNF-α konsantrasyonları arasında herhangi bir fark yoktur (p>0,05).



Şekil 17: Gruplar Arasında Tükürük TNF-α Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği

Serum TNF-α Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

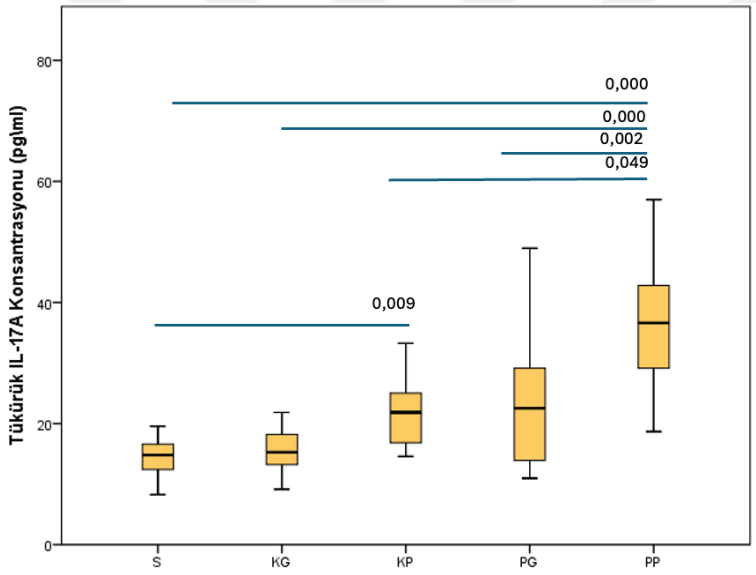
Serum TNF-α seviyeleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). Psöriazisli hastaların serum TNF-α seviyeleri sistemik sağlıklı kontrol gruplarına oranla oldukça yüksektir ve en düşük değer 14,14±11,53 ile S grubundadır. S grubu ile karşılaştırıldığında PG (p=0,000) ve PP (p=0,000); KG grubu ile karşılaştırıldığında PG (p=0,000) ve PP (p=0,000) ve ayrıca KP ile karşılaştırıldığında PG (p=0,019) ve PP (p=0,048) gruplarının serum TNF-α seviyeleri daha yüksek olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 18: Gruplar Arasında Serum TNF-α Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği

Tükürük IL 17-A Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

Tükürük IL-17A seviyeleri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,012). Tükürük IL-17A seviyesi açısından en düşük değer S grubunda (567,68±277,71) izlendi. S grubu ile karşılaştırıldığında KP (p=0,009) ve PP (p=0,000) gruplarının tükürük IL-17A seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Ancak S grubu ile KG ve PG gruplarının tükürük IL-17A konsantrasyonları arasında herhangi bir fark yoktur (p>0,05). En yüksek tükürük IL-17A seviyesi PP grubundadır (872,61±202,75). PP grubu ile KG (p=0,000), PG (p=0,002) ve KP (p=0,049) grupları arasında tükürük IL-17A konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

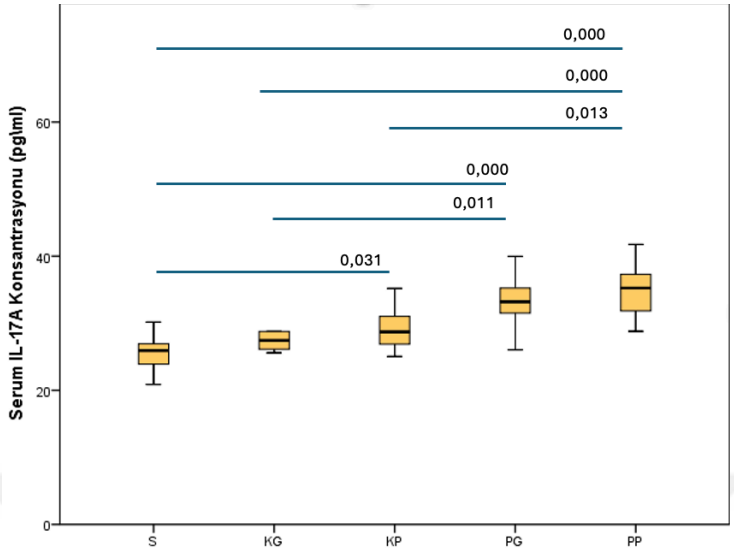


Şekil 19:Gruplar Arasında Tükürük IL-17A Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği

Serum IL 17-A Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

Gruplar arasında serum IL-17A seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). Serum IL-17A seviyesi açısından en düşük değer S grubunda (567,68±277,71) izlendi. S grubu ile karşılaştırıldığında KP (p=0,031), PG (p=0,000) ve PP (p=0,000) gruplarının serum IL-17A seviyeleri daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Ancak S grubu ile KG grubu serum IL-17A seviyeleri arasında herhangi bir fark yoktur (p>0,05). En yüksek serum IL-17A seviyesinin (872,61±202,75) izlendiği PP grubu ile KG (p=0,000) ve KP (p=0,013)

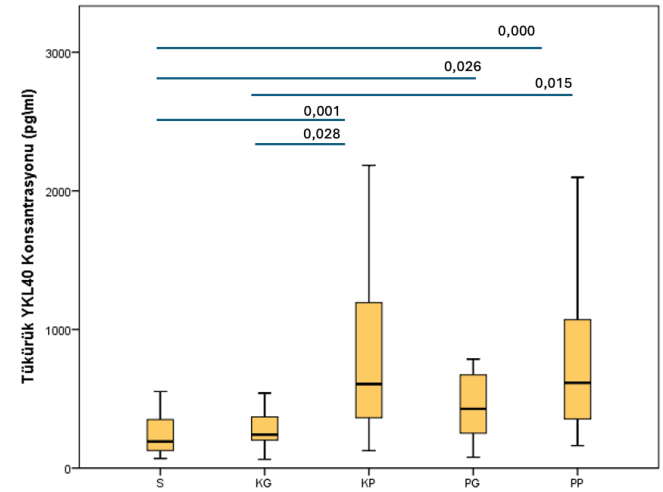
ve ayrıca KG ile PG (p=0,011) grupları arasında serum IL-17A seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.



Şekil 20:Gruplar Arasında Serum IL-17A Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği

Tükürük YKL-40 Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

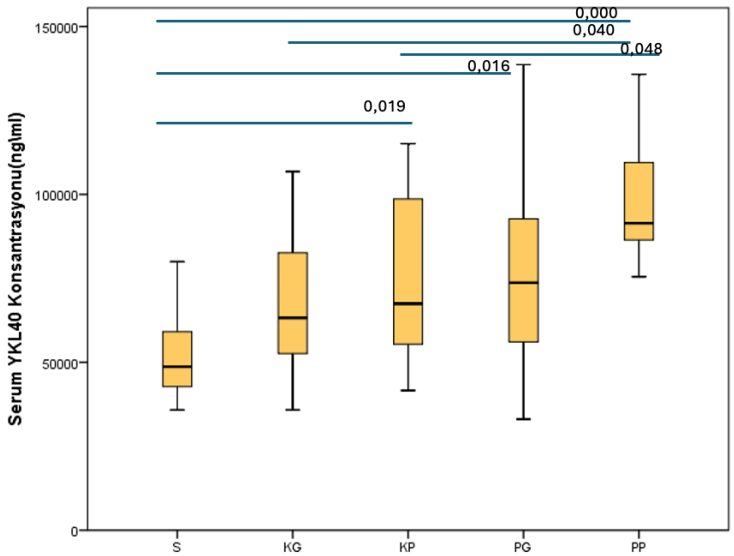
Gruplar arası tükürük YKL-40 seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). Tükürük YKL-40 konsantrasyonları S grubunda en düşük olup bu değer 239,53±147,17'dir; PP grubunda ise en yüksek olup bu değer 861,85±731,27'dur. Tükürük YKL-40 seviyeleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, S ile KP (p=0,001), PG (p=0,026) ve PP (p=0,000) arasında anlamlı farklar vardır. Benzer şekilde KG ile KP (p=0,028) ve PP (p=0,015) gruplarının tükürük YKL-40 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. KP ve PP arasında tükürük YKL-40 seviyesinde anlamlı bir farklılık görülmedi.



Şekil 21: Gruplar Arasında Tükürük YKL-40 Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği

Serum YKL-40 Konsantrasyonlarının Karşılaştırılması

Gruplar arasında serum YKL-40 seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,000). Serum YKL-40 seviyesi S grubunda en düşük olup bu değer 51213,06±12345,43'dir; PP grubunda ise en yüksek olup bu değer 98289,90±17917,48'dur. S grubu ile karşılaştırıldığında KP (p=0,019), PG (p=0,016) ve PP (p=0,000) gruplarının serum YKL-40 seviyeleri anlamlı olarak daha yüksektir. Benzer şekilde KG ile PP (p=0,004) ve KP ile PP (p=0,048) arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklar vardır.



Şekil 22: Gruplar Arasında Serum YKL-40 Seviyeleri Karşılaştırma Grafiği

	SAĞLIKLI	KONTROL		PSÖRİAZİS		
	S (a)	KG (b)	KP (c)	PG (d)	PP	P
Tükürük TNF-a (pg/ml)						
Ort.±ss	567,68±277,71	768,39±198,91	830,61±236,02[a]	756,23±272,33	872,61±202,75 [a]	0,012
Medyan	527,32 (181,76-954,83)	759,83 (328,65-1073,91)	822,05 (306,69-1211,82)	790,23 (318,84-1118,32)	893,90 (476,69-1240,41)	
Serum TNF-a (pg/ml)						
Ort.±ss	14,14±11,53	20,88±18,75	50,34±65,56	252,90±286,22 [a,b,c]	398,87±489,42 [a,b,c]	0,000
Medyan	8,35 (5,55-39,15)	13,99 (5,90-78,29)	23,56 (9,50-276,69)	135,06 (6,50-1216,67)	195,11 (9,09-1533,89)	
Tükürük IL-17A (pg/ml)						
Ort.±ss	14,59±2,91	16,04±4,72	23,58±9,75 [a]	23,16±11,72	37,93±12,59 [a,b,c,d]	0,000
Medyan	14,80 (8,26-19,57)	15,26 (9,16-31,43)	21,85 (14,58-57,80)	22,52 (10,96-49,42)	36,64 (18,66-74,37)	
Serum IL-17A (pg/ml)						
Ort.±ss	25,64±2,50	28,54±3,84	31,36±8,50[a]	34,22±7,90 [a,b]	37,16±9,12 [a,b,c]	0,000
Medyan	24,92 (20,88-30,18)	27,45 (25,59-39,44)	28,71 (25,03-60,30)	33,20 (24,03-63,87)	35,25 (28,79-65,96)	
Tükürük YKL-40 (pg/ml)						
Ort.±ss	239,53±147,17	335,34±267,54	809,23±606,14 [a,b]	635,46±703,06 [a]	861,85±731,27 [a,b]	0,000
Medyan	191,77 (70,04-551,83)	240,82 (63,27-1233,31)	607,00 (126,07-2184,17)	427,45 (78,27-2961,24)	614,90 (162,09-2437,66)	
Serum YKL-40 (ng/ml)						
Ort.±ss	51,21±12,34	68,11±20,80	74,40±24,64[a]	76,37±28,29 [a]	98,28±17,91 [a,b,c]	0,000
Medyan	48,69 (35,80-79,96)	63,23 (35,80-106,8)	67,49 (41,63-115,09)	73,72 (33,07-138,64)	91,42 (75,49-135,74)	

Tablo 13: Tüm gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.
[a]:S ile karşılaştırıldığında anlamlı fark vardır. [b]:KG ile karşılaştırıldığında anlamlı fark vardır. [c]:KP ile karşılaştırıldığında anlamlı fark var. [d]:PG ile karşılaştırıldığında anlamlı fark var.
Kruskal-Wallis testi ve Dunn posthoc testi

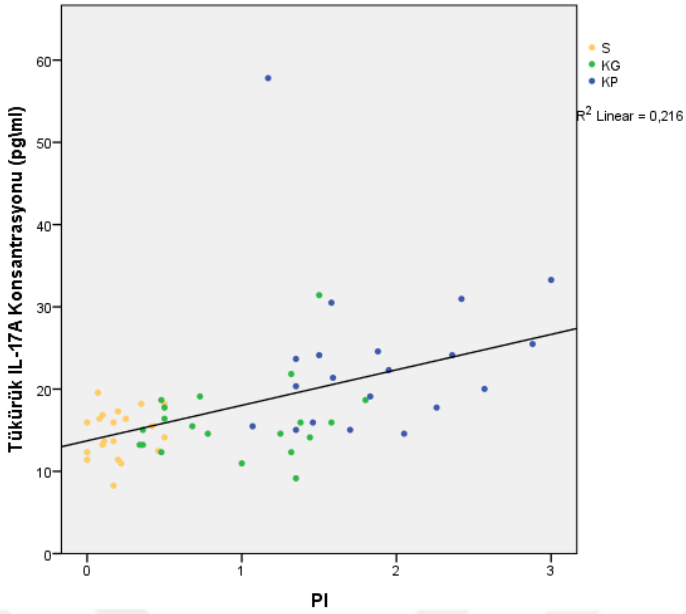
4.5 Klinik ve Biyokimyasal Verilerin Korelasyon Analizleri

Sistemik Sağlıklı Gruplara Ait Korelasyonlar

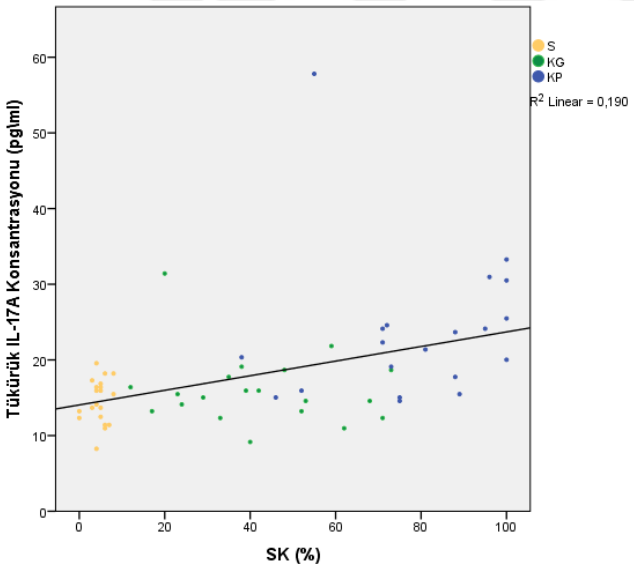
Sistemik sağlıklı grupların biyokimyasal parametreleri klinik periodontal indeksler ile karşılaştırıldığında; tükürük IL-17A ile tüm klinik periodontal indeksler arasında pozitif güçlü korelasyonlar tespit edildi (p<0,001) (Tablo 14). Serum IL-17A ile PI (r=0,409, p=0,001) ve SK (r=0,396, p=0,002) arasında pozitif yönde güçlü ilişki tespit edildi. Tükürük TNF-α ile SK (r=0,411, p=0,001); serum TNF-α ile PI (r=0,382, p=0,003) , SK (r=0,404, p=0,001) , SCD (r=0,351, p=0,006) ve KAS (r=0,370, p=0,004) arasında pozitif korelasyonlar tespit edildi (p<0.01). Tükürük YKL-40 değerleri incelendiğinde PI (r=0,505, p=0,000) , SK (r=0,570, p=0,000) , SCD (r=0,453, p=0,000) ve KAS (r=0,457, p=0,000) arasında pozitif güçlü korelasyonlar tespit edildi (p<0,01). Serum YKL-40 ile PI (r=0,354, p=0,006) ve SK (r=0,337, p=0,008) arasında da pozitif korelasyon vardır (p<0,01).

Korelasyon Tablosu		Tükürük IL-17A	Serum IL-17A	Tükürük TNF-α	Serum TNF-α	Tükürük YKL-40	Serum YKL-40
PI	r	0,542**	0,409**	0,233	0,382**	0,505**	0,354**
	p	0,000	0,001	0,074	0,003	0,000	0,006
SK	r	0,492**	0,396**	0,411**	0,404**	0,570**	0,337**
	p	0,000	0,002	0,001	0,001	0,000	0,008
SCD	r	0,502**	0,228	0,209	0,351**	0,453**	0,210
	p	0,000	0,080	0,109	0,006	0,000	0,108
KAS	r	0,487**	0,209	0,217	0,370**	0,457**	0,210
	p	0,000	0,110	0,095	0,004	0,000	0,107

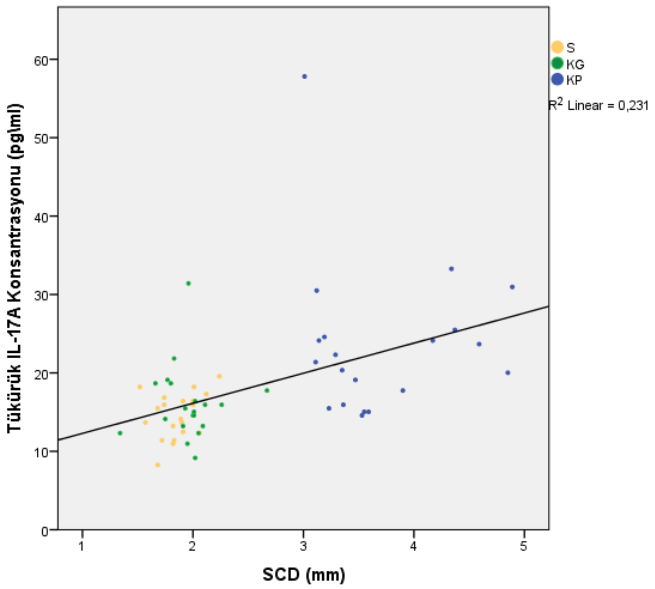
Tablo 14:Sistemik Sağlıklı Biyokimyasal Parametre ile Klinik Parametre Karşılaştırması Spearman's Korelasyonu. *: p<0.05, **: p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı fark



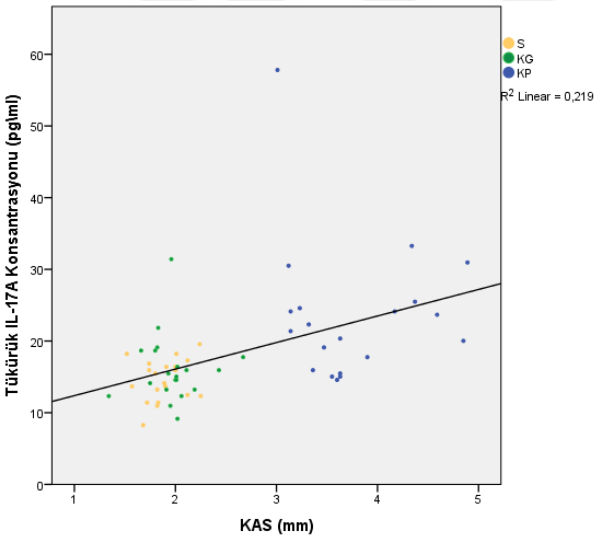
Şekil 23: Tükürük IL-17A ile PI Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



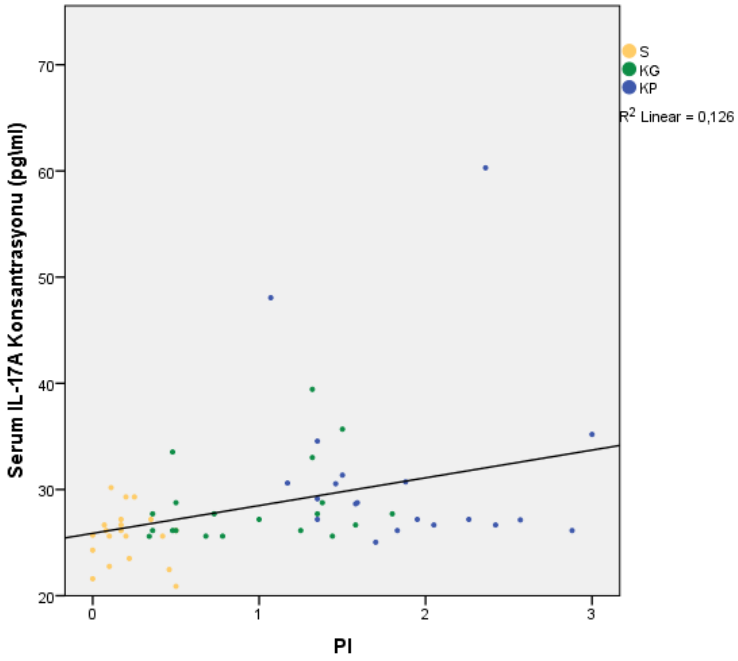
Şekil 24: Tükürük IL-17A ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



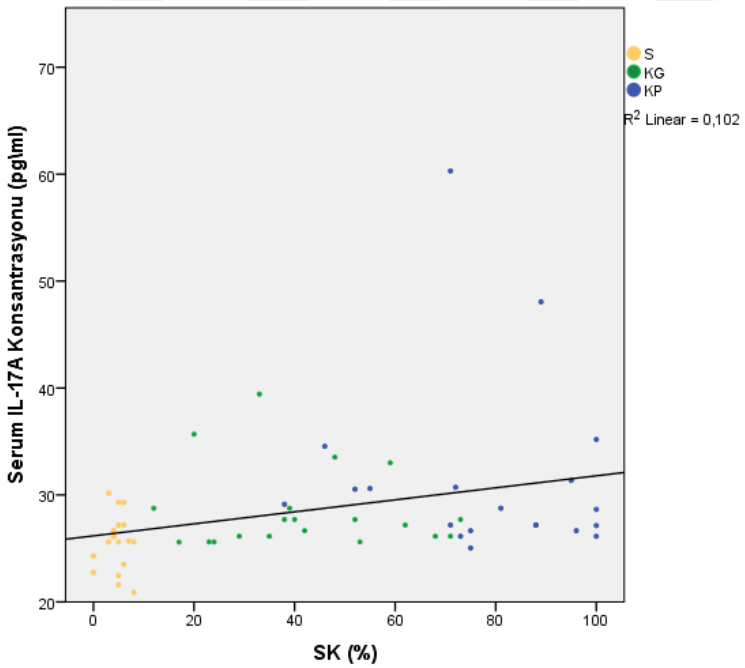
Şekil 25:Tükürük IL-17A ile SCD Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



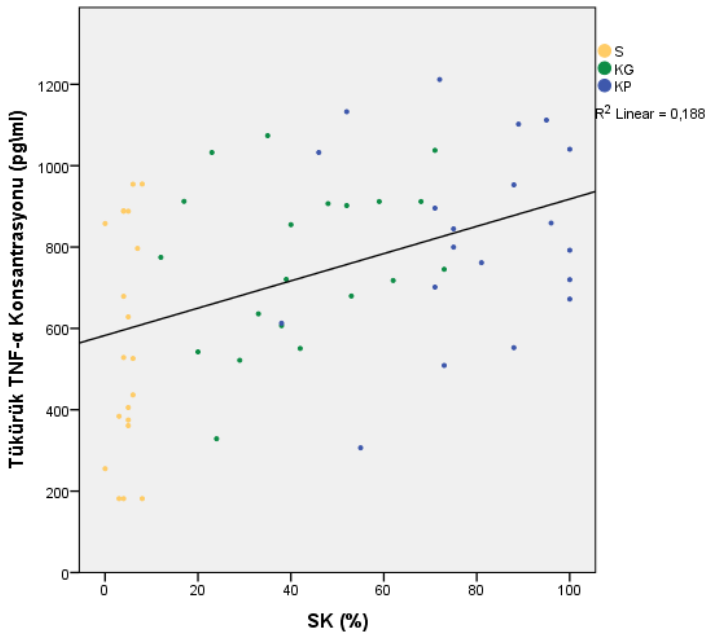
Şekil 26:Tükürük IL-17A ile KAS Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



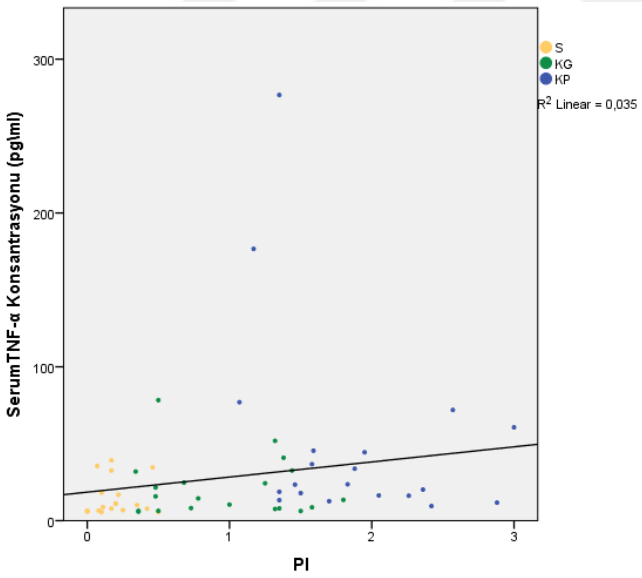
Şekil 27:Serum IL-17A ile PI Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



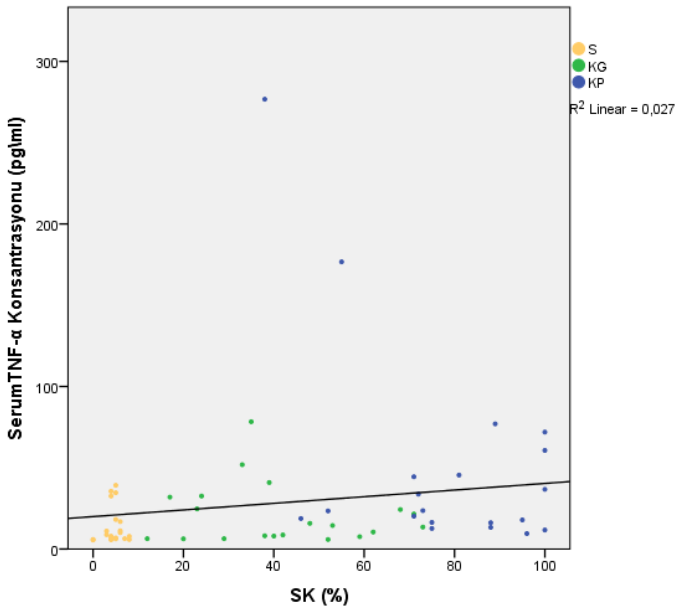
Şekil 28:Serum IL-17A ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



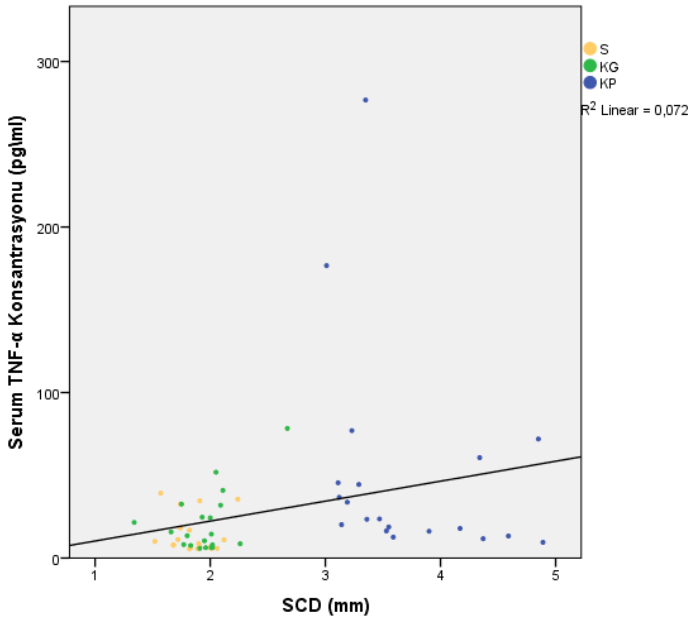
Şekil 29:Tükürük TNF-α SK Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



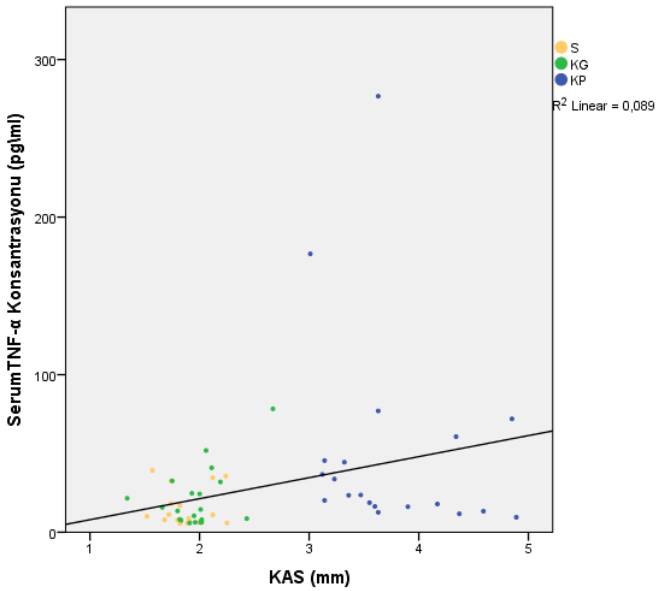
Şekil 30: Serum TNF-α PI Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



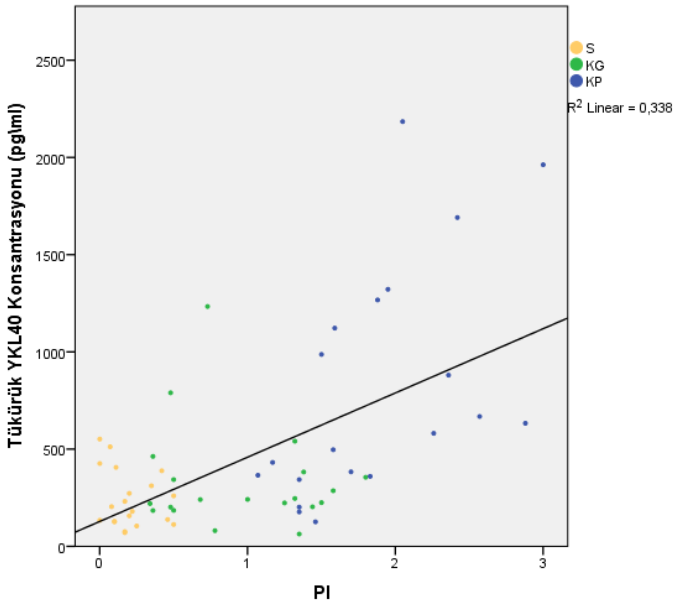
Şekil 31: Serum TNF-α SK Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



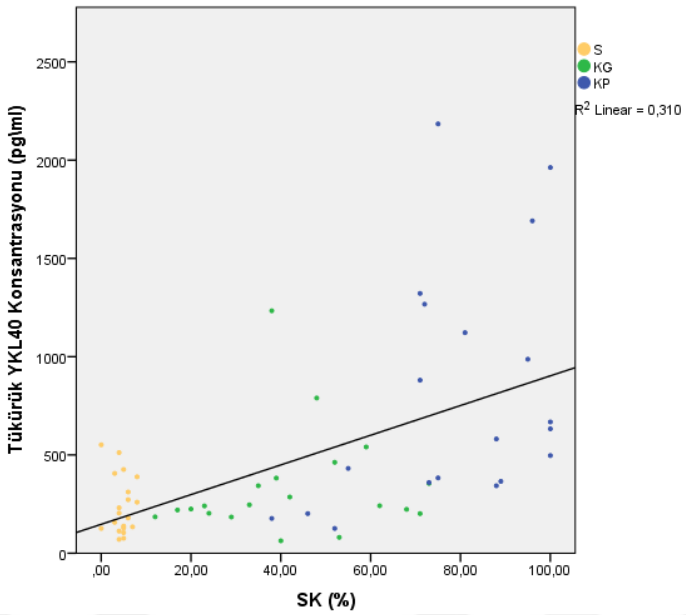
Şekil 32: Serum TNF-α SCD Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



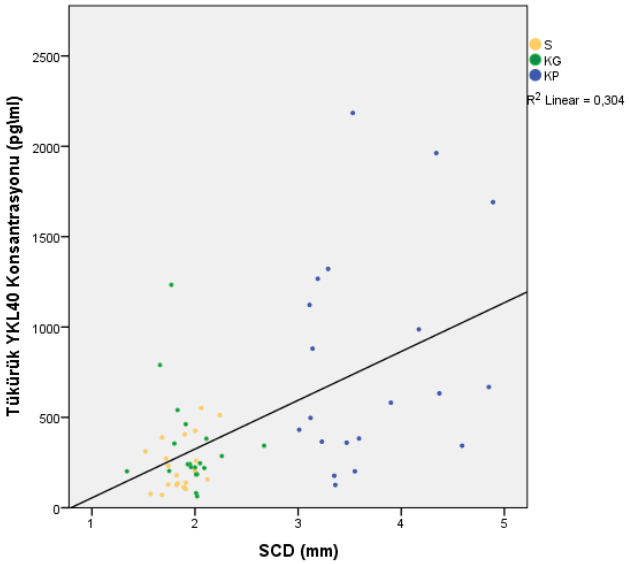
Şekil 33: Serum TNF-α KAS Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



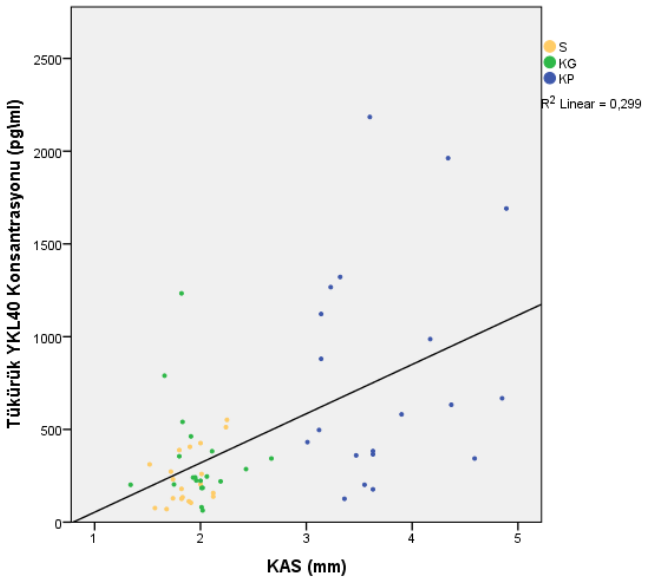
Şekil 34:Tükürük YKL-40 ile PI Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



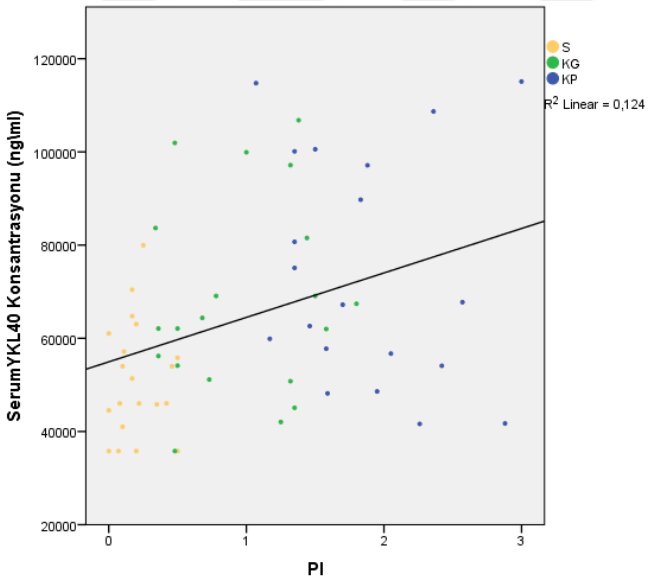
Şekil 35: Tükürük YKL-40 ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



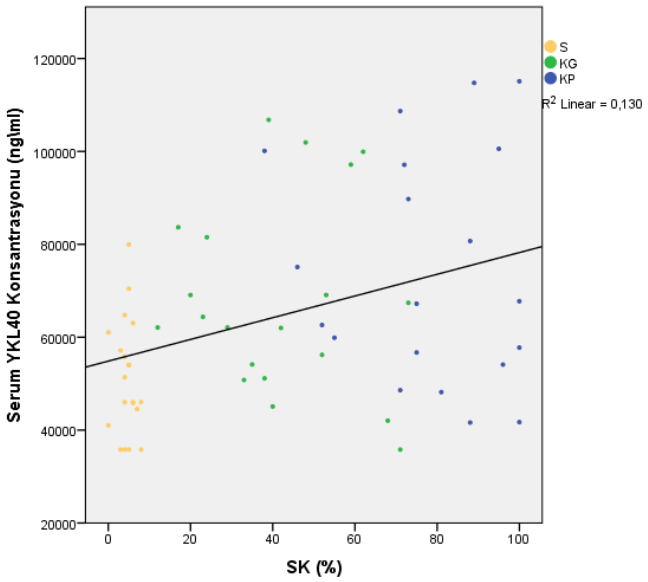
Şekil 36: Tükürük YKL-40 ile SCD Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



Şekil 37: Tükürük YKL-40 ile KAS Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



Şekil 38: Serum YKL-40 ile PI Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



Şekil 39: Serum YKL-40 ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)

Sistemik sağlıklı grupların biyokimyasal parametreleri birbiri ile karşılaştırıldığında;

Korelasyon Tablosu		Serum IL-17A	Tükürük TNF-α	Serum TNF-α	Tükürük YKL-40	Serum YKL-40
Tükürük IL-17A	r	0,399**	0,154	0,268*	,585**	0,188
	p	0,002	0,24	0,038	0,000	0,15
Serum IL-17A	r		0,211	0,284*	0,321*	0,514**
	p		0,106	0,028	0,012	0,000
Tükürük TNF-α	r			0,286*	0,306*	0,055
	p			0,027	0,018	0,674
Serum TNF-α	r				0,214	0,284*
	p				0,101	0,028
Tükürük YKL-40	r					0,116
	p					0,378

Tablo 15: Sistemik sağlıklı grupların biyokimyasal parametreleri birbiri ile karşılaştırıldığında; Spearman's Korelasyonu. **: p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı fark, *: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

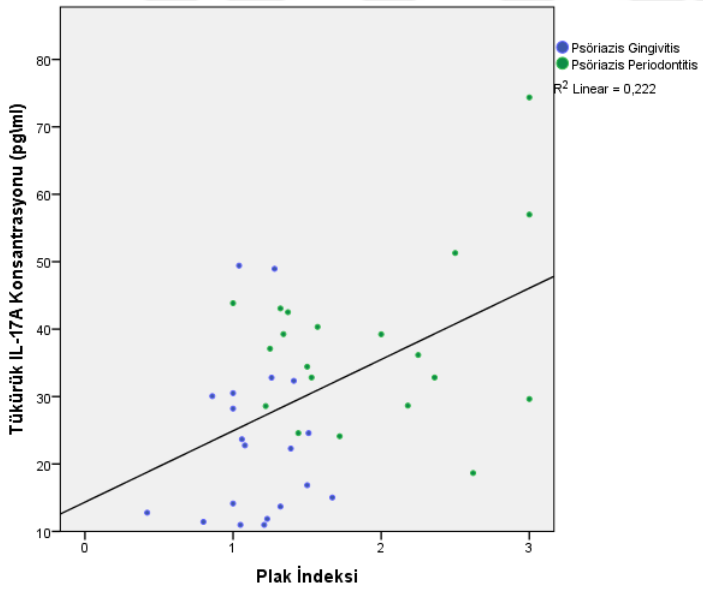
Psöriazisli gruplara ait korelasyonlar

Psöriazisli bireylerin biyokimyasal parametreleri klinik periodontal indeksler ile karşılaştırıldığında; tükürük IL-17A seviyesi ile PI (r=0,356, p=0,024), SK (r=0,423, p=0,006), SCD (r=0,511, p=0,001) ve KAS (r=0,483, p=0,002) arasında güçlü pozitif yönde korelasyonlar izlendi. Benzer şekilde tükürük TNF ile SK (r=0,346, p=0,029)

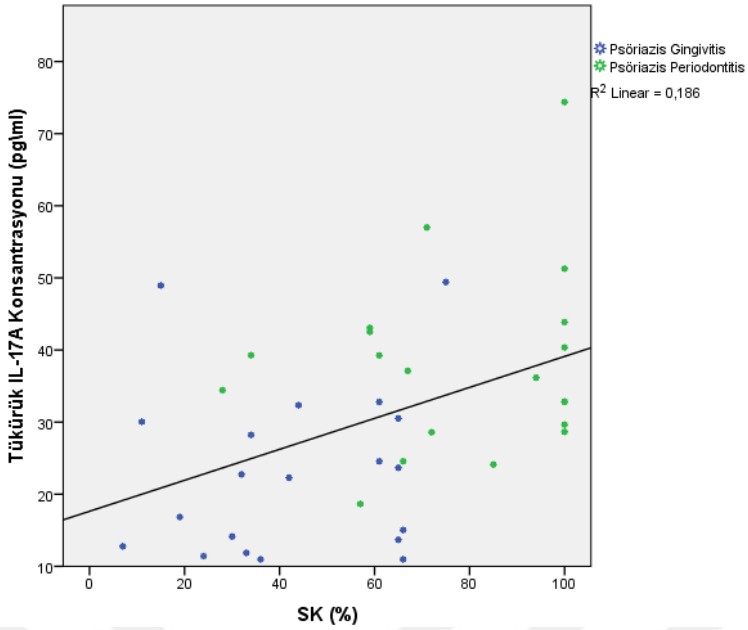
arasında serum IL-17A ile SK (r=0,323, p=0,042); tükürük YKL-40 ile SK (r=0,336, p=0,034), serum YKL-40 ile SCD (r=0,392, p=0,012) ve KAS (r=0,379, p=0,016) arasında pozitif yönde korelasyonlar vardır.

Korelasyon Tablosu		Tükürük IL-17A	Serum IL-17A	Tükürük TNF-α	Serum TNF-α	Tükürük YKL-40	Serum YKL-40
Pİ	r	0,356*	0,143	0,167	0,013	0,167	0,261
	p	0,024	0,377	0,303	0,938	0,303	0,104
SK	r	0,423	0,323*	0,346*	0,043	0,336*	0,231
	p	0,006	0,042	0,029	0,792	0,034	0,152
SCD	r	0,511**	0,157	0,218	0,068	0,208	0,392*
	p	0,001	0,333	0,176	0,679	0,198	0,012
KAS	r	0,483**	0,167	0,203	0,060	0,213	0,379*
	p	0,002	0,302	0,208	0,713	0,186	0,016

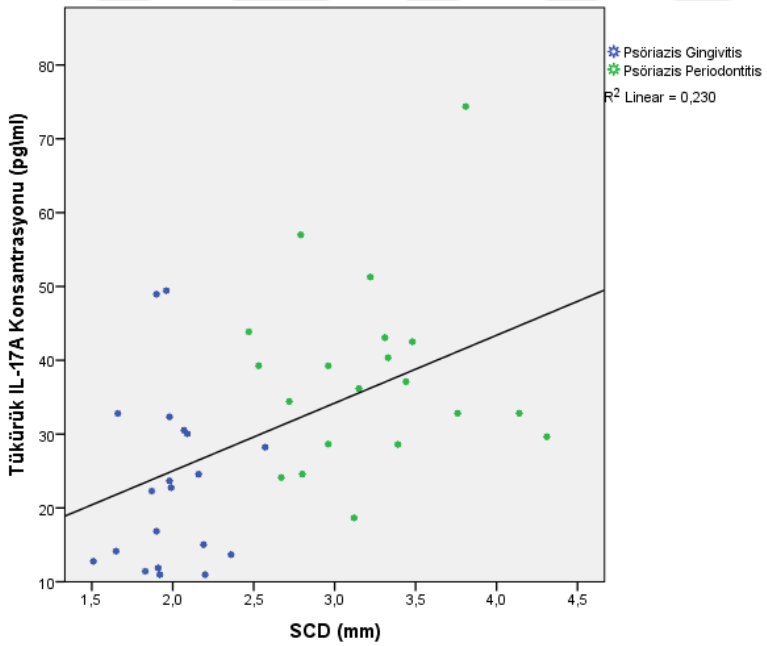
Tablo 16: Psöriazis Grupların Biyokimyasal ve Klinik Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar Spearman's Korelasyonu. * p<0.05, ** p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı fark



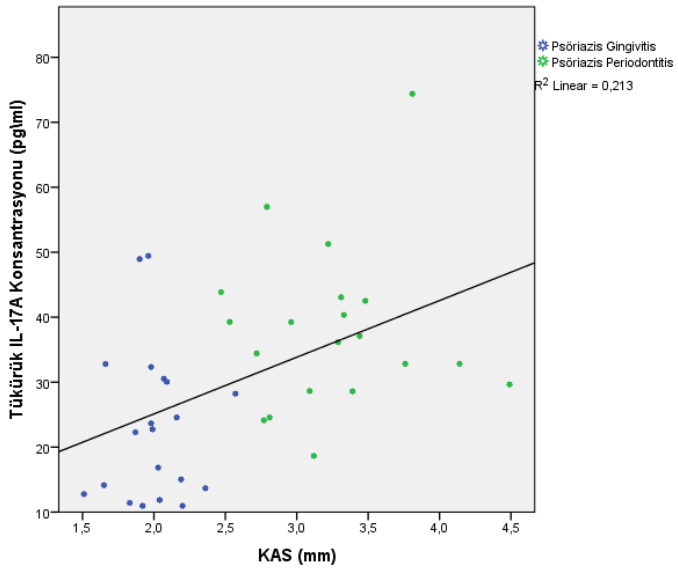
Şekil 40: Tükürük IL-17A ile PI Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



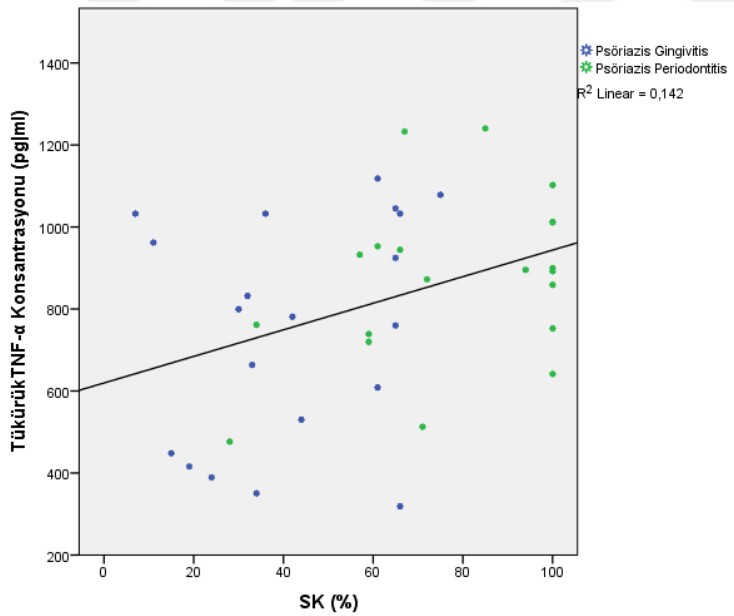
Şekil 41: Tükürük IL-17A ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



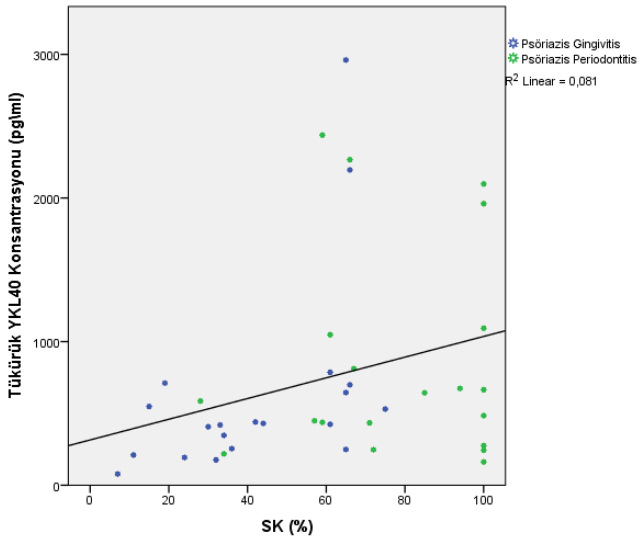
Şekil 42: Tükürük IL-17A ile SCD Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



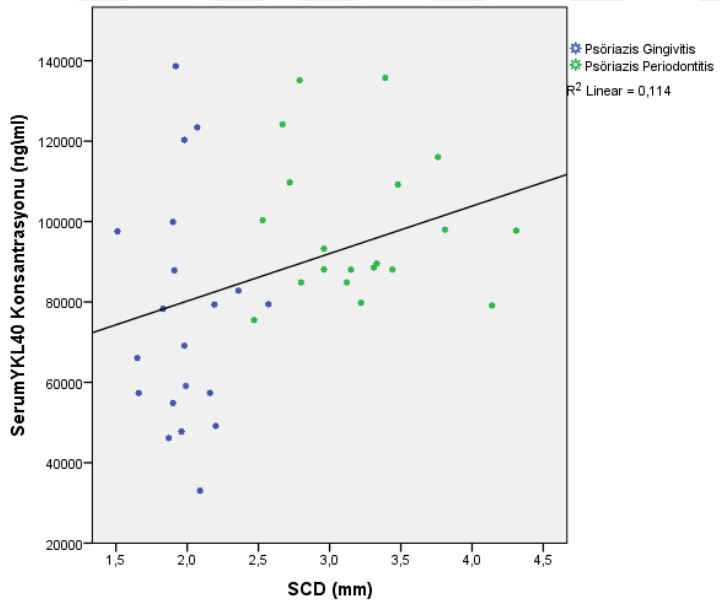
Şekil 43: Tükürük IL-17A ile KAS Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



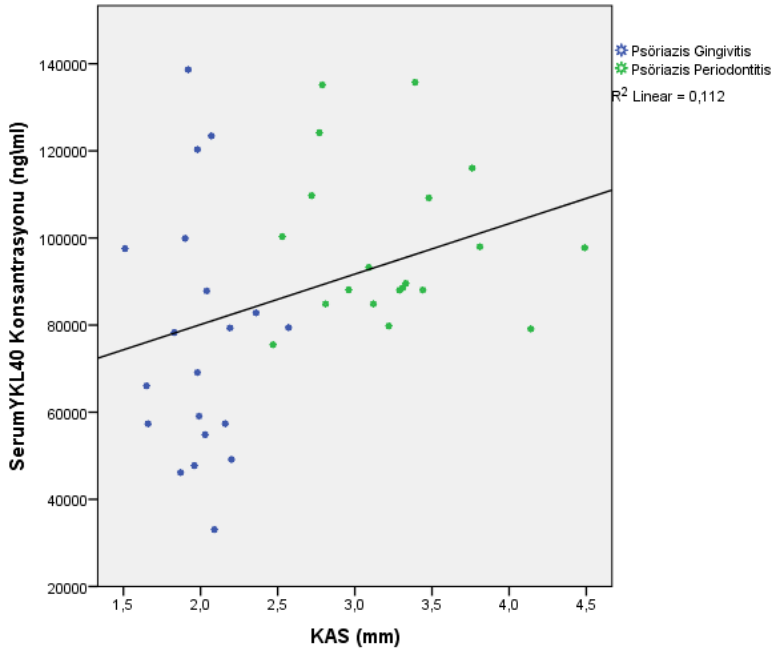
Şekil 44: Tükürük TNF-α ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



Şekil 45: Tükürük YKL-40 ile SK Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



Şekil 46: Serum YKL-40 ile SCD Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)



Şekil 47: Serum YKL-40 ile KAS Korelasyon Grafiği (Spearman's rho Korelasyon)

Psöriazisli grupların biyokimyasal parametreleri birbiri ile karşılaştırıldığında;

Korelasyon Tablosu		Serum IL-17A	Tükürük TNF-α	Serum TNF-α	Tükürük YKL-40	Serum YKL-40
Tükürük IL-17A	r	,098	0,167	0,102	0,237	0,219
	p	,549	0,303	0,533	0,141	0,175
Serum IL17A	r		0,351*	0,103	0,056	0,085
	p		0,026	0,526	0,732	0,602
Tükürük TNF-α	r			0,232	0,030	0,122
	p			0,149	0,853	0,453
Serum TNF-α	r				0,102	0,267
	p				0,533	0,096
Tükürük YKL-40	r					0,183
	p					0,257

Tablo 17: Spearman's Korelasyonu. **: p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı fark, *: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Psöriazisli grupların biyokimyasal parametreleri ile PASI, VYA ve hastalık süresi arasında herhangi bir korelasyon yoktur. Benzer şekilde klinik periodontal parametreler ile PASI, VYA ve hastalık süresi arasında herhangi bir korelasyon yoktur. Sadece serum CRP ile PI (r=0,364, p=0,021) ve SK (r=0,356, p=0,024) arasında pozitif korelasyon vardır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız sistemik olarak sağlıklı ve psöriazis gruplarının tükürük ve serum sıvılarında TNF-α, IL-17A ve YKL-40 düzeylerinin belirlenmesi, karşılaştırması ve bu sitokinlerin klinik parametrelerle korelasyonlarının değerlendirilmesi hedeflenerek kesitsel bir yöntem (cross-sectional) olarak tasarlandı. Bulgularımız, psöriazis periodontitis bireylerde bu biyomediyatörlerin hem tükürük hem de serum düzeylerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, literatürde psöriazisin periodontitis ile çift yönlü bir ilişki içinde olabileceğini öne süren araştırmalarla uyumludur. Ayrıca, elde edilen bulgular, psöriazisin sadece ciltte değil, periodontal dokularda da inflamatuar süreçleri tetikleyebileceğine işaret etmekte olup, literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Kesitsel çalışma belirli zaman diliminde bir popülasyondaki bireylerden veri toplanarak yapılan gözlemsel araştırma türüdür. Bu çalışma tipi kısa sürede yapılabilmesi, hasta takibi sırasında kayıp olmaması, düşük maliyetle önemli bilgiler sunması, hastalık etiyolojisini anlama ve hipotez oluşturma açısından kullanışlı olması, tüm popülasyondan veri toplandığı için sonucun yaygınlığını tahmin edebilme imkanı sağlaması ve birçok sonuç ile risk faktörünü aynı anda değerlendirebilmesi gibi avantajları vardır. Bizim araştırmamızda da kesitsel çalışma dizaynı tercih edilmiştir.(164)

Periodontitis dişleri destekleyen dokuları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.(165) Periodontal hastalık gelişimi incelendiğinde, temelde diş-dişeti bölgesindeki bakteriyel kolonizasyona bağlı olarak geliştiği ve periodontal patojenler ile konak kaynaklı immun-inflamatuvar cevap arasındaki etkileşim sonucu salınan iltihabi mediyatörlerin, doku yıkımı ve hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. (103)

Multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olan periodontal hastalıkta, konak immün ve inflamatuar yanıtını etkileyen bazı sistemik hastalıkların varlığı, periodontal dokularda yıkımın daha da artmasına neden olabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle otoimmün hastalıklar olan romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve psöriazis gibi hastalıkların periodontitis ile olan ilişkisini

araştırmaya yoğunlaşmıştır. (166,167) Ramesh Kumar ve arkadaşları, sistemik olarak sağlıklı bireyler ile otoimmün hastalığa sahip bireyler (RA, SLE, AS vb.) arasında periodontal hastalık prevalansının karşılaştırdıklarında gingivitis ve periodontitis görülme oranının otoimmün hastalarda, sistemik sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.(168)

Psöriazis kronik inflamatuvar bir cilt hastalığı olup epidermis ve dermisin enflamasyonu ile karakterizedir.(107) Hastalığın temel klinik cilt belirtileri arasında kaşıntı, yanma ve ağrı hissi bulunmakta olup, keratinositlerin anormal proliferasyonu ve farklılaşması sonucunda gelişen, iyi tanımlanmış, pullu ve eritematöz plak lezyonlar ile karakterizedir. Psöriazisin etiyolojisinde genetik, mikrobiyolojik, immünolojik ve sigara, alkol kullanımı, artmış vücut kitle indeksi gibi çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. (156)

Psöriazis patogenezi henüz tam olarak bilinmese de IL-23/Th17 yolaklar boyunca keratinositler ve deri T hücreleri arasındaki etkileşimlerin hastalığın başlaması ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir.(169) Bu hipotezi destekleyen kanıtlar arasında, psöriazisteki deri lezyonlarından IL-23 ve IL-17 mRNA 'sının izole edilmesi ve psöriazis hastalarında serum IL-17A, IL-22 ve IL-23 düzeylerinin sağlıklı bireylere oranla artmış olmasıdır.(8)

Bu mekanizmaların, ciltte karakteristik lokal enflamatuvar reaksiyonların gelişmesinde ve dolaşımdaki pro-enflamatuvar sitokin seviyelerinin artmasıyla birlikte sistemik düşük dereceli inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir.(4,8)

Son dönemlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, psöriazis ile periodontitis arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu ve her iki hastalığın ortak bir immunopatogenez temelinde gelişebileceğini öne sürmektedir.(170–172) Yapılan vaka-kontrol çalışmalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla psöriazis hastalarında periodontitis prevalansının daha yüksek olduğu, periodontal hastalık aktivitesinin arttığı ve ayrıca psöriazis hastalık şiddeti ile periodontitis şiddeti arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmektedir. (4,82,154,170)

İlk olarak Norveç'te 2010 yılında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında 155 psöriazis hastası ve yaş-cinsiyet açısından eşit 155 sistemik açıdan sağlıklı bireyden alınan bite-wing radyografileri incelendiğinde; psöriazis grubunda kontrol grubuna

kıyasla radyografik olarak daha düşük kemik seviyesi ve daha fazla eksik diş sayısı olduğu tespit edilmiştir. (173)

Ganzetti ve arkadaşlarının yapmış olduğu kesitsel bir çalışmada psöriazis hastalarında gingivitis ve periodontitis prevalansının sağlıklı kontrollere oranla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar ayrıca psöriazisli hastaların %24'ünde orta ve şiddetli periodontitis bulunduğunu, kontrol grubunda ise bu oranın %13 olduğunu bildirmiştir.(174)

Benzer şekilde Sharma ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı vaka-kontrol çalışmasında, 33 psöriazis hastası ve 35 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda, periodontal klinik parametreler ile psöriazis hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Psöriazisli grupta SCD ve KAS seviyelerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve ayrıca psöriazis hastalık aktivitesi (PASİ) ile SCD ve KAS arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir.(170)

Diğer yandan Fadel ve arkadaşlarının İsveç'te gerçekleştirdiği bir vaka-kontrol çalışmasında, hafif-orta dereceli kronik plak psöriazisi olan 89 birey ile psöriazisi olmayan 54 bireyin klinik ve radyografik değerlendirmeleri karşılaştırılmıştır. Psöriazisi olan bireylerde, psöriazisi olmayanlara oranla daha fazla eksik diş sayısı ve radyografik olarak daha az alveolar kemik seviyesi olduğu tespit edilmiştir. Ancak, bu sonuçlar cinsiyet gibi önemli bir karıştırıcı faktör ile birlikte regresyon modeline dahil edildiğinde, bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Araştırmacılar, psöriazisi olan ve olmayan bireyler arasında çürük ve periodontal hastalık insidansı açısından bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir.(175)

Skudutyte-Rysstad ve arkadaşları ise, 50 psöriazis hastası ile 50 sistemik olarak sağlıklı kontrol grubunu periodontal parametreler ve radyografide tespit edilen alveolar kemik kaybı açısından karşılaştırdıklarında, psöriazisli hastalarda hem periodontitis prevalansının daha yüksek olduğunu hem de daha fazla alveolar kemik kaybı görüldüğünü rapor etmişlerdir.(176)

Painsi ve arkadaşları, psöriazis hastaları ile kronik spontan ürtiker hastalarının periodontal kayıtlarını retrospektif olarak analiz ettiklerinde, psöriazis hastalarında periodontal hastalık prevalansının kronik spontan ürtiker hastalarına göre anlamlı

derecede daha yüksek olduğunu (OR: 3.76; %95 CI = 1.60–10.27, p = 0.001) tespit etmişlerdir.(177)

Egeberg ve arkadaşlarının Danimarka popülasyonuna ait veri tabanlı geniş bir kohort çalışmasında da psöriazis şiddeti ile periodontitis prevelansı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, psöriazisli bireylerde periodontitis insidansı, hafif psöriazis için 1.66 iken, şiddetli psöriazis için 2.24 olarak belirlenmiştir.(178) Benzer şekilde Antal ve arkadaşları da psöriazisli bireylerde psöriazis olmayanlara oranla periodontitis riskinin dört kat arttığını bildirmiştir. (179)

Tüm bu çalışmaların yanı sıra periodontitisin de psöriazis gelişiminde etkili olup olmadığı çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Keller ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı veri tabanlı epidemiyolojik bir çalışmada, periodontitis teşhisi olan 115.365 hasta ile periodontitis olmayan rastgele seçilmiş aynı sayıdaki birey 5 yıl boyunca takip edilmiştir. Beş yılın sonunda, periodontitisli hastalarda ilerleyen dönemde psöriazis görülme riskinin 1.52 kat arttığı bildirilmiştir. Araştırmada ayrıca periodontal tedavinin etkisi de incelenmiş; gingivektomi ve flep cerrahisi geçiren periodontitisli hastalarda psöriazis gelişme riskinin bir miktar azaldığı (1.26 kat), ancak bu sonucun dahi istatistiksel olarak hala anlamlı kaldığı rapor edilmiştir.(180)

Nakib ve arkadaşlarının kadın hemşirelerin verilerini değerlendirdikleri bir diğer epidemiyolojik çalışmada da orta ve şiddetli periodontal kemik kaybı olan bireylerde, yaş, vücut kütle indeksi, alkol kullanımı, fiziksel aktivite ve sigara içme durumundan bağımsız olarak, psöriazis riskinin kemik kaybı olmayanlara kıyasla 1.4 kat arttığı bildirilmiştir.(9)

Ayrıca Yarkaç ve arkadaşları randomize kontrollü bir çalışmada psöriazis olan ve olmayan hastalarda uygulanan faz I periodontal tedavinin inflamatuvar mediyatörler üzerine olan etkisini değerlendirmişlerdir. Araştırma sonucunda psöriazis hastalarında tedavi öncesi değerlerine oranla faz I periodontal tedaviden sekiz hafta sonra tükürük IL-2 ve IL-6 seviyelerinde ve ayrıca PASİ değerlerinde anlamlı derecede azalma olduğu rapor edilmiştir.(181)

Mikrobiyal disbiyoz, psöriazis ve periodontitisin ortak patolojik özelliği olarak her iki hastalığın patogenezinde kritik rol oynar.(182) Ağız boşluğu ve periodontal alanlardaki mikrobiyal disbiyoz, özellikle Porphyromonas gingivalis, Tannerella

forsythia ve Aggregatibacter actinomycetemcomitans gibi patojenik bakterilerin aşırı artışı, kommensal-patojen dengesini bozarak kronik inflamasyona yol açar. Bu süreç, TNF-α ve IL-1β gibi inflamatuvar mediyatörlerin dolaşıma salınmasını sağlar ve sistemik inflamasyonu artırarak psöriatik lezyonların şiddetlenmesine katkıda bulunabilmektedir.(82) IL-23/Th17/IL-17 yolağının aktivasyonu, nötrofillerin hem diş eti hem de deri dokularına göçünü artırarak inflamasyonu sürdürür ve hastalık ilerlemesini tetikler.(150) Psöriazis ve periodontitis arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde mikrobiyolojik çalışmalar da yapılmıştır.

Belstrom ve arkadaşları, psöriazisli hastaların tükürüklerinde bulunan bakteri çeşitliliği ile inflamasyonla ilişkili proteinler olan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve transferrin seviyelerini ölçmüş ve bu sonuçları periodontitis hastaları ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmıştır. Çalışmada, psöriazisin, periodontitis ve sağlıklı gruplardan farklı olan spesifik tükürük mikrobiyotası ile ilişkili olduğunu raporlamışlardır.(183)

Moen ve arkadaşları da psöriatik artrit hastalarının sinovyal sıvısında, serumdan daha yüksek çeşitlilikte ve yoğunlukta oral bakteriyel DNA varlığı tespit ettiklerini bildirmişlerdir. (184) Grissel Orosco ve arkadaşları yaptıkları çalışmada plak tipi psöriazis ile periodontitis arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmada psöriazisli periodontal sağlıklı, psöriazisli periodontitisli, psöriazis olmayan periodontal sağlıklı ve psöriazis olmayan periodontitisli olmak üzere dört grup değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre, psöriazisli periodontitis grubunda subgingival mikrobiyota, SK ve KAS daha yüksek bulunmuştur. Özellikle Actinomyces, P. Gingivalis, Tannerella forsythia *ve* Prevotella intermedia türlerinin bu hastalarda daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Çalışma, psöriazis şiddetinin periodontitis riskini artırabileceğini ve mikrobiyota değişikliklerinin periodontal sağlığı olumsuz etkilediğini bildirmiştir.(185)

2017 yılında yayımlanan bir sistematik incelemede, periodontitisli bireylerde psöriazis gelişme riskinin belirgin şekilde arttığı rapor edilmiş ve bu durumun gelişiminde ortak risk faktörlerinin ve benzer patogenetik mekanizmaların etkisine bağlanmıştır.(150) Yakın tarihli bir meta-analiz raporunda da psöriazis hastalarında periodontal hastalık gelişme olasılığının iki kat daha fazla olduğu ve bu hastaların neredeyse üçte birinin şiddetli periodontitis hastası olduğu bildirilmiştir.

Araştırmacılar bu sonuçlarını psöriazisin neden olduğu immün yanıtın bireyi periodontitise daha yatkın hale getirebileceğini veya bunun tersinin de olabileceği şeklinde ifade etmişlerdir. (170)

Tüm bu araştırmalar, psöriazis ile periodontitis arasında var olduğu düşünülen çift yönlü ilişkinin genetik, immünolojik, mikrobiyal ve çevresel faktörlerin çok yönlü karmaşık etkileşiminden kaynaklandığını göstermektedir. Bu kapsamda yapılan literatür taramasında psöriazis ve periodontitis arasındaki ilişkiyi immünolojik açıdan değerlendiren çalışmaların sınırlı olması, bu araştırmanın temel amacını oluşturmuştur. Bu çalışmanın amacı da sistemik sağlıklı ve psöriazis bireylerde farklı periodontal hastalık durumlarında, her iki hastalıkta da önemli rol oynadığı düşünülen IL-17A, YKL-40 ve TNF-α gibi biyomediyatörlerin tükürük ve serum seviyelerini inceleyerek psöriazis ve periodontitis arasındaki ortak inflamatuar mekanizmaları immünolojik açıdan aydınlatabilmektir.

Demografik Verilerin Tartışılması

Çalışma gruplarımızın demografik verileri değerlendirildiğinde gruplar arasında cinsiyet ve VKİ değişkenleri açısından istatistiksel olarak herhangi bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Cinsiyet ve VKİ hem periodontitis hem de psöriazis gelişiminde etkili faktörler olarak kabul edildiğinden, bu bulgular, çalışmamızın güçlü yönünü göstermektedir. Ancak gruplar arasında yaş parametreleri değerlendirildiğinde sadece S grubu ile KP grubu arasında ortalama yaş değerleri açısından anlamlı fark tespit edildi. Literatürde periodontal hastalık prevalansı üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, genç bireylere oranla yaşlı bireylerde daha fazla periodontal hastalık gözlendiği bildirilmiştir. (186) Bu sonuç her ne kadar periodontal hastalığın ilerleyen yaş ile ortaya çıktığını ve ileri yaşlarda hastalığın şiddeti ve prevalansının arttığını bildiren diğer çalışmalar ile uyumlu olsa da çalışmaya ait bir limitasyondur. Benzer şekilde Locker ve arkadaşlarının yayınladıkları bir meta analizde yaş ile periodontal hastalık prevelansı arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.(187) Aynı şekilde Grossi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada da aynı oral hijyen alışkanlıklarına sahip bireylerde yaş ile KAS arasında güçlü bir ilişki olduğu ve yaşın periodontitis gelişiminde etkili bir faktör olduğu belirtilmiştir. (188)

Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, obezite, metabolik sendrom gibi sistemik hastalıkların periodontitisin şiddetini artırdığı bilinmektedir.(189) Benzer şekilde sigara kullanımı da periodontitis açısından temel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara, immün yanıtı zayıflatarak, bakteriyel plak kompozisyonunu değiştirerek ve proinflamatuar sitokinlerin sentezini artırarak periodontitis görülme riskini arttırmaktadır. Sigara içen bireylerde içmeyenlere göre şiddetli periodontitis görülme riski daha yüksektir. Aynı zamanda sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla diş eti çekilmesi ve sondalamada cep derinliği tespit edilmiştir.(190)

Benzer şekilde sigara, alkol kullanımı ve artmış vücut kitle indeksi gibi değerler psöriazis gelişimi açısından da risk faktörü olarak kabul edilmektedir.(191) Yapılan bir çalışmada sigara içen psöriazisli hastalarda, sigara içmeyenlere oranla şiddetli periodontitis görülme riskinin altı kat fazla olduğu bildirilmiştir.(179)

Tüm bu nedenlerle çalışmamıza katılan bireylerin psöriazis dışında herhangi bir sistemik hastalığı olmamasına ve sigara kullanmıyor olmalarına dikkat edilerek, tükürük ve serumda tespit edilecek olan mediatörlerin miktarlarının bu faktörlerden etkileniyor olma ihtimali elimine edilmeye çalışıldı.

Psöriazisli bireylerin hastalık aktivitesini değerlendirmek amacı ile Psöriazis Alan Şiddet İndeksi (PASİ) ve Vücut Yüzey Alanı Tutulum Yüzdesi (VYA) ölçekleri kullanılmaktadır. (192,193) Bu ölçeklere göre hastalık hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilerek tedavi planı yapılmaktadır.(192) Çalışmamızda PG ve PP grupları arasında ortalama PASİ ve VYA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu durum psöriazisli gruplar arasında hastalık şiddetinin benzer olduğunu göstermektedir. Ayrıca PG ve PP arasında yaş, cinsiyet psöriazis hastalık süresi ve serum CRP seviyeleri açısından da herhangi bir fark tespit edilmemiştir.(Tablo 9)

Oral Hijyen Alışkanlıklarının Tartışılması

Çalışma grupları arasında ağız hijyen uygulamaları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark vardır. Sağlıklı grup en yüksek diş fırçalama ve diş ipi kullanımı oranına sahip iken, periodontitis gruplarında bu oran istatistiksel olarak daha düşüktür.(Tablo 10) Bu veriler dental plağın, gingival inflamasyonu başlatarak

ilerlettiğini ve kötü ağız hijyeninin periodontal hastalık için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar ile uyumludur.(194–196)

Ayrıca Sarac ve arkadaşları psöriazis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre ağız hijyeni alışkanlıklarının daha düşük olduğunu (diş fırçalama ve diş ipi kullanma sıklığı) bildirmiştir. (197) Diğer yandan Jimenez ve arkadaşları ise psöriazis hastaları ile kontrol grupları arasında oral hijyen alışkanlıkları açısından herhangi bir fark saptamamıştır.(4) Bu çalışmada da gingivitis (KG, PG) ve periodontitis (KP, PP) grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında, Jimenez ve arkadaşlarına benzer şekilde psöriazisli bireylerin ağız hijyen alışkanlıklarının sistemik sağlıklı bireylerden farklı olmadığı gözlenmiştir.

Çalışma grupları arasında eksik diş sayısı ortalama değerleri karşılaştırıldığında periodontitis gruplarında özellikle PP grubunda S grubuna oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(p=0,004). Periodontitis gruplarında diş kaybı ortalama değerlerinin yüksek olması periodontitisin diş kaybıyla ilişkili olduğunu gösteren yakın zamanda yayımlanan bir meta-analiz ile de uyumludur. Bu meta-analizde, alveolar kemik kaybı, SCD ve diş mobilitesinin diş kaybıyla güçlü bir ilişki içinde olduğu belirlenmiştir.(198)

Psöriazis ve periodontitis arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok klinik araştırma da psöriazisli hastalarda sağlıklı kontrollere oranla periodontal hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve daha fazla diş kaybı olduğu gösterilmiştir. (2,173,176) Mendes ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir vaka kontrol çalışmasında, 397 psöriazis hastası ve dermatolojik hastalığı bulunmayan 359 birey incelenmiş ve çalışma sonunda psöriazisli hastalarda daha fazla eksik diş sayısı ortalama değeri olduğu tespit edilmiştir.(199) Sharma ve arkadaşlarının yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada da 33 psöriazis hastası ve 35 psöriazis olmayan hasta değerlendirilmiş ve çalışmanın sonucunda psöriazis grubunda yetersiz ağız hijyeninin bir sonucu olarak daha fazla diş kaybı olduğu rapor edilmiştir.(170)

Oral Bulguların Tartışılması

Çalışma grupları arasında oral bulgular değerlendirildiğinde kontrol grubunda sadece bir hastada fissürlü dil tespit edilirken, psöriazis grubunda hastaların %35'inde oral bulgu (%27,5 fissürlü dil ve %7,5 anguler chellitis) tespit edilmiştir. (Tablo 11)

Çalışma sonucumuz ile benzer şekilde Costa ve arkadaşları ve Picciani ve arkadaşları diğer oral mukoza lezyonlarına oranla fissürlü dil ve coğrafik dil gibi oral bulguların psöriazisli bireylerde daha yaygın bulunduğunu rapor etmiştir.(200,201)

Araştırmacılar psöriaziste gözlenebilen bu ve benzeri oral bulguların, ortak paylaşılan bir genetik temelden veya genetik ve patofizyolojik etkileşimlerin bir kombinasyonundan kaynaklanabileceği şeklinde yorumlamaktadır.(201) Ancak coğrafik ve fissürlü dil prevalansının etnik gruplar arasında farklılık göstermesi ve ayrıca psoriazis ile ilişkisini ele alan sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle bu hastalığa özgü bir oral mukoza bulgusu varlığı günümüzde hala tartışma konusudur.(202)

Materyal ve Metodun Tartışılması

Periodontal Parametreler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal durumlarının belirlenmesinde PI, SCD, SK, KAS'dan oluşan klinik periodontal parametreler ve radyografik değerlendirmeler kullanılmıştır. Plak İndeksi (PI), diş yüzeyinde biriken yumuşak dental plağın miktarını ölçerek bireyin ağız hijyeni hakkında bilgi verir. Artan plak birikimi gingivitis ve periodontitis gelişimiyle ilişkilidir.(158) Sondalamada kanama, diş eti dokularındaki inflamasyonu belirlemek ve periodontal hastalıkların varlığını tespit etmek için kullanılır; aynı zamanda hastalık aktivitesini izlemek amacıyla tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda değerlendirilir.(203) Sondalamada cep derinliği (SCD), periodontal sond kullanılarak diş eti kenarı ile sulkus arasındaki mesafenin ölçülmesiyle elde edilir. Bu indeks, periodontal hastalıkların tanısında, tedavi planlamasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır.(203) Klinik Ataşman Seviyesi (KAS) ise diş eti ile kök yüzeyi arasındaki ataşman kaybını değerlendirerek hastalık şiddetini ve ilerleyişini belirler. Bu parametreler rutin olarak kullanılan klasik ölçüm yöntemleri olup çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılması için tercih edilmiştir.(204)

Çalışmamızda tüm ağız klinik ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde PI ve SK değerlerinin periodontitis (KP ve PP) gruplarında S ve gingivitis (KG ve PG) gruplarına oranla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,000). Benzer şekilde SCD ve KAS değerleri periodontitis gruplarında, S ve gingivitis

gruplarına göre beklenildiği gibi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Periodontal hastalıkların erken teşhisi ve tedavisi oldukça önemlidir. Ancak klasik yöntemler, yalnızca geçmişteki yıkımın şiddetini değerlendirebilir. Hastalığın mevcut aktivitesi, bireyin hastalığa yatkınlığı veya tedaviye vereceği yanıt hakkında bilgi sunamaz. Bu nedenle, günümüzde DOS, tükürük ve serum gibi biyolojik sıvılar tanı aracı olarak kullanılmaktadır.(205) Çalışmamızda sistemik olarak sağlıklı ve psöriazisli bireylerin IL-17A, YKL-40 ve TNF-α seviyelerini incelemek için tükürük ve serum gibi biyolojik sıvılardan yararlandık.

Tükürük, non-invaziv, hızlı ve düşük maliyetli olması nedeniyle periodontitisin erken teşhisi ve takibinde önemli bir biyolojik sıvıdır. DOS'un aksine, tükürük özel ekipman gerektirmeden ve spesifik bir bölgeden alınma zorunluluğu olmadan kolayca toplanabilir.(206) Tükürükte bulunan biyobelirteçler, klinik olarak henüz belirlenemeyen erken doku hasarını tespit etmenin yanı sıra hastalığın ilerleme durumunu yansıtabilir ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılabilir. (205,206) Ayrıca, tükürük yalnızca lokal inflamasyonu değil, sistemik hastalıklarla ilişkili biyomarkerları da içerdiği için çok yönlü bir tanı aracı olarak önem taşır. (205)

Çalışmamızda uyarılmamış tam tükürük örneklerinin toplaması tercih edildi. Uyarılmamış tükürük, pasif salya akışıyla toplandığında, büyük ve küçük tükürük bezlerinin dinlenme halindeki doğal bileşimini en iyi şekilde yansıttığı için "altın standart" olarak kabul edilir. Bu yöntemde tükürüğün büyük kısmı submandibular bezlerden gelir. Ancak, uyarılmış tükürükte parotis bezi baskın hale gelir. Bu sayede daha fazla örnek hacmi elde edilir; ancak bu durum bileşimi değiştirerek dinlenme halinden uzaklaştırır. Dolayısıyla, uyarılmış tükürüğün geçerliliği, uyarılmamış tükürüğe kıyasla azalır. Biyomarker çalışmalarında uyarılmamış tükürüğün tercih edilmesinin nedeni, tükürük bezlerinin doğal oranlarda salgı yapmasının daha tutarlı ve güvenilir sonuçlar sunmasıdır. (207) Tüm bu bilgiler dikkate alındığında, çalışmamızda uyarılmamış tam tükürük örneklerinin toplanması tercih edildi.

Serum, kanın pıhtılaşmasından sonra kalan sıvı olup, bağışıklık, inflamasyon ve metabolizma süreçlerinin izlenmesinde kritik rol oynayan proteinler, enzimler ve

biyomediatörler içerir. Bu analizler, bireyin genel sağlık durumunun değerlendirilmesi ve hastalıkların tanı ve takibinde kullanılır.(208) Psöriazis gibi hastalıklarda, serum biyomarkerları vücudun genel inflamatuar tepkisini yansıtırken, periodontitis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların sistemik etkilerini değerlendirmede de önemlidir. Tükürük ve serum biyomarkerlarının birlikte kullanımı, lokal ve sistemik inflamasyonu kapsamlı şekilde izleyerek kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlar.(209,210)

Periodontal inflamasyonun sistemik etkilerinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında; serum analizi aracılığıyla periodontitisle ilişkili pek çok sitokin, akut faz proteini, bakteriyel virülans faktörü ve doku yıkım ürününün sistemik dolaşıma geçerek sistemik immün yanıtı tetikleyebileceği tespit edilmiştir. (152,171,172,181,211) Romero-Ramirez ve arkadaşlarının yayınladıkları bir makalede, sistemik lupus eritematozus hastalarında tükürük ve serumda lgA seviyeleri incelenmiş ve çalışmada, bu biyolojik sıvıların hastalığın tanısı ve aktivitesinin belirlenmesinde önemli olabileceği belirtilmiştir.(212) Bu bilgiler dahilinde çalışmamızda tükürük ile birlikte serum da değerlendirdi.

ELISA (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Yöntem), biyomoleküllerin hassas ve spesifik olarak tespit edilmesinde kullanılan, antijen-antikor etkileşimlerine dayalı bir yöntemdir. Test, protein, hormon ve antikor gibi biyomoleküllerin miktarını belirlemek için geliştirilmiştir ve özellikle alerji, enfeksiyon ve immünolojik hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılır. ELISA, direkt, indirekt, sandwich ve kompetetif olmak üzere birden fazla formatlarda uygulanabilir. Her format, antijen veya antikorun tespit yöntemine göre farklılık gösterir. Test sonuçları, enzimatik reaksiyonun bir substratla etkileşimi sonucunda renk değişimi veya ışık yayılımı olarak elde edilir ve spektrofotometrik olarak ölçülür. Yüksek hassasiyeti, doğruluğu ve maliyet etkinliği sayesinde laboratuvar tanılarında yaygın olarak tercih edilir. Testin temel prensibi, hedef molekülün bir enzimle etkileşime girmesi ve bu etkileşim sonucu oluşan sinyalin ölçülmesidir. ELISA, bu özellikleriyle biyobelirteçlerin tespiti ve hastalıkların erken teşhisinde önemli bir araçtır.(213) Bu nedenle, çalışmamızda tükürük ve serum örneklerinde IL-17A, YKL-40 ve TNF-α biyomarkerlarını tespit etmek amacıyla ELISA yönteminden yararlanıldı.

Biyokimyasal Bulguların Tartışılması

IL-17A'nın Tartışılması

Sistemik Sağlıklı Grupların Tartışılması

Periodontal hastalıkların patogenezinde sitokinler önemli rol oynamaktadır. IL-17A, güçlü bir proenflamatuvar sitokin olup, bakteriyel antijenlere yanıt olarak Th 17 hücreleri tarafından salgılanır. IL-17A, keratinositler, fibroblastlar ve osteoblastlardan proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin üretimini artırarak enflamasyonu ve doku yıkımını tetikler.(171) IL-17A ayrıca RANKL salınımını artırıp OPG seviyesini düşürerek osteoklastogenezi teşvik eder ve böylece kemik yıkımında rol oynar.(214)

Çalışmamızda hem tükürük hem de serumda IL-17A seviyeleri periodontitisli gruplarda (KPve PP) periodontal açıdan sağlıklı gruba (S) oranla daha yüksek saptanmıştır (p=0,019, p=0,000) (Tablo 13). Literatürde periodontal hastalıklarda DOS, diş eti dokusu ve tükürükte IL-17 seviyelerini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır.

Ok Su Kim ve arkadaşlarının çalışmasında, 28 periodontitis hastası ve 28 sağlıklı kontrolde diş eti dokusu ve serum örneklerinde mukoza ile ilişkili invariant T (MAIT) hücre aktivasyonu ile IL-17A ve TNF-α seviyeleri değerlendirildiğinde; periodontitisli hastalarda MAIT hücrelerinden IL-17A ve TNF-α üretiminde artış olduğu ve bu sitokinlerin artmış seviyelerinin periodontitisin ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceği rapor edilmiştir.(215)

Çalışma sonucumuza benzer şekilde Abdullameer ve arkadaşlarının yapmış olduğu vaka-kontrol çalışmasında, tükürük IL-17A, RANKL ve OPG seviyelerinin gingivitis ve periodontitis gruplarında sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca tükürük IL-17A seviyesinin stabil ve stabil olmayan periodontitis vakalarını ayırt etmede etkili bir biyomarker olabileceği de bildirilmiştir.(216)

Benzer şekilde Korkmaz ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada DOS, tükürük ve serum IL-17, IL-36γ, IL-38 ve MMP-9 seviyelerinin periodonititis grubunda gingivitis ve sağlıklıya göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir.(162)

Ancak, Özçaka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 22 periodontitis hastası ve 21 sağlıklı bireyden oluşan gruplarda, periodontitis grubunun tükürük IL-17A seviyesini sağlıklı gruba göre daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca, serum IL-17A seviyesinin sağlıklı ve periodontitis gruplarında benzer olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar IL-17A'nın düşük bulunmasını IL-17A'nın periodontal doku yıkımı olan bölgelerde lokal bir yanıt olarak ortaya çıktığını, ancak bu yanıtın sistemik düzeyde belirgin bir artışa yol açmadığı şeklinde yorumlamıştır.(217)

Guzman ve arkadaşlarının, 105 periodontitis hastası ve 44 sağlıklı kontrol grubunda tükürükteki IL-17, IL-21 ve IL-22 seviyelerinin IFN-γ ile olan oranlarını araştırdığı çalışmada, IL-17A'nın hem periodontitis grubunda hem de sağlıklı grupta düşük olduğunu ve dolayısıyla iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir.(218)

Bizim çalışmamız ve Özakça ve arkadaşları ve Guzman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonuçlarınn farklı olmasının nedenlerinin çalışma dizaynı, hasta sayısı ve vaka tanımlamalarını eski sınıflamaya göre yapılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sistemik olarak sağlıklı gruplarında tükürük IL-17A seviyesi ile PI (r=0,542, p=0,000), SK (r=0,492, p=0,000), SCD (r=0,502, p=0,000) ve KAS (r=0,487, p=0,000) arasında yüksek pozitif korelasyonlar izlenmiştir. Benzer şekilde; İnönü ve ark. Tükürük IL-17A seviyesi ile PI, GI, SCD, KAS ve SK (%) ile; Ding ve ark. PI, GI ve SCD ile ve Korkmaz ve ark'da tüm klinik indeksler ile pozitif korelasyon rapor etmişlerdir. (Tablo 15)

Çalışmamızın sistemik olarak sağlıklı kontrol gruplarında serum IL-17A ile PI (r=0,542, p=0,000) ve SK (r=0,492, p=0,000) arasında da pozitif korelasyonlar izlenmiştir (Tablo 14). Bu sonuçlarımız ile uyumlu olarak Korkmaz ve arkadaşları da hem periodontitisli hastaların serum örneklerinde IL-17A seviyesini kontrollere nazaran daha yüksek tespit etmiş hem de tüm ağız klinik periodontal parametreler ile serum IL-17A arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyonlar tespit etmişlerdir. Çalışma sonuçlarımız IL-17A'nın periodontal hastalık patogenezinde rol oynadığını ve tükürük IL-17A seviyelerinin periodontal hastalık aktivitesini

değerlendirmede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösteren araştırmaları desteklemektedir.

Tüm Grupların Tartışılması

Çalışmamızda en yüksek tükürük ve serum IL-17A seviyesi PP grubunda tespit edilmiş olup tüm kontrol grupları (S, KG ve KP) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar izlenmiştir (Tablo 13). Özellikle benzer periodontal hastalığa sahip periodontitisli bireyler arasında tükürük IL-17A seviyeleri arasındaki bu farkın psöriazisdeki artmış immun cevaptan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Psöriazisde, periodontitis ile benzer şekilde, dendritik hücre aracılı T-hücre aktivasyonu aktif rol oynamaktadır. Bu durum TNF-α, IL-1β, IL-17, IL-22 ve IFN-γ gibi proinflamatuar sitokinlerin üretiminde artışa yol açarak kronik inflamasyonu ve doku yıkımını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda psöriazisli bireylerin serum ve deri lezyonlarında IL-17A mRNA ve protein seviyelerinin sistemik açıdan sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca psöriazis hastalarında serum IL-17A seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon olduğu ve dermatolojik tedavi sonrası serum IL-17A seviyesinde belirgin azalma olduğu da rapor edilmiştir. Bu kanıtlar IL-17A'nın psöriazis patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir.(82)

Güncel literatür taraması sonucunda çalışmamız, psöriazisli hastalar ve sistemik sağlıklı bireylerde tükürük ve serumda IL-17A seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz benzer çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızı psöriazis ile periodontal hastalık arasındaki immunolojik ilişkiyi farklı biyolojik sıvılarda ve farklı ancak benzer özellikler taşıyan sitokinler ile karşılaştırmanın yol gösterici olabileceğini düşündük.

Çalışma bulgularımızı destekleyen en yakın çalışma Jimenez ve arkadaşlarının çalışmasıdır. 2020 yılında yapılan bu kesitsel çalışmada, psöriazis hastaları ve sistemik sağlıklı bireyler, kendi içlerinde periodontitis olan ve periodontitis olmayan olmak üzere iki alt gruba ayrılmış ve DOS'da IL-17A, IL-22, IL-23, S100A8 ve S100A9 seviyeleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda psöriazis ve periodontitisin birlikte bulunduğu grupta sistemik sağlıklı periodontitis

grubuna oranla, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek DOS IL-17A seviyesi rapor edilmiştir.(4)

2021 yılında Valenzuela ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir diğer çalışmada, psöriazisli hastalar (n=42) ve sağlıklı kontrollerde (n=39) DOS'da IL-18, sICAM-1 ve sE-selektin seviyelerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda psöriazisli hastalarda DOS'da istatistiksel olarak daha yüksek IL-18 ve daha düşük sE-selektin konsantrasyonları tespit edilmiştir.(219)

Sezer ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada, psöriazis ve psöriatik artrit hastalarında periodontal inflamasyonun oksidatif stres üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmaya toplam 120 birey katılmış ve katılımcılar şu şekilde altı gruba ayrılmıştır: psöriazis ve periodontitis olanlar (PS-CP), psöriazis olup periodontal olarak sağlıklı olanlar (PS-C), psöriatik artrit ve periodontitis olanlar (PsA-CP), psöriatik artrit olup periodontal olarak sağlıklı olanlar (PsA-C), sistemik sağlıklı olup periodontitis olanlar (CP) ve sistemik ve periodontal olarak sağlıklı olanlar ©. Çalışmada serum örneklerinde total antioksidan durumu (TAS), total oksidan durumu (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) analiz edilmiştir. PS-C, PS-CP, PsA-C ve PsA-CP gruplarının OSI değerleri, C ve CP gruplarının değerlerinin yaklaşık iki katı kadar yüksek bulunmuştur ve PS grupları (PS-C ve PS-CP) ile PsA grupları (PsA-C ve PsA-CP) arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. C grubunun total antioksidan durumu, PS-C ve PsA-CP gruplarına göre %27 daha yüksek bulunmuştur. PsA-C ve PsA-CP gruplarının total oksidan durumu, C grubunun yaklaşık iki katı ve CP grubunun da iki katı kadar yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, periodontitisin oksidatif stres üzerindeki etkisinin sınırlı kaldığı ve psöriazis ile psöriatik artritin periodontitise ek bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.(211)

Belstrom ve arkadaşları da psöriazisli hastaların tükürüğünde inflamasyonla ilişkili proteinler olan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve transferrin seviyelerini periodontitisli hastalar ve periodontal açıdan sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslandığında anlamlı derecede daha düşük NGAL ve transferrin seviyeleri tespit etmiştir.(183)

Marruganti ve arkadaşlarının yakın tarihte gerçekleştirdiği deneysel hayvan modeli araştırmasında otuz iki adet C57/BL6J fare, periodontitis (P+Ps-), kontrol (P-Ps-), psöriazis ve periodontits (P+Ps+) ve sadece psöriazis (P-Ps+) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Çalışmada periodontitis şiddeti alveolar kemik kaybı ve osteoklast sayısı ile psöriazis şiddeti ise epidermal kalınlık, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve sistemik inflamasyon belirteçleri (IL-6, IL-17A, TNF-α) ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda tüm gruplara oranla periodontitis ve psöriazisin birlikte bulunduğu grupta en yüksek alveolar kemik kaybı ve en fazla osteoklast sayısını içeren en şiddetli periodontitis belirtileri ile birlikte dorsal deride en kalın epidermis ve en yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonunu içeren şiddetli psöriazis bulguları rapor edilmiştir. Ayrıca periodontitis ve psöriazisin birlikte bulunduğu grupta (P+Ps+) sadece psöriazis olan ve sadece periodontitis olan gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek serum IL-17A ve IL-6 seviyelerinin olduğu gözlenmiştir. TNF-α seviyeleri de P+Ps+ grubunda en yüksek seviyelerde tespit edilmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Araştırmacılar IL-17A'nın iki hastalık arasında ortak bir enflamatuvar yanıt üzerinden etkileşim göstererek hem periodontal hem de cilt dokularında enflamasyonu artırdığını vurgulamıştır. (220) Her ne kadar hayvanlar üzerinde yapılan araştırma sonuçları insanlarda yapılan klinik çalışma sonuçları ile karşılaştırılamasa bile bu araştırma sonuçları da bizim çalışma bulgularımızı destekler niteliktedir.

Marruganti ve arkadaşlarının çalışmadaki diğer bir önemli bulgu da psöriazis grubunda (P-Ps+), kontrol grubuna (P-Ps-) oranla osteoklast sayısı ve alveolar kemik kaybında artış tespit edilmesidir. Araştırmacılar bu sonucu, psöriazis grubunda artan serum IL-17A, TNF-α ve IL-6 seviyelerinin nötrofiller gibi bağışıklık hücrelerinin toplanmasını artırabileceğini ve bu durumun da matriks metalloproteinaz sentezini teşvik ederek periodontitis gelişimine yol açabileceği şeklinde yorumlamışlardır.(220)

Çalışmamızda en yüksek serum IL-17A seviyesi de PP grubunda tespit edilmiş olup sistemik sağlıklı kontrol grupları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,000) (Tablo 13). Çalışma sonucumuz ile uyumlu olarak de Oliveira ve ark. 53 psöriyazis hastası ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş 35 sağlıklı gönüllüden alınan serum örneklerini ELISA yöntemi ile değerlendirdiklerinde serum

IL-17A, IL-22 ve IL-6 konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu raporlamıştır.(221)

Benzer şekilde Nassar ve arkadaşları 40 kronik plak psöriazisi olan hastayı sağlıklı bireylerle karşılaştırdığında serum IgE ve IL-17 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu tespit etmiştir(222) Sobhan ve arkadaşları, Takahashi ve arkadaşları, Suarez Farinas ve arkadaşları, Zaher ve arkadaşları psöriazis ve onlara yaş ve cinsiyet bakımından eşit olan sağlıklı kontrol gruplarında yaptıkları çalışmalarda; psöriazis hastalarında serum IL-17A düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. (223–226)

Çalışmamızda psöriazisli grupların tükürük IL-17A seviyesi ile PI (r=0,356, p=0,024), SK (r=0,423, p=0,006), SCD (r=0,511, p=0,001) ve KAS (r=0,483, p=0,002) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak periodontal hastalık aktivitesinin de psöriazisteki sistemik inflamatuvar yüke katkıda bulunabileceğini veya tam tersinin de olabileceğini düşünmekteyiz. SK değeri periodontal dokulardaki enflamasyon varlığını gösteren önemli bir klinik bulgudur. Derin periodontal ceplerin de yoğun bakteriyel yükün bulunduğu bölgeleri ve sistemik erişim potansiyeli olan subgingival yüzey alanı miktarını yansıttığı çalışmalar ile gösterilmiştir. Beck ve Offenbacher de periodontal-sistemik hastalık ilişkisinde periodontitise bağlı inflamatuvar yükün değerlendirilmesinde SCD ve SK ölçümlerinin diğer periodontal parametrelerden daha önemli olduğunu belirtmiştir(227)

Çalışmamızda hem tükürükte hem de serumda IL-17A seviyelerinin PP grubunda sistemik sağlıklı gruplara (S, KG ve KP) oranla anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmesi ve ayrıca periodontal parametreler ile aralarında korelasyonların olması psöriazis ve periodontitis arasında çift yönlü bir ilişki olabileceğini immunolojik açıdan desteklemektedir.

YKL-40'ın Tartışılması

Sistemik Sağlıklı Grupların Tartışılması

YKL-40, hem akut hem de kronik inflamasyon sırasında nötrofiller ve makrofajlar tarafından salgılanan, doku yıkımı ve inflamatuvar yanıtı düzenleyen önemli bir akut faz proteinidir. Johansen ve arkadaşlarının in-vivo çalışmasında YKL-40'ın

inflamatuvar dokularda, özellikle makrofajlar tarafından yüksek düzeyde salgılandığı ve bu proteinin inflamasyona tepki olarak artış gösterdiğini ortaya koymuştur.(228)

Çalışmamızda hem tükürük hem de serumda YKL-40 seviyeleri periodontitisli gruplarda (KP ve PP) periodontal olarak sağlıklı gruba (S) oranla daha yüksek saptanmıştır. Literatürde DOS, tükürük ve serum gibi farklı biyolojik sıvılarda YKL-40 düzeyleri değerlendirilmiştir.(84,229) (Tablo 13)

Çalışma bulgularımıza benzer şekilde Keleş ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada; sağlıklı, gingivitis ve periodontitis gruplarında DOS ve serumda YKL-40 konsantrasyonlarını karşılaştırdıklarında periodontitis grubunda diğer gruplara oranla anlamlı derecede daha yüksek seviyeler tespit etmiştir. (10) Keleş ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında, 26 periodontitis hastası ve 26 sağlıklı kontrol grubunda periodontal tedavi öncesi ve sonrası 1. Ve 3. Aylarda DOS ve tükürükte YKL-40 ve IL-6 konsantrasyonlarını değerlendirmiştir. Tedavi öncesinde, periodontitis hastalarında hem tükürük hem de DOS'taki YKL-40 ve IL-6 seviyeleri, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası 1. Ve 3. Aylarda ise YKL-40 ve IL-6 seviyelerinde belirgin azalmalar olduğu rapor edilmiştir.(88)

Çalışmamıza bulgularımıza benzer şekilde Chavan ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, sağlıklı, gingivitis ve periodontitisli bireylerde serum YKL-40 düzeylerini değerlendirdiklerinde; periodontitis grubunda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek serum YKL-40 seviyesi tespit etmişlerdir. Ayrıca, serum YKL-40 ile tüm klinik indeksler (PI, GI, SCD ve KAS) arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.(1)

Çalışmamızın sistemik sağlıklı gruplarında tükürük YKL-40 seviyesi ile tüm klinik periodontal parametreler arasında yüksek pozitif korelasyonlar izlenmiştir (Tablo 14) Bu sonuçlarımız ile benzer şekilde, Keleş ve arkadaşları DOS ve serum YKL-40 seviyeleri ile tüm klinik indeksler arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Aynı araştırma grubunun diğer bir çalışmasında da DOS ve tükürükteki YKL-40 seviyeleri ile tüm klinik indeksler arasında pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sistemik sağlıklı gruplarında serum YKL-40 ile PI ($r=0,354$, $p=0,006$) ve SK ($r=0,337$, $p=0,008$) arasında da pozitif korelasyonlar izlenmiştir. Bu

bulgularımız Keleş ve arkadaşlarının ve Chavan ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur.

Yapılan çalışmalar, YKL-40'ın DOS, tükürük ve serumda periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve hastalık şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar ile uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da hem tükürük hem de serumda YKL-40 seviyelerinin periodontitisli gruplarda sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olması, bu proteinin periodontitis patogenezinde enflamatuvar cevapta rol oynadığını doğrulamaktadır. Çalışmamızda YKL-40 ile tüm klinik periodontal indeksler arasındaki pozitif korelasyonların olması da bu proteinin periodontal hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini desteklemekte ve YKL-40'ın hem lokal hem de sistemik düzeyde potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Tüm Grupların YKL-40 Seviyelerinin Tartışılması

YKL-40, enflamatuvar süreçte Th2 ve Th17 hücre aracılı bağışıklık cevabını arttırır ve ayrıca hücre ölümü ve apoptozu baskılar. Bu özellikleri, YKL-40'ın psöriazis patogenezindeki potansiyel rolüne olan ilgiyi de artırmıştır.(230) Yapılan çalışmalarda, psöriazisli hastaların serum YKL-40 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. Salomon ve arkadaşları YKL-40'ın, psöriazis ve psöriatik artrit hastalarında önemli bir inflamatuvar biyomarker olarak işlev gördüğünü vurgulamıştır.(231)

Çalışmamızda en yüksek tükürük YKL-40 seviyesi PP grubunda tespit edilmiş olup S ($p=0,000$) ve KG ($p=0,015$) ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. KP ve PP arasında tükürük YKL-40 seviyesinde anlamlı bir farklılık izlenmedi. Serum YKL-40 seviyesi en yüksek PP grubunda tespit edilmiş olup S ($p=0,000$), KG ($p=0,004$) ve KP ($p=0,000$) ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

Güncel literatür taramasına göre, çalışmamız psöriazisli hastalar ve sistemik olarak sağlıklı bireylerde tükürük ve serum YKL-40 seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışma sonuçlarımızı doğrudan karşılaştırabileceğimiz benzer çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, farklı sistemik hastalıklarla periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen ve YKL-40

gibi biyomarkerların farklı biyolojik sıvılarda değerlendirildiği çalışmaların yol gösterici olabileceğini düşündük.(232)

Yılmaz ve arkadaşlarının parkinsonda gelişen nöroinflamasyonun periodontal hastalık patogeneziyle olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, hem parkinson hem periodontitis (PA+P) (n=20), yalnızca periodontitis (P) (n=20) ve sistemik ve periodontal olarak sağlıklı (n=20) bireylerden oluşan üç grupta tükürük, serum ve DOS YKL-40, S100B, fractalkine ve NfL seviyelerini araştırmıştır. Çalışma sonucunda, tükürük, serum ve DOS'ta YKL-40 seviyelerinin Parkinson ile birlikte periodontitis grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu sonuçlarını Parkinson hastalığında nöroinflamasyonun, periodontitisteki inflamatuvar yükü artırabileceği şeklinde yorumlamışlardır. (233)

Sini Damodar ve arkadaşları, sağlıklı kontrol, sadece diyabet, sadece periodontitis ve diyabet ile birlikte periodontitis olan dört grupta faz I periodontal tedavinin DOS YKL-40 seviyeleri üzerine olan etkisini incelemiştir. Çalışmada, tedavi öncesinde diyabet ve periodontitisin birlikte olduğu grupta sadece periodontitis grubuna oranla daha yüksek DOS YKL-40 seviyeleri tespit edilmiştir. Tedaviden altı hafta sonra ise her iki periodontitis grubunda da YKL-40 seviyelerinde belirgin bir azalma kaydedilmiştir. Araştırmacılar diyabet ve periodontitisin birlikte olduğu grupta DOS'da tespit edilen yüksek YKL-40 seviyelerini her iki hastalığın karşılıklı olarak inflamasyonu tetiklemesiyle açıklamıştır.(234)

Diğer yandan Kido ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı bireyler, diyabetli hastalar, periodontitisli hastalar ve hem periodontitis hem de diyabetli hastalarda DOS YKL-40 seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularına göre, tüm periodontitisli grupların DOS YKL-40 seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak, periodontitisli gruplar arasında YKL-40 seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Araştırmacılar sonuçlarını, YKL-40'ın esas olarak periodontitisin varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğunu ve diyabetin YKL-40 seviyeleri üzerinde ek bir artışa yol açmadığı şeklinde yorumlamıştır(235)

Çalışma bulgularımız ile uyumlu olarak Kumar ve arkadaşlarının yapmış oldukları randomize kontrollü klinik bir çalışmada sağlıklı, sadece diabet, sadece periodontitis ve hem diabet hem de periodontitis olan hastalarda serum ve DOS'da YKL-40

seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmada, DOS ve serum YKL-40 seviyeleri, en yüksek diabet ve periodontitis olan grupta olmak üzere tüm periodontitis gruplarında diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir.(229)

Çalışmamızda tükürük YKL-40 seviyelerinin periodontal hastalık ile paralel olarak arttığı, ancak her ne kadar PP grubunda KP grubuna oranla sayısal olarak daha yüksek olsa da bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Bu sonucumuzun çalışmamızdaki psöriazisli hastaların dermatolojik tedavi amacı ile kullandıkları DMARD grubu ilaçlardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sistemik anti-inflamatuar ilaçların periodontal inflamasyon üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve periodontal hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabildiği çalışmalar ile gösterilmiştir. Sistemik anti-inflamatuar grubu ilaçlar ile ilgili en çok çalışmanın yapıldığı hastalık grubu periodontitise benzer immun cevabın izlendiği kronik enflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrittir (RA). (236,237)

Çetinkaya ve arkadaşlarının metoteroksat-sulfasalazin kombinasyonu tedavisi gören RA hastalarını, periodontitis (P) ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırdıklarında; DOS IL-1β, IL-4, IL-10 ve TNF-α seviyelerinin RA ve P gruplarında sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğunu tespit etmişler ancak bu iki periodontitist grubu arasında (RA ve P) benzer sitokin seviyeleri olduğunu rapor etmişlerdir.(236)

Miranda ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da metotreksat tedavisi gören jüvenil idiopatik artrit hastaları 2 sene boyunca takip edildiğinde DOS'da IL-1β miktarında belirgin azalma olduğu saptanmıştır.(237) Bu araştırmaların sonuçlarına dayanarak biz de çalışmamızdaki psöriazisli hastaların kullandıkları ilaçların tükürük YKL-40 seviyeleri üzerinde bir etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda en yüksek serum YKL-40 seviyesi PP grubunda tespit edilmiş olup sistemik sağlıklı gruplar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Yi Kong ve arkadaşlarının yapmış olduğu yakın zamanlı bir meta analizde psöriazis hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla serum YKL-40 seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Raporda ayrıca YKL-40'ın psöriazis için potansiyel bir biyomarker olabileceği de vurgulanmıştır.(151) Shrook ve arkadaşları, psöriazis hastalarında fototerapi tedavisi sonrasında serum YKL-40 ve IL-17 seviyeleri ile PASİ değerinde belirgin azalma olduğunu rapor etmiştir. Araştırmacılar bu

sonuçlarına dayanarak YKL-40'ın IL-17 ile inflamatuar süreçte önemli bir rol oynadığını bildirmiştir.(238) Alpsoy ve arkadaşları psöriazis hastalarında serum YKL-40 seviyelerinin arttığını ve bunun karotid intima media kalınlığı ile korelasyon gösterdiğini bildirmiştir.(239) Jensen ve arkadaşları ise psöriazis ile birlikte psöriatik artriti olan hastalarda serum YKL-40 seviyelerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir.(240) Benzer şekilde Ataseven ve arkadaşları ve İmai ve arkadaşları çalışmalarında psöriazis hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek serum YKL-40 seviyeleri tespit edilmiştir. (241,242) Baran ve arkadaşları da psöriazis tedavisi sonrasında YKL-40 seviyelerinde azalma eğilimi olduğunu, ancak bu azalmanın hastalığın şiddetine bağlı olarak farklılık gösterdiğini belirtmiştir.(243) Çalışmamızda periodontitisli gruplara ait sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde; PP grubunda YKL-40 seviyelerinin tükürükte sayısal olarak ve serumda istatistiksel olarak KP grubundan daha yüksek olması ve ayrıca tükürük YKL ile SK (r=0,336, p=0,034), serum YKL-40 ile SCD (r=0,392, p=0,012) ve KAS (r=0,379, p=0,016) arasında pozitif korelasyonların da olması psöriazis ve periodontitis arasında çift yönlü bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgularımız her iki hastalıkta gelişen immuno-enflamatuvar cevapta benzer immunolojik mekanizmaların etkili olabileceğini de desteklemektedir. Ancak araştırmamızın kesitsel bir çalışma olması ve psöriazisli hastaların ilaç kullanıyor olması tam bir sonuca varmamızı mümkün kılmamaktadır.

TNF-α'nın Tartışılması

Sistemik Sağlıklı Grupların Tartışılması

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), periodonsiyumdaki monosit ve makrofajlar tarafından salınan proinflamatuar bir sitokindir. TNF-α, fibroblastlardan kollejenaz salınımına neden olarak periodontal dokuların yıkımında rol oynar.(82) TNF-α'nın periodontal hastalıklarda osteoklast aktivasyonunu artırarak kemik yıkımına yol açtığı çalışmalar ile gösterilmiştir. (244)

Çalışmamızda en yüksek tükürük TNF-α seviyeleri periodontitis (KP, PP) gruplarında izlenmiş olup, bu seviyeler S grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuç periodontal doku yıkımının değerlendirilmesinde, bir alternatif olarak tam tükürük örneklerinde TNF-α seviyelerinin de kullanılabileceğini

göstermektedir. Ayrıca klinik sağlık durumunda dahi periodontal dokularda mikroorganizma ve ürünlerine karşı sürekli düşük derede bir enflamasyonun var olduğu bilindiğinden(245) periodontal açıdan sağlıklı grupta düşük seviyede de olsa tükürük TNF-α seviyelerinin tespit edilmiş olması, dişeti sulkusundan tükürüğe doğru az miktarda da olsa bir sitokin göçünün olduğunu göstermektedir.

Kibune ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, tükürük TNF-α seviyelerini sağlıklı periodontal dokulardaki TNF-α çözünür reseptörleri olan sTNF-R1 ve sTNF-R2 seviyeleri ile karşılaştırdığında; tükürük TNF-α seviyelerinin sağlıklı periodontal dokularda düşük olduğunu ve tükürük TNF-α ile sTNF-R1 arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmiştir. Araştırmacılar ayrıca TNF-α'nın periodontal doku yıkımıyla ilişkili olduğunu da rapor etmiştir.(246)

Zhu ve arkadaşları 96 periodontitis hastası ile 50 periodontal sağlıklı kontrolde faz 1 tedavi öncesi ve sonrası DOS TNF-α ve IL-8 seviyelerini karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda periodontitis grubunun tedavi öncesi ve sonrası DOS TNF-α ve IL-8 seviyelerinin, sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. (247)

Gümüş ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer vaka-kontrol çalışmasında, periodontitisli bireylerin tükürük ve serum TNF-α ile IL-6 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. IL-10 seviyeleri ise periodontitis grubunda sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca, tükürük TNF-α ile KAS; serum TNF-α ile PI, SK, SCD ve KAS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.(248)

Diğer yandan Kadhiresan ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında, 20 periodontal olarak sağlıklı birey ile 24 periodontitisli bireyin tükürük ve serum TNF-α seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda periodontitisli bireylerde tükürük ve serum TNF-α seviyelerinde hafif bir artış olduğunu izlenmiş; ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.(249)

Aynı şekilde Ng ve arkadaşlarının kesitsel bir çalışmasında periodontitisli grupların tükürük TNF-α seviyeleri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmemiştir.(250)

Gomes ve arkadaşlarının yayınladığı yakın tarihli bir meta-analiz raporunda ise TNF-α'nın tükürükteki varlığının, periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla genellikle daha yüksek olduğu, periodontal hastalıklardaki doku yıkım süreciyle ilişkili olduğu ve periodontal hastalık aktivitesini değerlendirmede etkili bir mediyatör olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır.(251)

Çalışmamızda sistemik sağlıklı grupların tükürük TNF-α seviyesi ile SK (r=0,411, p=0,001) arasında yüksek pozitif korelasyon izlenmiştir. Bu bulgu, TNF-α'nın periodontal hastalıkların patogenezinde oynadığı rolü bir kez daha ortaya koyarken Zhu ve arkadaşları ve Gümüş ve arkadaşlarının çalışmalarındaki korelasyon sonuçları ile uyumludur.(247,248)

Çalışmamızda, sistemik olarak sağlıklı gruplar arasında serum TNF-a değerleri açısından herhangi bir fark izlenmemiştir. Bu sonucumuzun kullandığımız istatistiksel yöntemden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışma dizaynımızda beş grup birbiri ile karşılaştırıldığından ve verilerimiz homojen dağılmadığından benzer çalışmalarda da tercih edilen non-parametrik test olan Kruskal Wallis testi ve Dunn testi ile değerlendirilmiştir.(232)

Her ne kadar serum seviyeleri açısından bir fark olmasa da çalışmamızın sistemik olarak sağlıklı gruplarında serum TNF-α ile PI (r=0,382, p=0,003), SK (r=0,404, p=0,001), SCD (r=0,351, p=0,006), KAS (r=0,370, p=0,004), arasında pozitif korelasyonlar izlenmiştir. Özellikle SK ve SCD ile pozitif ilişkilerin olması, periodontal inflamasyonun sistemik enflamasyona bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda da TNF-α seviyesinin periodontitisin patogenezine belirgin bir şekilde katkıda bulunduğunu ve periodontitis hastalarında daha yüksek serum TNF-α seviyelerinin tespit edildiğini gösterilmiştir.(252,253)

Tüm Gruplarda TNF-α'ın Tartışılması

Psöriazis patogenezi değerlendirildiğinde TNF-α'nın keratinositler ve dendritik hücreleri uyararak lökositlerin lezyonlu deri bölgesine göç etmesini sağlayan kemokinlerin ve T hücrelerinden IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini artırarak doku yıkımında aktif rol oynadığı bilinmektedir.(254,255) Yapılan çalışmalarda psöriazisli hastaların lezyonlu deri bölgelerinde TNF-α protein

seviyelerinde artış olduğu ve psöriazis tedavisinde kullanılan anti-TNF-α ajanların, inflamatuvar yanıtı baskılayarak hem psöriazisin klinik semptomlarını hafiflettiği hem de serum TNF-α seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir.(254)

Çalışmamızda periodontitisli grupların tükürük TNF-α seviyeleri S gruptan anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen PP ile KP arasında tükürük TNF-α seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durumun da psöriazisli hastaların sistemik olarak kullandıkları ilaçlar ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Sentetik bir folik asit analoğu olan metotreksat (MTX), psöriazisli hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. MTX aminoasit sentezini inhibe ederek DNA sentezini azaltır, mitozu ve hızlı çoğalan hücrelerin proliferasyonunu önler. Metotreksatın T ve B hücrelerinden IL-1 ve TNF-a gibi sitokinlerin üretimini inhibe ederek immünomodülatuvar etki de gösterir.(256)

King-Jean Wu ve arkadaşlarının psöriazis şiddeti ile periodontal yıkım arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri bir çalışmada NSAİİ, DMARD, anti TNF-a veya topikal steroid kullanan psöriazisli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük gingival indeks, periodontal cep derinliği ve tükürük IL-1β ve TNF-α seviyeleri rapor edilmiştir. Araştırıcılar bu sonuçlarına dayanarak psöriazis tedavisinde kullanılan ilaçların periodontitis açısından önemli olan biyokimyasal parametreleri ciddi şekilde etkileme potansiyelleri olduğunu bildirmişlerdir.(257)

Ehsan B. Gamel ve arkadaşlarının romatoid artrit ve periodontitis arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yaptıkları bir kesitsel çalışmada da farklı ilaç grupları ile tedavi altında olan RA hastaları ile sistemik sağlıklı periodontitis grubu karşılaştırıldığında benzer tükürük TNF-α seviyeleri rapor edilmiştir.(258)

Ayrıca Marruganti ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel hayvan modeli çalışmasında da periodontitis ve psöriazisin birlikte bulunduğu grupta şiddetli periodontitis ve psöriazis bulguları olmasına rağmen P+Ps – grubu ile benzer serum TNF-α seviyeleri rapor edilmiştir.(220)

Çalışmamızdaki psöriazis (PG, PP) gruplarının serum TNF-α seviyeleri sistemik olarak sağlıklı gruplar (S, KG, KP) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızla uyumlu olarak Ceyhan ve Yıldırım'ın yaptığı bir çalışmada, 40 psöriazis hastası ve 37 sistemik sağlıklı bireyin serum TNF-α ve neopterin seviyeleri karşılaştırıldığında psöriazis hastalarının serum TNF-α ve neopterin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak PASI ile serum TNF-α arasında korelasyon saptanmamıştır.(259)

Benzer şekilde Korkmaz ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış oldukları bir diğer çalışmada, 41 psöriazis hastası ve eşit sayıda sağlıklı kontrol grubunun serum büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15) ve TNF-α seviyeleri değerlendirildiğinde serum GDF-15 ve TNF-α seviyelerinin psöriazis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.(260)

Bulgularımız, literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak, periodontitis ve psöriazis varlığında TNF-α seviyelerinin arttığını göstermektedir.

Çalışmamızda benzer periodontal hastalardaki sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde (KP, PP) PP grubunda TNF seviyesinin tükürükte sayısal olarak ve serumda istatistiksel olarak KP grubundan daha yüksek olması ve ayrıca tükürük TNF ile SK arasında korelasyonların da olması psöriazis ve periodontitisin birlikte inflamasyonu tetikleyebileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, periodontitis ve psöriazis gibi kronik enflamatuvar hastalıkların tam olarak anlaşılmamış karmaşık patogenezleri nedeniyle, bireysel farklılıkların en aza indirildiği, daha fazla alt grubu içeren ve bu grupların karşılaştırıldığı, histolojik, mikrobiyolojik ve genetik değerlendirmeleri kapsayan daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın limitasyonları;

- ♣ Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması sonuçların zaman içindeki değişikliklerini değerlendirme imkanını kısıtlamaktadır.
- ♣ Psöriazis gruplarındaki bireylerin ilaç kullanımının incelenen sitokin seviyelerinin üzerinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.
- ♣ S ve KP grupları arasındaki yaş dağılımının homojen olmaması gruplar arasındaki karşılaştırmada standart değerlendirme yapmayı zorlaştırmaktadır.

- ♣ Çalışmamızda sadece tükürük ve serum sıvılarından yararlanmış olmamız; DOS gibi daha lokal biyolojik sıvılarda sitokin seviyelerini araştırmamış olmamız limitasyonlarımız arasında yer almaktadır.

Çalışmamızın güçlü yönleri

- ♣ Çalışma gruplarımızın sayısının homojen olarak dağılması sonuçların istatistiksel olarak daha güvenilir olmasını sağlamaktadır.
- ♣ Çalışmadaki bireylerin cinsiyet, beden kitle indeksi açısından homojen dağılması gruplar arasında daha iyi karşılaştırma yapma olanağı sağlamaktadır.
- ♣ Hem sistemik hem de periodontal olarak sağlıklı bireylerin çalışmaya dahil edilmesi sonuçlarımızı farklı periodontal hastalıklar arasında daha kapsamlı değerlendirmemizi sağlamıştır.
- ♣ Ayrıca çalışmamıza sigara ve farklı sistemik hastalık gibi karıştırıcı faktörleri dahil etmemiş olmamız çalışmamızın tutarlılığını artıran diğer bir güçlü faktördür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma gruplarımız sistemik sağlıklı ve psöriazisli bireylerde tükürük ve serumda TNF-α, IL-17A ve YKL-40 düzeyleri karşılaştırmalı olarak belirlendi ve bu sitokinlerin klinik parametrelerle olan korelasyonları değerlendirildi. Buna göre;

- ♣ Tükürük TNF-α seviyesi en düşük S grubunda en yüksek PP grubunda izlendi. PP ve KP grupları S grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. KP ve PP grupları arasında anlamlı bulunmadı. Sistemik sağlıklı gruplar ve psöriazis grupların tükürük TNF-α seviyesi ile SK arasında pozitif korelasyon bulundu.
- ♣ Serum TNF-α seviyesi en düşük S grubunda tespit edildi. S, KG, KP gruplarına göre PG,PP gruplarının serum TNF-α seviyesi anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Sistemik sağlıklı grupların serum TNF-α seviyesi ile PI, SK, SCD, KAS arasında pozitif korelasyon bulundu.
- ♣ Tükürük IL-17A seviyesi en düşük S grubunda en yüksek PP grubunda tespit edildi. KP ve PP grupları S grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca PP grubu KG, PG, KP gruplarına göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Tüm grupların tükürük IL-17A seviyesi ile PI, SK, SCD, KAS arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
- ♣ Serum IL-17A seviyesi en düşük S grubunda en yüksek PP grubunda tespit edildi. KP, PG ve PP gruplarının serum IL-17A seviyesi S grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. PP grubu ayrıca KG ve KP gruplarına göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Sistemik sağlıklı grupların serum IL-17A seviyesi ile PI, SK arasında ve psöriazis grupların serum IL-17A seviyesi ile SK arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
- ♣ Tükürük YKL-40 seviyesi en düşük S grubunda en yüksek PP grubunda tespit edildi. KP, PG, PP grupları S grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. KP ve PP grubu arasında anlamlı fark görülmedi. Sistemik sağlıklı grupların tükürük YKL-40 seviyesi ile PI, SK, SCD, KAS arasında ve psöriazis grupların tükürük YKL-40 seviyesi ile SK arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
- ♣ Serum YKL-40 en düşük S grubunda en yüksek PP grubunda tespit edildi. KP, PG, PP grupları S grubuna göre anlamlı derecede yüksek

tespit edildi. Ayrıca PP grubu KG, KP gruplarına göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Sistemik sağlıklı grupların serum YKL-40 seviyesi ile PI, SK arasında ve psöriazis grupların serum YKL-40 seviyesi ile SCD, KAS arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Çalışmamızın sonuçları sistemik olarak sağlıklı ve psöriazisli bireylerdeki tükürük ve serum TNF-α, IL-17A ve YKL-40 seviyelerindeki değişikliklerin, psöriazis ve periodontitis arasında immünolojik bir bağlantı olabileceğini göstermektedir. TNF-α, IL-17A ve YKL-40'ın, periodontitis ve psöriazis gibi inflamatuvar hastalıkların prognozunu nasıl etkilediğini daha iyi anlamak için geniş çaplı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda, psöriazis ve periodontitisin ortak patogeneze sahip inflamatuar hastalıklar olduğu ve birbirleri için potansiyel risk faktörleri olarak kabul edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, dermatoloji, diş hekimliği ve romatoloji gibi uzmanlık alanlarının iş birliği yapması, inflamasyonun etkin kontrolü açısından kritik öneme sahiptir.

Ayrıca, psöriazis tanısı alan hastaların periodontal hastalık riski hakkında bilgilendirilmesi ve düzenli olarak periodontal değerlendirmelerinin yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda periodontal tedavinin önemi vurgulanmalı ve düzenli tedavi takibine özen gösterilmelidir. Bu yaklaşım, psöriazis ve periodontitisin inflamatuvar yükünü azaltmada ve hastaların yaşam kalitesini artırmada etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Chavan V, Sabavath S, Babu C, Boyapati L. Estimation of YKL-40 Acute-Phase Protein in Serum of Patients with Periodontal Disease and Healthy Individuals: A Clinical-Biochemical Study. Contemp Clin Dent 2019 Apr 1;10(2):249–55.

2. Zhang X, Gu H, Xie S, Su Y. Periodontitis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2022 Jan 1;28(1):33–43.

3. Kong Y, Zhang S, Su X, Peng D, Su Y. Serum levels of YKL-40 are increased in patients with psoriasis: a meta-analysis. Postgrad Med. 2019 Aug 18;131(6):405–12.

4. Jiménez C, Carvajal D, Hernández M, Valenzuela F, Astorga J, Fernández A. Levels of the interleukins 17A, 22, and 23 and the S100 protein family in the gingival crevicular fluid of psoriatic patients with or without periodontitis. An Bras Dermatol. 2021 Mar 1;96(2):163–70.

5. Wang RPH, Huang J, Chan KWY, Leung WK, Goto T, Ho YS, et al. IL-1β and TNF-α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2023 Dec 1;20(1).

6. Romero-Castro NS, Vázquez-Villamar M, Muñoz-Valle JF, Reyes-Fernández S, Serna-Radilla VO, García-Arellano S, et al. Relationship between TNF-α, MMP-8, and MMP-9 levels in gingival crevicular fluid and the subgingival microbiota in periodontal disease. Odontology. 2020 Jan 1;108(1):25–33.

7. BONIFATI C, CARDUCCI M, FEI PC, TRENTO E, SACERDOTI G, FAZIO M, et al. Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients--relationships with disease severity. Clin Exp Dermatol. 1994;19(5):383–7.

8. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Gerou S, Kyrgidis A, Vakirlis E, et al. IL-17A, IL-22, and IL-23 as Markers of Psoriasis Activity: A Cross-sectional, Hospital-based Study. J Cutan Med Surg. 2015 Nov 1;19(6):555–60.

9. Nakib S, Han J, Li T, Joshipura K, Qureshi AA. Periodontal disease and risk of psoriasis among nurses in the United States. Acta Odontol Scand. 2013 Nov;71(6):1423–9.

10. Keles ZP, Keles GC, Avci B, Cetinkaya BO, Emingil G. Analysis of YKL-40 acute-phase protein and interleukin-6 levels in periodontal disease. J Periodontol. 2014 Sep;85(9):1240–6.

11. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. Arch Oral Biol. 2018 Mar 1;87:115–24.

12. Miller CS, King CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas M V. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. J Am Dent Assoc. 2006;137(3):322–9.

13. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. J Clin Periodontol 2000;27(7):453–65.

14. Yu B, Wang CY, Bo Yu C. Osteoporosis and periodontal diseases-An update on their association and mechanistic links. Periodontology 2000;89:99–113.

15. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. Mol Oral Microbiol 2012 Dec;27(6):409–19.

16. Mark Bartold P, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. Periodontol 2000. 2013 Jun;62(1):203–17.

17. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, S. Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018 Jun 1;45:S1–8.

18. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. J Periodontol. 2018 Jun 1;89:S9–16.

19. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. 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. J Periodontol. 2018 Jun 1; 89 Suppl 1:S74–84.

20. LOE H, THEILADE E, JENSEN SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. J Periodontol. 1965;36:177–87.

21. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? J Clin Periodontol. 1986;13(6):590–6.

22. Fiorellini JP; KDM; ISO. Clinical features of gingivitis. In: Carranza's Clinical Periodontology. 10th ed. Saunders; 2006.

23. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018 Jun 1;89 Suppl 1:S173–82.

24. Kinane DF. Susceptibility and risk factors in periodontal disease. Ann R Australas Coll Dent Surg. 2000 Oct 1;15:51–6.

25. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018 Jun 1;89:S159–72.

26. Dentino A, Lee S, Mailhot J, Hefti AF. Principles of periodontology. Periodontol 2000. 2013 Jan;61(1):16–53.

27. Niemiec BA. Periodontal Disease. Top Companion Anim Med. 2008 May 1;23(2):72–80.

28. Larsson L, Castilho RM, Giannobile W V. Epigenetics and its role in periodontal diseases: a state-of-the-art review. J Periodontol. 2015 Apr;86(4):556–68.

29. Zhang S, Yu N, Arce RM. Periodontal inflammation: Integrating genes and dysbiosis. Periodontol 2000. 2020 Feb 1;82(1):129–42.

30. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998; 25(2):134–44.

31. Mihai M, Holban A, Giurcaneanu C, Popa L, Oanea R, Lazar V, et al. Microbial biofilms: impact on the pathogenesis of periodontitis, cystic fibrosis, chronic wounds and medical device-related infections. Curr Top Med Chem. 2015 Apr 18; 15(16):1552–76.

32. Yao ES, Lamont RJ, Leu SP, Weinberg A. Interbacterial binding among strains of pathogenic and commensal oral bacterial species. Oral Microbiol Immunol . 1996;11(1):35–41.

33. Kolenbrander PE, Andersen RN, Moore LVH. Coaggregation of Fusobacterium nucleatum, Selenomonas flueggei, Selenomonas infelix, Selenomonas noxia, and Selenomonas sputigena with strains from 11 genera of oral bacteria. Infect Immun. 1989;57(10):3194–203.

34. Andersen RN, Ganeshkumar N, Kolenbrander PE. Helicobacter pylori adheres selectively to Fusobacterium spp. Oral Microbiol Immunol. 1998;13(1):51–4.

35. Hajishengallis G, Liang S, Payne MA, Hashim A, Jotwani R, Eskan MA, et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. Cell Host Microbe. 2011 Nov 17; 10(5):497–506.

36. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. Nat Rev Microbiol. 2012 Oct;10(10):717–25.

37. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later | Enhanced Reader.

38. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000. 2001 Feb 1;25(1):8–20.

39. Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. J Periodontal Res. 1975;10(2):51–64.

40. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. Periodontol 2000. 2003;31:55–76.

41. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza's clinical periodontology.913.

42. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. Periodontol 2000. 2018;76(1):51–67.

43. Listgarten MA, Helldén L. Relative distribution of bacteria at clinically healthy and periodontally diseased sites in humans. J Clin Periodontol. 1978;5(2):115–32.

44. Hanioka T, Shizukuishi S, Tsunemitsu A. Changes in hemoglobin concentration and oxygen saturation in human gingiva with decreasing inflammation. J Periodontol. 1991 Jun;62(6):366–9.

45. Kinane DF, Mooney J, MacFarlane TW, McDonald M. Local and systemic antibody response to putative periodontopathogens in patients with chronic periodontitis: correlation with clinical indices. Oral Microbiol Immunol. 1993;8(2):65–8.

46. Leknes KN. The influence of anatomic and iatrogenic root surface characteristics on bacterial colonization and periodontal destruction: a review. J Periodontol. 1997 Jun;68(6):507–16.

47. AM M da S, DA O, HN N, FS N, HM L. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. J Clin Periodontol. 1996;23(8):789–94.

48. Novak M.J. NKF. Chronic Periodontitis. In: M.G. Newman HHTPRKFAC, editor. Carranza's Clinical Periodontology. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. ; 2006. p. 494–9.

49. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000. 1997;14:9–11.

50. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2).

51. O'Neill LAJ, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013 Jun;13(6):453–60.

52. Feng Y, Chen Z, Tu SQ, Wei JM, Hou YL, Kuang ZL, et al. Role of Interleukin-17A in the Pathomechanisms of Periodontitis and Related Systemic Chronic Inflammatory Diseases. Front Immunol. 2022 Mar 17;13.

53. Tawfig N, Tawfig N. Proinflammatory Cytokines and Periodontal Disease. Journal of Dental Problems and Solutions. 2016 May 4;3(1):012–7.

54. BAYKAL Y, KARAAYVAZ M, KUTLU M. İnterlökinler. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 1998;18(2):77–84.

55. GÜNER İ, ÖZMEN D, BAYINDIR O. Sitokinler. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 1997;17(2):65–74.

56. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. Microbiol Mol Biol Rev. 2012 Mar; 76(1):16–32.

57. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. Chest. 2000;118(2):503–8.

58. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis.

59. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. Expert Rev Mol Med. 2013;15.

60. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Furukawa S, Miyatake N, Arakawa M. The IL18 Promoter Polymorphism, rs1946518, Is Associated with the Risk of Periodontitis in Japanese Women: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. Tohoku J Exp Med. 2017 Nov 1;243(3):159–64.

61. Li ZG, Li JJ, Sun CA, Jin Y, Wu WW. Interleukin-18 promoter polymorphisms and plasma levels are associated with increased risk of periodontitis: a meta-analysis. Inflamm Res. 2014 Jan;63(1):45–52.

62. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF-α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. J Clin Periodontol. 2014;41(8):748–59.

63. Grell M, Wajant H, Zimmermann G, Scheurich P. The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jan 20;95(2):570–5.

64. Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. International Journal of Molecular Sciences 2016, Vol 17, Page 733. 2016 May 14;17(5):733.

65. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontal Res. 1991;26(3 Pt 2):230–42.

66. Genco RJ. Host Responses in Periodontal Diseases: Current Concepts. J Periodontol. 1992 Apr;63 Suppl 4S(4 Suppl):338–55.

67. Vahabi S, Sattari M, Taheraslani • Marjan, Alireza •, Bagheban A. Correlation between Interleukin-1β, Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-α and Clinical Parameters in Chronic and Aggressive Periodontal Disease. Journal of Advanced Periodontology & Implant Dentistry. 2011 Dec 20;3(2):51–6.

68. Romero-Castro NS, Vázquez-Villamar M, Muñoz-Valle JF, Reyes-Fernández S, Serna-Radilla VO, García-Arellano S, et al. Relationship between TNF-α, MMP-8, and MMP-9 levels in gingival crevicular fluid and the subgingival microbiota in periodontal disease. Odontology. 2020 Jan 1;108(1):25–33.

69. Jain P, Ved A, Dubey R, Singh N, Parihar AS, Maytreyee R. Comparative evaluation of serum tumor necrosis factor a in health and chronic periodontitis: A case–control study. Contemp Clin Dent. 2020 Oct 1;11(4):342–9.

70. Okada H, Murakami S. Cytokine Expression in Periodontal Health and Disease. 1998 Jul 1;9(3):248–66.

71. Męzyk-Kopeć R, Bzowska M, Potempa J, Bzowska M, Jura N, Sroka A, et al. Inactivation of membrane tumor necrosis factor alpha by gingipains from Porphyromonas gingivalis. Infect Immun. 2005 Mar;73(3):1506–14.

72. Meikle MC, Atkinson SJ, Ward R V., Murphy G, Reynolds JJ. Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: Evidence that breakdown is mediated by metal loproteinases. J Periodontal Res. 1989 May 1;24(3):207–13.

73. Graves DT, Delima AJ, Assuma R, Amar S, Oates T, Cochran D. Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor Antagonists Inhibit the Progression of Inflammatory Cell Infiltration Toward Alveolar Bone in Experimental Periodontitis. J Periodontol. 1998 Dec;69(12):1419–25.

74. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. Blood. 2012 Jan 19;119(3):651–65.

75. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity. 2004 Oct; 21(4):467–76.

76. Irie K, Azuma T, Tomofuji T, Yamamoto T. Exploring the Role of IL-17A in Oral Dysbiosis-Associated Periodontitis and Its Correlation with Systemic Inflammatory Disease. Dentistry Journal 2023, Vol 11, Page 194 . 2023 Aug 12;11(8):194.

77. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. Front Immunol. 2018 Aug 2

78. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. Periodontol 2000. 2015 Oct 1;69(1):142–59.

79. Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, Rosa AL, Júnior WM, Rossi MA, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. Oral Microbiol Immunol 2009 Feb;24(1):1–6.

80. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. J Exp Med. 1996 Jun 1;183(6):2593–603

81. Chabaud M, Page G, Miossec P. Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF-alpha on macrophage inflammatory protein-3alpha production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines. J Immunol 2001 Nov 15 167(10):6015–20.

82. Di Spirito F, Di Palo MP, Rupe A, Piedepalumbo F, Sessa A, De Benedetto G, et al. Periodontitis in Psoriatic Patients: Epidemiological Insights and Putative Etiopathogenic Links. Epidemiologia (Basel, Switzerland) 2024 Jul 26 Oct 8];5(3):479–98.

83. Chavan V, Sabavath S, Babu C, Boyapati L. Estimation of YKL-40 Acute-Phase Protein in Serum of Patients with Periodontal Disease and Healthy Individuals: A Clinical-Biochemical Study. Contemp Clin Dent. 2019 Apr 1 ; 10(2):249–55.

84. Blazevic N, Rogic D, Pelajic S, Miler M, Glavcic G, Ratkajec V, et al. YKL-40 as a biomarker in various inflammatory diseases: A review. Biochem Med (Zagreb). 2024;34(1):10502.

85. Rathcke CN, Vestergaard H. Cardiovascular Diabetology YKL-40-an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. 2009

86. Pourani MR, Abdollahimajd F, Zargari O, Shahidi Dadras M. Soluble biomarkers for diagnosis, monitoring, and therapeutic response assessment in psoriasis. Journal of Dermatological Treatment 2022;33(4):1967–74.

87. Tizaoui K, Yang JW, Lee KH, Kim JH, Kim M, Yoon S, et al. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. Int J Biol Sci. 2022; 18(9):3731–46.

88. Keles Yucel ZP, Keles GC, Avci B, Cetinkaya BO. Nonsurgical Periodontal Therapy Reduces Salivary and Gingival Crevicular Fluid YKL-40 and IL-6 Levels in Chronic Periodontitis. Oral Health Prev Dent. 2020 Sep 4 ; 18(4):815–22.

89. Moore S, Calder KAC, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant Activity of Saliva and Periodontal Disease. Free Radic Res. 1994;21(6):417–25.

90. Veerman ECI, Van Den Keybus PAM, Vissink A, Nieuw Amerongen A V. Human glandular salivas: their separate collection and analysis. Eur J Oral Sci. 1996 Aug 1; 104(4):346–52.

91. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. J Prosthet Dent. 2001;85(2):162–9.

92. HAYTAÇ MC, ÖZÇELİK O. Tükürük, Kan ve Ürünleri, Dişeti Oluğu Sıvısı ve Peri-İmplant Oluğu Sıvısı: Teşhis ve Tedavideki Önemi. Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics. 2014;5(1):9–12.

93. Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, Miller CS. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). Front Cell Infect Microbiol. 2015;5(AUG).

94. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13(2):197–212.

95. NAVAZESH M. Methods for collecting saliva. Ann N Y Acad Sci. 1993;694(1):72–7.

96. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. Periodontol 2000. 2016 Feb 1;70(1):164–83.

97. Lima-Oliveira G, Monneret D, Guerber F, Guidi GC. Sample management for clinical biochemistry assays: Are serum and plasma interchangeable specimens? Crit Rev Clin Lab Sci. 2018 Oct 3;55(7):480–500.

98. Zhang A, Sun H, Wang X. Serum metabolomics as a novel diagnostic approach for disease: a systematic review. Anal Bioanal Chem. 2012 Sep;404(4):1239–45.

99. Amantonico A, Urban PL, Zenobi R. Analytical techniques for single-cell metabolomics: state of the art and trends. Anal Bioanal Chem. 2010 Nov;398(6):2493–504.

100. Stathopoulou PG, Buduneli N, Kinane DF. Systemic Biomarkers for Periodontitis. Curr Oral Health Rep. 2015 Dec 1;2(4):218–26.

101. Pizzo G, Guiglia R, Russo L Lo, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. Eur J Intern Med. 2010;21(6):496–502.

102. Falcao A, Bullón P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. Periodontol 2000. 2019 Feb 1;79(1):117–28.

103. Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Abu IF. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. Biomedicines. 2022 Oct 1;10(10).

104. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. Front Physiol. 2021 Oct 27;12:709438.

105. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. Biomed J. 2019 Feb 1;42(1):27–35.

106. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji.: EBSCOhost

107. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015 Sep 5; 386(9997):983–94.

108. Psoriasis ve Komorbiditeler.: EBSCOhost

109. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol. 2007 Nov 1;25(6):535–46.

110. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MOA, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol. 2002 Jan 1;41(4):220–4.

111. Burden AD, Kirby B. Psoriasis and Related Disorders. Rook's Textbook of Dermatology, Ninth Edition. 2016 Oct 9;1–64.

112. Ergun T. Psoriasisli Hastaya Yaklaşım. Turkish Journal of Dermatology / Turk Dermatoloji Dergisis. 2015 Sep 29;9(3):132–7.

113. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. Br J Dermatol. 2013 Aug;169(2):412–6.

114. Huang YH, Kuo CF, Huang LH, Hsieh MY. Familial Aggregation of Psoriasis and Co-Aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. J Clin Med. 2019 Jan 1;8(1).

115. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. British Journal of Dermatology. 2018 Apr 1;178(4):854–62.

116. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RDR, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. Hum Mol Genet. 1997;6(5):813–20.

117. PSORİASİS GÜNCEL YAKLAŞIMLAR - EDİTÖRLER-MUSTAFA ÖZDEMİR-EROL KOÇ | Nadir Kitap.

118. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Fariñas F, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. 2014;186:26.

119. Biga LM, Bronson S, Dawson S, Harwell A, Hopkins R, Kaufmann J, et al. 5.1 Layers of the Skin. OpenStax/Oregon State University; 2019.

120. Van De Kerkhof PCM, Barker J, Griffiths CEM, Kragballe K, Mason J, Menter A, et al. Psoriasis: consensus on topical therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008 Jul;22(7):859–70.

121. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. Arch Dermatol Res. 2011 Dec;303(10):691–705.

122. Bos JD, De Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br J Dermatol. 2005 Jun;152(6):1098–107.

123. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. J Dermatol. 2012 Mar;39(3):225–30.

124. Rendon A, Schäkel K. Molecular Sciences Psoriasis Pathogenesis and Treatment. 2019;

125. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. Int J Mol Sci. 2018 Jan 8;19(1).

126. Frank Nestle PO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. New England Journal of Medicine. 2009 Jul 30;361(5):496–509.

127. Benhadou F, Mintoff Dı, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? Dermatology. 2019 Feb 1;235(2):91–100.

128. Rogalski C, Meyer-Hoffert U, Proksch E, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. J Invest Dermatol. 2002;118(1):49–54.

129. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. J Immunol. 2011 Jul 1;187(1):490–500.

130. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. North Clin Istanb. 2016;3(1):79.

131. Van de Kerkhof PCM; BJL; SJ V. Psoriasis. In: Bolognia JL; SJV; CL, editor. Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2017. p. 138–60.

132. Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Adına Sahibi Dekan Erdoğan Çetinkaya S, Kale Doç Güven Bektemür Editör Erdoğan Çetinkaya Editör Yardımcıları Sevda Cömert Mehmet Atilla Uysal Halide Nur Ürer E, Göktay F. İstanbul, 2021 DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI Dekan Yardımcıları Bölüm Editörü HAMiDiYE TIP FAKÜLTESi ÖĞRENCi DERS NOTLARI.

133. Prinz JC. The Woronoff Ring in Psoriasis and the Mechanisms of Postinflammatory Hypopigmentation. Acta Derm Venereol. 2020;100(3):65–8.

134. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF, Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. J Am Acad Dermatol. 2001 Mar;44(3):433–8.

135. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008 May;58(5):826–50.

136. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. Clin Dermatol. 2007 Nov;25(6):510–8.

137. Liao W, Singh R, Lee K, ucmak derya, Brodsky M, Atanelov Z, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. Psoriasis (Auckl). 2016 Jul;6:93–104.

138. Karadağ AS. Psöriyazis. In: Gürel MS; AAEK; DM; EVAT; KAS, editor. Temel Dermatoloji. İstanbul: İstanbul; 2023. p. 345–63.

139. Romiti R, Hirayama AL da S, Arnone M, Magalhães RF. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch). An Bras Dermatol. 2022 Jan 1;97(1):63–74.

140. Van De Kerkhof PCM, Franssen MEJ. Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2001 [cited 2024 Aug 20];2(3):159–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11705093/

141. Tan EST, Chong WS, Tey HL. Nail psoriasis: a review. Am J Clin Dermatol. 2012;13(6):375–88.

142. Hernández Pérez F, Jaimes Aveldañez A, De Lourdes M, Ruvalcaba U, Díaz Barcelot M, Esther M, et al. Oral lesions in psoriasis Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008;13(11):703–11

143. Morris LF, Phillips CM, Binnie WH, Sander HM, Silverman AK, Menter MA. Oral lesions in patients with psoriasis: a controlled study. Cutis. 1992 May 1;49(5):339–44.

144. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2021 Jun 1;35(2).

145. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg O, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis. 2005;64:14–7.

146. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. J Am Acad Dermatol. 2004 Oct 1;51(4):563–9.

147. De Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. Dermatol Ther. 2004 Oct;17(5):341–9.

148. Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer MA, Koç E, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. 50(Supp:1):1–1.

149. Dalmády S, Kemény L, Antal M, Gyulai R. Periodontitis: a newly identified comorbidity in psoriasis and psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Jan 2;16(1):101–8.

150. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Wetter DA. Periodontitis and risk of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 May 1;31(5):857–62.

151. Kong Y, Zhang S, Su X, Peng D, Su Y. Serum levels of YKL-40 are increased in patients with psoriasis: a meta-analysis. Postgrad Med. 2019 Aug 18;131(6):405–12.

152. Gruszczy´nski GG, Kolasí D;, Kopała J;, Surdacka D;, Periodontal A, Leuci S, et al. Citation: Nijakowski, K.; Periodontal Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review. 2022

153. Keller JJ, Lin HC. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. Br J Dermatol. 2012 Dec;167(6):1338–44.

154. Christophers E. Periodontitis and risk of psoriasis: another comorbidity. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 May 1;31(5):757–8.

155. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH, et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. 2017

156. Sharma A, Raman A, Pradeep AR. Association of chronic periodontitis and psoriasis: periodontal status with severity of psoriasis. Oral Dis. 2015 Apr 1;21(3):314–9.

157. Tonetti MS, Chapple ILC, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. J Clin Periodontol. 2015 Apr 1;42 Suppl 16(S16):S1–4.

158. Silness J, Löe H. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II. CORRELATION BETWEEN ORAL HYGIENE AND PERIODONTAL CONDTION. Acta Odontol Scand. 1964;22(1):121–35.

159. Joss A, Adler R, Lang NP. Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. J Clin Periodontol. 1994; 21(6):402–8.

160. Kramer IRH, Pindborg JJ, Bezroukov V, Sardo Infirri J. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. Community Dent Oral Epidemiol. 1980; 8(1):1–24.

161. NAVAZESH M. Methods for collecting saliva. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 1993;694(1):72–7.

162. Korkmaz H, Hatipoğlu M, Kayar NA. Interleukin-38: A crucial player in periodontitis. Oral Dis. 2024 May 1;30(4):2523–32.

163. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods. 2007;39(2):175–91.

164. Levin KA. Study design III: Cross-sectional studies. Evid Based Dent. 2006;7(1):24–5.

165. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. J Clin Med. 2019 Aug 1;8(8).

166. Marques CPC, Victor EC, Franco MM, Fernandes JMC, Maor Y, de Andrade MS, et al. Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. Cytokine. 2016 Sep 1;85:165–70.

167. González-Febles J, Sanz M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? Periodontol 2000. 2021 Oct 1;87(1):181–203.

168. Ramesh Kumar SG, Aswath Narayanan MB, Jayanthi D. Comparative assessment of the prevalence of periodontal disease in subjects with and without systemic autoimmune diseases: A case-control study. Contemp Clin Dent. 2016 Apr 1;7(2):170–5.

169. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. Curr Rheumatol Rep. 2007 Dec;9(6):461–7.

170. Sharma A, Raman A, Pradeep AR. Association of chronic periodontitis and psoriasis: periodontal status with severity of psoriasis. Oral Dis. 2015 Apr 1;21(3):314–9.

171. Baurecht H, Freuer D, Welker C, Tsoi LC, Elder JT, Ehmke B, et al. Relationship between periodontitis and psoriasis: A two-sample Mendelian randomization study. J Clin Periodontol. 2022 Jun 1;49(6):573–9.

172. Majchrzycka M, Andrzejewska M, Surdacka A, Surdacki M, Adamski Z. Evaluation of the relationship between psoriasis, periodontitis, and markers of inflammation. Postepy Dermatol Alergol. 2022;39(6):1123–7.

173. Preus HR, Khanifam P, Kolltveit K, Mørk C, Gjermo P. Periodontitis in psoriasis patients. A blinded, case-controlled study. Acta Odontol Scand. 2010;68(3):165–70.

174. Ganzetti G, Campanati A, Santarelli A, Pozzi V, Molinelli E, Minnetti I, et al. Periodontal disease: an oral manifestation of psoriasis or an occasional finding? Drug Dev Res. 2014;75 Suppl 1:S46–9.

175. Fadel HT, Flytström I, Calander A, Bergbrant I, Heijl L, Birkhed D. Profiles of dental caries and periodontal disease in individuals with or without psoriasis. J Periodontol. 2013 Apr; 84(4):477–85.

176. Skudutyte-Rysstad R, Slevolden EM, Hansen BF, Sandvik L, Preus HR. Association between moderate to severe psoriasis and periodontitis in a Scandinavian population. BMC Oral Health. 2014;14(1

177. Painsi C, Hirtenfelder A, Lange-Asschenfeldt B, Quehenberger F, Wolf P. The Prevalence of Periodontitis Is Increased in Psoriasis and Linked to Its Inverse Subtype. Skin Pharmacol Physiol. 2017 Jan 1;30(6):324–8.

178. Egeberg A, Mallbris L, Gislason G, Hansen PR, Mrowietz U. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Feb 1;31(2):288–93.

179. Antal M, Braunitzer G, Mattheos N, Gyulai R, Nagy K. Smoking as a permissive factor of periodontal disease in psoriasis. PLoS One. 2014 Mar 20;9(3).

180. Keller JJ, Lin HC. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. Br J Dermatol. 2012 Dec;167(6):1338–44.

181. Ucan Yarkac F, Ogrum A, Gokturk O. Effects of non-surgical periodontal therapy on inflammatory markers of psoriasis: A randomized controlled trial. J Clin Periodontol. 2020 Feb 1;47(2):193–201.

182. D'Ambrosio F, Di Spirito F, Amato A, Caggiano M, Lo Giudice R, Martina S. Attitudes towards Antibiotic Prescription and Antimicrobial Resistance Awareness among Italian Dentists: What Are the Milestones? Healthcare (Basel). 2022 Aug 1;10(8).

183. Belstrøm D, Eiberg JM, Enevold C, Grande MA, Jensen CAJ, Skov L, et al. Salivary microbiota and inflammation-related proteins in patients with psoriasis. Oral Dis. 2020 Apr 1;26(3):677–87.

184. Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Ribs Eribe EK, Olsen I, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. Clin Exp Rheumatol. 2006 Nov;24(6):656–63.

185. Orozco-Molina G, Casillas-Santana M, Flores-Ledesma A, Martínez-Arroniz F, Castaneda-Saucedo E, Martínez-Aguilar V, et al. Subgingival microbiota and periodontal clinical status in patients with plaque psoriasis: A cross-sectional study. Indian J Dermatol. 2023 Jan 1;68(2):161–9.

186. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. Epidemiol Rev. 2017 Jan 1;39(1):49–58.

187. Locker D, Slade GD, Murray H. Epidemiology of periodontal disease among older adults: a review. Periodontol 2000. 1998;16(1):16–33.

188. Grossi SG, Genco RJ, Machtet EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. J Periodontol. 1995 Jan;66(1):23–9.

189. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. Front Physiol. 2021 Oct 27;12:709438.

190. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. J Periodontol. 2000 Dec;71(12):1874–81.

191. Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. Am J Prev Med. 2018 Jun 1;54(6):831–41.

192. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014 Mar 1; 28(3):333–7.

193. RAMSAY B, LAWRENCE CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. Br J Dermatol 1991; 124(6):565–70.

194. Ma Z, Jiang Z, Dong H, Xu W, Yan S, Chen J, et al. Microbial Communities and Functional Genes in Periodontitis and Healthy Controls. Int Dent J. 2024 Jun 1;74(3):638–46.

195. Doceda MV, Petit C, Huck O. Clinical Medicine Behavioral Interventions on Periodontitis Patients to Improve Oral Hygiene: A Systematic Review. J Clin Med 2023. 2023;12:2276.

196. Leng Y, Hu Q, Ling Q, Yao X, Liu M, Chen J, et al. Periodontal disease is associated with the risk of cardiovascular disease independent of sex: A meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2023 Feb 27;10:1114927.

197. Sarac G, Kapicioglu Y, Cayli S, Altas A, Yologlu S. Is the periodontal status a risk factor for the development of psoriasis? Niger J Clin Pract. 2017 Apr 1; 20(4):474–8.

198. Helal O, Göstemeyer G, Krois J, Fawzy El Sayed K, Graetz C, Schwendicke F. Predictors for tooth loss in periodontitis patients: Systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2019 Jul 1;46(7):699–712.

199. Mendes VS, Cota LOM, Costa AA, Oliveira AMSD, Costa FO. Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study. J Periodontol. 2019 Apr 1; 90(4):358–66.

200. Costa SC, Hirota SK, Denise M, Takahashi F, Andrade H, Migliari DA. Oral lesions in cutaneous psoriasis Journal section: Oral Medicine and Pathology Publication Types: Research Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14(8):371–6.

201. Picciani BLS, Silva-Junior GO, Michalski-Santos B, Avelleira JCR, Azulay DR, Pires FR, et al. Prevalence of oral manifestations in 203 patients with psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Dec; 25(12):1481–3.

202. Ulmansky M, Michelle R, Azaz B. Oral psoriasis: report of six new cases. J Oral Pathol Med. 1995; 24(1):42–5.

203. Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. J Periodontol. 1984 Dec;55(12):684–8.

204. Trindade D, Carvalho R, Machado V, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. J Clin Periodontol. 2023 May 1;50(5):604–26.

205. Cafiero C, Spagnuolo G, Marenzi G, Martuscelli R, Colamaio M, Leuci S. Predictive Periodontitis: The Most Promising Salivary Biomarkers for Early Diagnosis of Periodontitis. Journal of Clinical Medicine 2021, Vol 10, Page 1488. 2021 Apr 3 ;10(7):1488.

206. Haririan H, Andrukhov O, Laky M, Rausch-Fan X. Saliva as a Source of Biomarkers for Periodontitis and Periimplantitis. Frontiers in Dental Medicine]. 2021 Jun 24; 2:687638

207. Ali A, Ali A, Starck C, Dulson DK, Rutherfurd-Markwick K. Comparison of Three Saliva Collection Methods to Assess Physiological Markers. Journal of Food Nutrition and Metabolism. 2020 May 26;2020(1):1–11.

208. Menzel A, Samouda H, Dohet F, Loap S, Ellulu MS, Bohn T. Common and Novel Markers for Measuring Inflammation and Oxidative Stress Ex Vivo in Research and Clinical Practice—Which to Use Regarding Disease Outcomes? Antioxidants 2021, Vol 10, Page 414]. 2021 Mar 9;10(3):414.

209. Dowlatshahi EA, Van Der Voort EAM, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2013 Aug];169(2):266–82

210. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, Manzano-Moreno FJ, Ruiz C, Illescas-Montes R. Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol 21, Page 5173. 2020 Jul 21];21(14):5173.

211. Sezer U, Şenyurt SZ, Gündoğar H, Erciyas K, Üstün K, Kimyon G, et al. Effect of Chronic Periodontitis on Oxidative Status in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis. J Periodontol. 2016 May;87(5):557–65.

212. Romero-Ramírez S, Sosa-Hernández VA, Cervantes-Díaz R, Carrillo-Vázquez DA, Meza-Sánchez DE, Núñez-Álvarez C, et al. Salivary IgA subtypes as novel disease biomarkers in systemic lupus erythematosus. Front Immunol. 2023 Feb 22;14:1080154.

213. Konstantinou GN. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Methods Mol Biol. 2017;1592:79–94.

214. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. 2015 Jan 1;15(1):30–44.

215. Nair V, Grover V, Arora S, Das G, Ahmad I, Ohri A, et al. Comparative Evaluation of Gingival Crevicular Fluid Interleukin-17, 18 and 21 in Different Stages of Periodontal Health and Disease. Medicina (Kaunas). 2022 Aug 1;58(8). /

216. Abdullameer MA, Abdulkareem AA. Diagnostic potential of salivary interleukin-17, RANKL, and OPG to differentiate between periodontal health and disease and discriminate stable and unstable periodontitis: A case-control study. Health Sci Rep. 2023 Feb 1;6(2).

217. Özçaka Ö, Nalbantsoy A, Buduneli N. Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. J Periodontal Res]. 2011 Oct;46(5):592–8.

218. Isaza-Guzmán DM, Cardona-Vélez N, Gaviria-Correa DE, Martínez-Pabón MC, Castaño-Granada MC, Tobón-Arroyave SI. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. Arch Oral Biol. 2015;60(1):91–9.

219. Valenzuela F, Fernández J, Jiménez C, Cavagnola D, Mancilla JF, Astorga J, et al. Identification of IL-18 and Soluble Cell Adhesion Molecules in the Gingival Crevicular Fluid as Novel Biomarkers of Psoriasis. 2021

220. Marruganti C, Gaeta C, Falciani C, Cinotti E, Rubegni P, Alovisi M, et al. Are periodontitis and psoriasis associated? A pre-clinical murine model. J Clin Periodontol]. 2024 Aug 1;51(8):1044–53.

221. Oliveira PSS De, Cardoso PRG, Lima EVDA, Pereira MC, Duarte ALBP, Pitta IDR, et al. IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 Serum Levels in Plaque-Type Psoriasis in Brazilian Patients. Mediators Inflamm. 2015

222. Nassar AA, Bakr NM, Elyousefi EHI, Elkholy BM, Fawzy MM. Serum immunoglobulin E and Interleukin-17 levels in patients with chronic plaque psoriasis: A case-control study. J Cosmet Dermatol. 2022 Nov 1;21(11):6377–84.

223. Sobhan M, Reza Ghasemi Basir H, Ali Seif Rabiee M, Shadfar F. Serum level of interleukin-17 in patients with psoriasis. Immunopathol Persa. 2022;29269.

224. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2010 Aug; 35(6):645–9.

225. Suárez-Fariñas M, Li K, Fuentes-Duculan J, Hayden K, Brodmerkel C, Krueger JG. Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis. J Invest Dermatol. 2012;132(11):2552–64.

226. El-Moaty Zaher HA, El-Komy MHM, Hegazy RA, Mohamed El Khashab HA, Ahmed HH. Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):840–2.

227. Beck JD, Papapanou PN, Philips KH, Offenbacher S. Periodontal Medicine: 100 Years of Progress. J Dent Res. 2019 Sep 1;98(10):1053–62

228. Rathcke CN, Johansen JS, Vestergaard H. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. Inflamm Res]. 2006 Feb ;55(2):53–9.

229. Kumar P, Kripal K, Chandrasekaran K, Bhavanam S. Estimation of YKL-40 Levels in Serum and Gingival Crevicular Fluid in Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Patients among South Indian Population: A Clinical Study. Contemp Clin Dent. 2019 Apr 1;10(2):304–10.

230. Capone M, Maggi L, Santarlasci V, Rossi MC, Mazzoni A, Montaini G, et al. Chitinase 3-like-1 is produced by human Th17 cells and correlates with the level of inflammation in juvenile idiopathic arthritis patients. Clin Mol Allergy. 2016 Nov 8;14(1).

231. Salomon J, Matusiak L, Nowicka-Suszko D, Szepietowski JC. Chitinase-3-Like Protein 1 (YKL-40) Is a New Biomarker of Inflammation in Psoriasis. Mediators Inflamm. 2017;2017

232. Yilmaz M, Yay E, Balci N, Toygar H, Kılıc BB, Zirh A, et al. Parkinson's disease is positively associated with periodontal inflammation. J Periodontol. 2023 Dec 1;94(12):1425–35.

233. Yilmaz M, Yay E, Balci N, Toygar H, Kılıc BB, Zirh A, et al. Parkinson's disease is positively associated with periodontal inflammation. J Periodontol. 2023 Dec 1; 94(12):1425–35.

234. Damodar S, Mehta D. Effect of scaling and root planing on gingival crevicular fluid level of YKL-40 acute phase protein in chronic periodontitis patients with or without type 2 diabetes mellitus: A clinico-biochemical study. J Indian Soc Periodontol. 2018;22(1):40.

235. Kido JI, Bando Y, Bando M, Kajiura Y, Hiroshima Y, Inagaki Y, et al. YKL-40 level in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis and type 2 diabetes. Oral Dis. 2015 Jul 1;21(5):667–73.

236. Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. J Periodontol. 2013 Jan;84(1):84–93.

237. Miranda LA, Islabão AG, Fischer RG, Figueredo CMS, Oppermann R V, Gustafsson A. Decreased Interleukin-1β and Elastase in the Gingival Crevicular Fluid of Individuals Undergoing Anti-Inflammatory Treatment for Rheumatoid Arthritis. J Periodontol. 2007 Aug;78(8):1612–9.

238. Khashaba SA, Attwa E, Said N, Ahmed S, Khattab F. Serum YKL-40 and IL 17 in Psoriasis: Reliability as prognostic markers for disease severity and responsiveness to treatment. Dermatol Ther. 2021 Jan 1;34(1).

239. Atherosclerosis, some serum inflammatory markers in psoriasis - Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 2014 April;149(2):167-75 - Minerva Medica - Journals

240. Jensen P, Wiell C, Milting K, Poggenborg RP, Østergaard M, Johansen JS, et al. Plasma YKL-40: a potential biomarker for psoriatic arthritis? J Eur Acad Dermatol Venereol 2013 Jul;27(7):815–9.

241. Imai Y, Aochi S, Iwatsuki K, Sano H, Yamanishi K. YKL-40 is a serum biomarker reflecting the severity of cutaneous lesions in psoriatic arthritis. J Dermatol. 2013 Apr;40(4):294–6.

242. Ataseven A, Kesli R. Novel inflammatory markers in psoriasis vulgaris: vaspin, vascular adhesion protein-1 (VAP-1), and YKL-40. G Ital Dermatol Venereol. 2014 Oct 3;151(3):244–50.

243. Baran A, Myśliwiec H, Szterling-Jaworowska M, Kiluk P, Świderska M, Flisiak I. Serum YKL-40 as a potential biomarker of inflammation in psoriasis. J Dermatolog Treat. 2018 Jan 2 ;29(1):19–23.

244. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. J Periodontol. 2003 Mar;74(3):391–401.

245. Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS. Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. J Periodontol. 1991 Aug;62(8):504–9.

246. Kibune R, Muraoka K, Morishita M, Ariyoshi W, Awano S. Relationship between Dynamics of TNF-α and Its Soluble Receptors in Saliva and Periodontal Health State. Dent J (Basel). 2022 Feb 1;10(2).

247. Zhu Z yu, Liu G qin. [Changes of IL-8 and TNF-α in gingival crevicular fluid before and after treatment from chronic periodontitis]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2010 Nov 1 ;26(11):1111–2.

248. Gümüş P, Nizam N, Lappin DF, Buduneli N. Saliva and serum levels of B-cell activating factors and tumor necrosis factor-α in patients with periodontitis. J Periodontol. 2014 Feb;85(2):270–80.

249. Rathinasamy K, Ulaganathan A, Ramamurthy S, Ganesan R, Saket P, Alamelu S. Estimation of TNF-α Levels in Saliva and Serum of Patients with Periodontal Health and Chronic Periodontitis: A Case-control Study. J Contemp Dent Pract. 2020 Feb 1; 21(2):148–51.

250. Ng PYB, Donley M, Hausmann E, Hutson AD, Rossomando EF, Scannapieco FA. Candidate salivary biomarkers associated with alveolar bone loss: cross-sectional and in vitro studies. FEMS Immunol Med Microbiol. 2007 Mar;49(2):252–60.

251. Gomes PRC, da Rocha MDR, de Lira JASP, Coelho FA da R, Alves EHP, Nascimento HMS, et al. Salivary biomarkers present in patients with periodontitis without clinical distinction: findings from a meta-analysis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2023 Sep 1;28(5):e457–66.

252. Engebretson S, Chertog R, Nichols A, Hey-Hadavi J, Celenti R, Grbic J. Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. J Clin Periodontol. 2007 Jan;34(1):18–24.

253. Górska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madaliński K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2003 Dec;30(12):1046–52.

254. Mease P. TNFα therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. Ann Rheum Dis. 2004 Jul 1;63(7):755–8.

255. Gottlieb AB. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors revolutionalized therapy for both psoriasis and psoriatic arthritis. Foreword. Am J Clin Dermatol]. 2014;15 Suppl 1(SUPPL. 1).

256. Weismann K. Methotrexate therapy for psoriasis in elderly patients with impaired renal function. Acta Derm Venereol. 1977;57(2):185.

257. Wu KJ, Tu CC, Hu JX, Chu PH, Ma KSK, Chiu HY, et al. Severity of periodontitis and salivary interleukin-1β are associated with psoriasis involvement. J Formos Med Assoc. 2022 Oct 1;121(10):1908–16.

258. Gamel EB, Hashim NT, Satti A, Gismalla BG. Salivary TNFα levels in groups of subjects with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. BMC Res Notes. 2017 Jan 7;10(1):1–6.

259. Ceyhan AM, Yildirim M, Ceyhan BM, Sütçü R. Psoriasisde Serum Neopterin ve TNF-α Düzeyleri ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisi. Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi. 2012;46(1):7–10.

260. Korkmaz S, Burcu Şirin F, Hilal H, Çelik A, Erturan İ, Yildirim M, et al. COULD GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15 BE A NEW INFLAMMATORY PATHWAY IN PSORIASIS VULGARIS? ÖZGÜN ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH. 2022(4):603–9.

EK-1: Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 70904504/ 27

10.01.2023

Sayın
Dr.Öğr.Üyesi Özlem DALTABAN
Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz, "Psoriazisli Bireylerde Tükürük ve Serumda TNF-α, IL-17A ve YKL-40 Düzeylerinin Değerlendirilmesi" adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel :
Faks :
e-posta :

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2022

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
	ETİK KURUL KODU	
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Özlem DALTABAN
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Psoriazisli Bireylerde Tükürük ve Serumda TNF-α, IL-17A ve YKL-40 Düzeylerinin Değerlendirilmesi
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:KAEK- 784**	**Tarih: 28.12.2022**
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

EK-2: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

   a. Araştırmanın Adı:.

"Psoriazisli bireylerde tükürük ve serumda TNF-α, IL-17A ve YKL-40 düzeylerinin değerlendirilmesi"

   b. Araştırmanın İçeriği:

Bu araştırmada Psoriasis hastaların hastaların dişeti sağlığı biyokimyasal moleküller ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilecektir.

   c. Araştırmanın Amacı:

Bu araştırmanın amacı Psoriasis olan bireylerde tükürük ve serumda TNF-α, IL-17A ve YKL-40 düzeylerini değerlendirerek psoriasisin periodontal dokular üzerine olan etkisini belirlemektir.

   d. Araştırmanın Nedeni:

( ) Bilimsel araştırma

(x) Tez çalışması

   e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 24 ay

   f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 100

   g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:

Araştırmaya katılan hastalara herhangi bir deneysel metod veya işlem uygulanmayacaktır.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

3. Araştırma hasta ile ilgili herhangi bir risk taşımamaktadır. Araştırmamıza katılan hastalara Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD gelen her hastaya uygulanan rutin periodontal muayene işlemi yapılacak ve daha sonra tükürük ve serum örnekleri toplanacaktır. Çalışmamızda kaydedilecek olan ölçümler, dişetlerinizin rutin değerlendirme işlemlerinde uygulanan yöntemler olup, dişeti sağlığınızın belirlenmesini amaçlamaktadır. Tükürük toplanmasından 1 saat öncesine kadar herhangi bir şey yiyip içilmemelidir. Çalışmaya dahil edilen her bireyden toplam 4-5 mL tükürük boş bir plastik pet bardakta biriktirilip, pasteur pipetler yardımıyla eppendorf tüplerine aktarılacaktır. Araştırmada kan alma işlemi sonrası nadiren de olsa bölgede ödem (şişlik), ekimoz (kızarıklık), hematom (doku içine kanama), kanama, enjeksiyon esnasında olan ağrı ve hipotansiyon (tansiyon düşmesi) gibi riskler taşımaktadır. Alınan kanda ve tükürük sıvısında TNF-α, IL-

17A ve YKL-40 gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Genel olarak diş ve dişeti sağlığınızın değerlendirilmesini içeren bu ölçümlerin tamamlanmasını takiben, mevcut dişeti probleminize yönelik olarak gerektiğinde size diştaşı temizliği uygulanacak ve ağız bakımı uygulamaları konusunda da bilgilendirilmeniz gerçekleştirilecektir. Böylece, mevcut hastalığınıza bağlı oluşan/şiddeti artan dişeti problemlerinizin tedavisi yapılarak, dişeti sağlığınızın sürdürülmesi sağlanacaktır.

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

.....

.....

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Psoriazis hastalarında periodontal hastalık sıklığı artmış olup, bunda etkili olan moleküler nedenler tam olarak açıklanamamıştır.Çalışmaya katılan bireyler periodontal hastalık ve psoriasis'in patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır. Ayrıca periodontal muayene sonrası dişeti hastalığı tespit edilen hastalarımızın tedavilerine başlanacaktır.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Hazal DURMUŞ Telefon: [redacted]

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar görecek olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Özlem DALTABAN tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

8. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik: Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Hazal	**Uyruğu**	T.C
Soyadı	Durmuş	**Tel No**	
Doğum Tarihi		**e-posta**	

Eğitim Bilgileri

Mezun Olduğu Kurum		**Mezuniyet Yılı**
Lisan/Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2019
Doktor/Uzmanlık	Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD	2025