



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**UZMANLIK
TEZİ**

**BEHÇET HASTALARINDA PERİODONTAL SAĞLIĞIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BİYOLOJİK SIVILARDA
BİYOBELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ**

FİKRİYE ORDUYILMAZ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

EYLÜL 2016



**BEHÇET HASTALARINDA PERİODONTAL SAĞLIĞIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BİYOLOJİK SIVILARDA
BİYOBELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ**

FİKRİYE ORDUYILMAZ

**UZMANLIK TEZİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI**

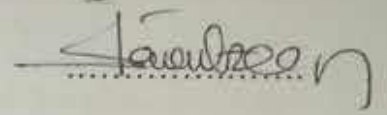
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

EYLÜL 2016

Fikriye Orduyılmaz tarafından hazırlanan "Behçet Hastalarında Periodontal Sağlığın Değerlendirilmesi Ve Biyolojik Sıvılarda Biyobelirteçlerin İncelenmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalında UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Gönen ÖZCAN
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Üye : Prof. Dr. Mehmet YALIM
Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Üye : Prof. Dr. Elif ÜNSAL
Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Yedek Üye : Prof. Dr. Deniz ÇETİNER
Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

.....

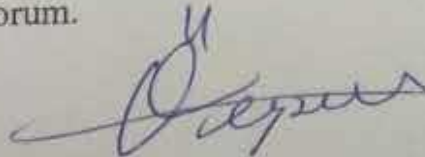
Yedek Üye : Doç. Dr. Burcu ÖZDEMİR
Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 05.09.2016

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu tezin UZMANLIK tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.



Prof. Dr. Özgür TOPUZ
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

1. Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 2. Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 3. Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 4. Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 5. Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.


Fikriye ORDUYILMAZ
05.09.2016

BEHÇET HASTALARINDA PERİODONTAL SAĞLIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BİYOLOJİK SIVILARDA BİYOBELİRTEÇLERİN İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Fikriye ORDUYILMAZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

Eylül 2016

ÖZET

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler ve üveit triadı ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisinde daha çok genetik, sonrasında coğrafik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüştür. İnsan lökosit antijeni (HLA B51) geninin, BH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda tümör nekroze faktör α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve doğal dirençle ilgili makrofaj proteini 1 genlerinin de BH ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Periodontal hastalıklar, periodontal dokuların; dişeti, alveol kemik, periodontal ligament ve sementi etkileyen iltihabi hastalıklardır. Dişeti dokularında enflamasyonda, TNF- α ve IL-1 β sitokinler ve NO seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. TNF- α , IL-1 β ile NO seviyelerinin hem periodontal hastalıkla, hem de BH ile ilişkili olması, BH' na sahip kişilerde bakteriyel enflamasyona karşı immün cevapta farklılıklar olmasını düşündürmüştür. Bu çalışmada, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürükteki TNF- α , IL-1 β ve NO seviyeleri incelenerek, BH ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflendi. DOS IL-1 β seviyesinin Behçet ve sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında daha yüksek olduğu görüldü. Behçet gingivitis ve Behçet periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı bireylere göre tükürük TNF- α seviyesinin yüksek, tükürük NO seviyesinin ise, düşük olduğu bulundu. Sistemik sağlıklı periodontitis ve Behçet gingivitis hastalarında, DOS NO seviyesinin CD arttıkça azaldığı görüldü. Tükürük NO miktarının, özellikle damar tutulumu olan Behçet hastalarında daha düşük olduğu tespit edildi. Behçet hastalarında periodontal bulgular farklı ilaç kullanımıyla ise, ilişkilendirilemedi. Çalışmamızda görülen, Behçet hastaları ve sistemik sağlıklı bireyler arasındaki DOS ve tükürükteki sitokin düzeyindeki immünolojik farklılıklar, BH'de periodontal dokuları etkileyen immüno-enflamatuvar cevapta değişimler olduğunu göstermektedir.

Bilim Kodu : 1015

Anahtar Kelimeler : Behçet Hastalığı, Periodontal Hastalık, Biyobelirteç, Dişeti Oluğu Sıvısı, Tükürük

Sayfa Adedi : 116

Danışman : Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

EVALUATION OF PERIODONTAL DISEASE IN BEHCET PATIENTS AND
EXAMINING OF BIOMARKERS IN BIOLOGICAL FLUIDS

(Thesis Residency)

Fikriye ORDUYILMAZ

GAZI UNIVERSITY

September 2016

ABSTRACT

Behcet's disease (BD) is a chronic inflammatory disorder, characterized by the triad of oral and genital aphthous ulcerations and iritis. Heredity, geographic variation and environmental factors can be effective in the etiology of this disorder. Human Leukocyte Antigen (HLA-B51) is found to be associated with BD. Natural resistance associated with macrophage protein 1, tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1 beta (IL-1 β) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) genes are also found to correlate with BD. Periodontal diseases are inflammatory diseases that affect periodontal tissues; gingiva, alveolar bone, periodontal ligament and cement. TNF- α , IL-1 β and NO levels increase in periodontal tissues in inflammation. TNF- α , IL-1 β and NO levels are related both periodontal diseases and BD, so it can be hypothesised that Behcet patients can have different immunological response towards bacterial inflammation in periodontal tissues. We aimed to investigate the relationship of BD and periodontal disease with examining TNF- α , IL-1 β and NO in gingival crevicular fluid (GCF) and saliva. High levels of IL-1 β in GCF were observed in patients with Behcet periodontitis and systemically healthy periodontitis patients. Increased TNF- α levels and decreased NO levels in saliva were detected in Behcet gingivitis and Behcet periodontitis patients comparing with systemically healthy individuals. NO levels in GCF decreased while sulcus depth increasing in Behcet gingivitis and systemically healthy periodontitis patients. Low levels of NO in saliva were determined in Behcet patients especially with vascular involvement. Periodontal findings in BD could not be found associated with any of the drugs. The immunological differences in cytokine levels of Behcet and systemically healthy patients indicate that there are some changes in BD related to immune-inflammatory responses in periodontal tissues.

Science Code : 1015

Key Words : Behcet's Disease, Periodontal Disease, Biomarker, Gingival
Crevicular Fluid, Saliva

Page Number : 116

Advisor : Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik, akademik bilgisi ve en önemlisi sevecen tavrı ile her zaman yanımda olan değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ'a,

Sevecen tavrı, ilgisi ve akademik bilgiyle, bize yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Gönen ÖZCAN' a,

Klinik bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet YALIM, Prof. Dr. Berrin ÜNSAL, Prof. Dr. Bülent KURTİŞ ve tüm Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri' ne,

Tez çalışması süresince fikirlerini ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Serenay ELGÜN ÜLKAR'a,

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca sevinci ve sıkıntıyı birlikte paylaştığım başta Dt. Ekin CİNAL olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatıma her zaman huzur ve anlam katan, hep yanımda olan canım annem Şerife YILMAZ, babam Orhan YILMAZ, kardeşlerim Elif YILMAZ, Sema YILMAZ ve Ömer Yiğit YILMAZ'a

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca hep arkamda olup ben destekleyen, tanıdığım günden itibaren hayatıma huzur ve mutluluk katan biricik eşim Adnan ORDUYILMAZ'a,

Benim bu hayattaki en büyük mutluluğum, hayatımın anlamı canım kızım Zeynep ORDUYILMAZ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodontal Hastalık Tanımı	4
2.1.1. Mikrobiyal dental plak.....	6
2.1.2. Sitokinler.....	7
2.1.3. Nitrik oksit	9
2.2. Periodontal Hastalık ve Tükürük	11
2.3. Periodontal Hastalık ve Dişeti Oluğu Sıvısı.....	12
2.4. Periodontal Hastalık Sistemik Durum İlişkisi.....	13
2.5. Behçet Hastalığı ve Tanımı	15
2.5.1. Epidemiyoloji.....	15
2.5.2. Etiyopatogenez.....	16
2.5.3. Klinik Bulgular	20
2.5.4. Tanı yöntemleri.....	24
2.5.5. Uluslararası Behçet hastalığı tanı kriterleri	24
2.5.6. Behçet hastalığının tedavisi	25

	Sayfa
2.6. Periodontal Hastalık ve Behçet Hastalığı.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hasta Grupları ve Araştırma Planı	32
3.2. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler	33
3.2.1. Periodontal Cep Derinliği	33
3.2.2. Sondlamada Kanama İndeksi (Ainamo ve Bay 1975) [159]	34
3.2.3. Plak İndeksi (Sillness ve Løe 1964) [157]	34
3.2.4. Gingival İndeks (Løe ve Sillness 1963) [158]	34
3.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi	35
3.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması.....	35
3.4. Tükürük Örneklerinin Toplanması.....	37
3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Tükürük Örneklerinin Değerlendirilmesi	37
3.6. IL-1 β ve TNF- α 'nın ELİSA ile Değerlendirilmesi	37
3.7. Nitrik Oksit'in Kolorimetrik Yöntem ile Değerlendirilmesi	38
3.8. İstatistiksel Yöntemler	38
4. BULGULAR.....	41
4.1. Behçet Hastalarının Demografik Özellikleri.....	41
4.2. Hasta Gruplarının Tüm Ağız Klinik Ölçümleri ve İstatistiksel Karşılaştırmaları.....	44
4.3. Hasta Gruplarının Örnekleme Bölgesinden Alınan Klinik Ölçümleri ve İmmünolojik Bulguları.....	46
4.4. Tüm Hasta Gruplarında Yapılan İmmünolojik Ölçümlerin Karşılaştırılması.....	50
4.5. Tüm Hasta Gruplarında Biyobelirteç Seviyeleri ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyonlar	56
4.7. Behçet Hastalarının Kullandığı İlaçların Klinik ve İmmünolojik Ölçümlere Etkisinin Değerlendirilmesi	66
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR.....	85

	Sayfa
EKLER.....	107
EK-1. Hasta Onam Formu.....	108
EK-2. Etik Kurul Raporu	111
EK-3. Behçet Hastası Anamnez Formu	114
EK-4. Periodontal Muayene Formu	115
ÖZGEÇMİŞ.....	116



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Hasta Gruplarına Göre Cinsiyet ve Yaş Dağılımı	41
Çizelge 4.2. Sistemik sağlık durumlarına göre aynı grupta yer alan hasta gruplarının periodontal sağlık durumlarının klinik bulgular açısından karşılaştırılması	44
Çizelge 4.3. Sistemik sağlık durumlarına göre ayrı grupta yer alan aynı periodontal hastalığa sahip bireylerin periodontal sağlık durumlarının klinik bulgular açısından karşılaştırılması	45
Çizelge 4.4. Behçet hastalarının örnekleme bölgesi klinik ölçümlerinin ve immünolojik değerlerinin karşılaştırılması	46
Çizelge 4.5. Sistemik sağlıklı bireylerde örnekleme bölgesi klinik ölçümlerinin ve immünolojik değerlerinin karşılaştırılması	47
Çizelge 4.6. Behçet gingivitis ve sistemik sağlıklı gingivitis hastalarının örnekleme bölgesi klinik ölçümlerinin ve immünolojik değerlerinin karşılaştırılması	48
Çizelge 4.7. Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastalarının örnekleme bölgesi klinik ölçümlerinin ve immünolojik değerlerinin karşılaştırılması	49
Çizelge 4.8. Sistemik Sağlıklı Gingivitis Hastalarında Biyobelirteç Seviyeleri ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyonlar	56
Çizelge 4.9. Sistemik Sağlıklı Periodontitis Hastalarında Biyobelirteç Seviyeleri ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyonlar	57
Çizelge 4.10. Behçet Gingivitis Hastalarında Biyobelirteç Seviyeleri ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyonlar	58
Çizelge 4.11. Behçet Periodontitis Hastalarında Biyobelirteç Seviyeleri ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyonlar	59
Çizelge 4.12. Oral aft görülme sıklığı ayda en az 1 kere olan Behçet hastalarıyla ve yılda en çok 3-4 kere olan hastaların, klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması	60
Çizelge 4.13. Farklı sıklıklarda genital aft görülen ve hiç genital aft görülmeyen Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması	61
Çizelge 4.14. Göz tutulumu olan Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması	62

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.15. Damar tutulumu olan Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması	63
Çizelge 4.16. Sinir tutulumu olan Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması	64
Çizelge 4.17. Eklem tutulumu olan Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması	65
Çizelge 4.18. Kolşisin, diğer ilaçları kullanan (imuran, prednol, azatioprin, infliximab, siklofosfamid ve IFN) ve ilaç kullanmayan Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması	66
Çizelge 4.19. Yaşın Klinik ve İmmünolojik Ölçümler Üzerine Etkisi.....	67
Çizelge 4.20. Cinsiyetin Klinik ve İmmünolojik Ölçümler Üzerine Etkisi	68

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Periodontitisin biyolojik sistem modeli	5
Şekil 2.2. Periodontitis gelişiminde moleküler mediyatörlerin rolü	6
Şekil 2.3. Nitrik Oksitin İnsan Vücuduna Etkileri	10
Şekil 2.4. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri	25
Şekil 3.1. Çalışma Planı	32
Şekil 4.1. Çalışmada yer alan Behçet hastalarında görülen klinik bulgular	42
Şekil 4.2. Çalışmada yer alan Behçet hastalarının tedavide kullandığı ilaçlar	43
Şekil 4.3. DOS IL-1 β seviyesinin tüm gruplardaki ortalama değerleri	50
Şekil 4.4. DOS TNF- α seviyesinin tüm gruplardaki ortalama değerleri	51
Şekil 4.5. DOS NO seviyesinin tüm gruplardaki ortalama değerleri.....	52
Şekil 4.6. Tükürük IL-1 β seviyesinin tüm gruplardaki ortalama değerleri.....	53
Şekil 4.7. Tükürük TNF- α seviyesinin tüm gruplardaki ortalama değerleri.....	54
Şekil 4.8. Tükürük NO seviyesinin tüm gruplardaki ortalama değerleri.....	55

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Williams Sondu (Nordent, USA).....	33
Resim 3.2. Örnekleme bölgesi izole edilerek DOS örneği alındı.	36
Resim 3.3. Periotron 8000® cihazı kuru bir periopaper ile “00” skoru ile edilerek kalibre edildi.	36
Resim 3.4. Örnekleme bölgesinden alınan DOS örnekleri Periotron 8000® cihazında ölçülerek ependorf tüplerine konuldu.	37



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
BH	Behçet Hastalığı
TNF-α	Tümör Nekroze Faktör Alfa
IL-1	İnterlökin 1
IL-1β	İnterlökin 1 Beta
IL-1α	İnterlökin 1 Alfa
IL-4	İnterlökin 4
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
IL-10	İnterlökin 10
IL-11	İnterlökin 11
IL-12	İnterlökin 12
IL-13	İnterlökin 13
IL-17	İnterlökin 17
IL-18	İnterlökin 18
IL-27	İnterlökin 27
IFN-γ	İnterferon Gama
NO	Nitrik Oksit
Gi	Gingival indeks
Pi	Plak İndeksi
CD	Cep Derinliği
SKİ	Sondlamada Kanama İndeksi
KAS	Klinik Ataşman Seviyesi
MMP	Matriks Metalloproteinaz
HLA	Human Leukocyte Antigen - İnsan Lökosit Antijeni
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

Kısaltmalar	Açıklama
HSV	Herpes Simpleks Virus
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
PGE2	Prostaglandin E2
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay - Enzimatik Analiz ve Aktivite Belirleme Yöntemleri
NK	Natural Killer – Doğal Öldürücü
RA	Romatoid Artrit
SLE	Sistemik Lupus Eritamatosus
ANCA	Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
HSP	Heat Shock Protein - Isı Şok Proteinleri
Th1	T helper 1 - Yardımcı T 1
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
CPITN	Community Periodontal Index for Treatment Needs - Periodontal Tedavi Gereksinimi İndeksi
PBS	Fosfat Buffer Saline
TBS	Tris Base Saline
TMB	Tetrametil Benzidin
MCP-1/CCL2	Monosit Kemoatraktan Protein 1
HNP1-3	Human Neutrophil Peptides 1-3 - İnsan Nötrofil Peptid 1-3

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler ve üveit triadı ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır. Nadiren gastrointestinal sistem, vasküler ve santral sinir sistemi tutulumu da görülebilir [1]. Alevlenme ve remisyon dönemleri ile birlikte seyreder. Etiyolojisinde daha çok genetik, sonrasında coğrafik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüştür [2]. BH’de nötrofil aktivasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir, ancak nedeni tam olarak bilinmemektedir [3]. 1982 yılında, Ohno [4] tarafından İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen (HLA)) ile BH arasında ilişki olabileceği bulunmuştur. BH ile ilgili yapılan gen çalışmalarında, tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α) [5], major histokompatibilite kompleksi klas 1 zinciri ile ilişkili gen [6], interlökin 1 beta (IL-1 β) [7], endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) [8], koagülasyon faktörü V [9] ve interselüler adezyon molekülü [10] genleri gibi farklı genlerle ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. BH etiyolojisinde enfeksiyöz ajanlardan herpes simpleks virus (HSV) [11] ve bazı streptokok türlerinin [12] de ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Periodontal hastalıklar, periodontal dokuların, dişeti, alveoler kemik, periodontal ligament ve sementi etkileyen iltihabi hastalıklardır. Periodontal hastalıklar, 1999 Amerikan Periodontoloji Akademisi’ne göre gingivitis ve periodontitis olarak ikiye ayrılmaktadır [13]. Gingivitisin klinik görünümü genellikle, dişetin kırmızı, ödemli görüntüsü, uyarılmayla kanaması, dişeti konturunun değişmesi, plak ve diş taşı varlığı ile karakterizedir. Radyografik olarak bakıldığında alveoler krette kemik rezorpsiyonu bulunmamaktadır. Periodontitis ataşman kaybının görüldüğü, radyografik olarak kemik kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Periodontal dokularda enflamatuvar prosesin başlamasında, sitokinler anahtar rol oynarlar. Periodontal patogeneizde en çok çalışılmış ve en önemli proenflamatuvar sitokinler ise TNF- α ve IL-1 β ’ dır. İki sitokin de periodonsiyumun immun cevabının başlamasında, regülasyonunda etki göstererek, vasküler değişikliklere, savunma hücrelerinin migrasyonuna neden olurlar [14].

Nitrik oksit (NO) farklı dokular üzerinde çeşitli etkileri olan bir serbest oksijen radikalidir. NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından L-arjininden sentezlenmektedir. NOS, eNOS, nöronal NOS ve indüklenebilir NOS (iNOS) olarak üçe ayrılmaktadır. iNOS aktivitesi ve NO sentezinin periodontal dokuların enflamasyonunda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca yüksek NO seviyeleri, periodontitiste doku yıkımına neden olabilmektedir [15].

Dişeti hastalıklarının teşhis ve tedavisinde en çok çalışılan biyolojik sıvılar, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürüktür [16]. DOS, dişeti ile diş arasında bulunan, serum kaynaklı, bir sıvıdır. İçeriğinde periodontal hastalıkların teşhisi ve şiddetiyle ilişkili biyobelirteçler (sitokinler, enzimler, nonenzimatik proteinler, immunglobülinler, enflamatuar mediyatörler) bulunmaktadır [17]. Tükürük, periodontal hastalık teşhis ve takibi açısından daha pratik, noninvaziv ve ucuz bir yaklaşımdır ve periodontal hastalıkla ilgili genel bir değerlendirme sağlamaktadır [18].

BH ve periodontal hastalığın her ikisinin de çevresel, genetik faktörlerden etkilenmesi immün cevabın etiolojide rol oynaması, aralarında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir [5,19]. TNF- α , IL-1 β ile NO seviyelerinin periodontal hastalıkla ve BH ile ilişkili olduğunu ayrı ayrı gösteren çalışmalar bulunmaktadır [20–24]. Bu nedenle BH’li bireylerde bakteriyel enflamasyona karşı immün cevapta farklılıklar olduğu düşünülebilir. Etiyolojisinde bu kadar benzerlik taşıyan bu iki hastalığın birbirini etkileyip etkilemediği ise hala netleştirilememiştir [25].

BH ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar literatürde yer almıştır, ancak DOS ve tükürük örneklerindeki biyobelirteçlerin seviyelerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızın amacı, Behçet hastalarında periodontal sağlığın değerlendirilmesi ve DOS ve tükürük örneklerindeki biyobelirteçlerin varlığı araştırılarak BH ve periodontal hastalık ilişkisinin etiyopatogenezinin immünolojik ve biyokimyasal incelenmesidir. Çalışmada, 14 Behçet hastası periodontitis, 26 Behçet hastası gingivitis, 23 sistemik sağlıklı periodontitis ve 24 sistemik sağlıklı gingivitis hastası olmak üzere toplam 87 kişinin periodontal sağlık durumları klinik ve immunolojik olarak karşılaştırıldı. Bu hastalardan tükürük ve DOS örnekleri elde edilerek, TNF- α , IL-1 β ve NO seviyeleri değerlendirildi. Çalışmada sadece periodontal muayene yapıp, tükürük ve DOS örnekleri alınmış olup, ayrıca hem alevlenme hem remisyon dönemindeki Behçet hastaları dahil edildi.

2. GENEL BİLGİLER

Yaygın olarak gözlenen periodontal hastalıkların etiopatogenezinde konak cevabı önemli bir yer tutmaktadır. Bakteriyel plağa karşı gelişen konak cevabı, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir [26]. İmmün ve enflamatuvar mekanizmaları etkileyen hastalıklar, konak cevabında değişikliğe yol açarak periodontal hastalığı etkileyebileceği gibi, periodontal hastalıkların da sistemik hastalıklar için bir risk faktörü ve indikatörü olabileceğini araştıran çalışmalar bulunmaktadır [27].

Periodontal hastalıkların hangi sistemik hastalıklar ile ilişkisi olduğu tam olarak aydınlatılamadığı için, bu konuyla ilgili daha çok araştıma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, romatolojik hastalıklar, genetik bozukluklar, stres, hamilelik, sigara içme gibi sistemik durumlar ile periodontal hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [27].

BH etiolojisinde de, immün cevabın ve çevresel faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. [28]. Ayrıca, ağız lezyonları BH'nin teşhis ve tedavisinde önemli olduğu gibi, oral hijyen sağlanmasını da etkilemektedir. Periodontal hastalık ve BH'nin immün ve enflamatuvar mekanizmalarla yakın ilişkili olması, birbirlerini çift yönlü olarak etkileyebileceğini düşündürmektedir [29].

2.1. Periodontal Hastalık Tanımı

Periodontal hastalıklar, periodontal dokuları; dişeti, alveoler kemik, periodontal ligament ve sementi etkileyen kronik iltihabi hastalıklardır. Diş ve çevresinde bulunan mikrobiyal dental plak ve buna karşı gelişen konak cevabına bağlı olarak oluşmaktadır [14].

Periodontal hastalıklar, 1999 Amerikan Periodontoloji Akademisi'ne göre gingivitis ve periodontitis olarak ikiye ayrılmaktadır [13].

Gingivitis, klinik ataşman kaybının görülmediği, dişetinin renk, şekil, kıvam ve yüzey özelliklerinin etkilendiği geri dönüşü olan bir hastalıktır [13]. Dişetine komşu diş yüzeyinde plak birikimi devam ettikçe gingivitisin şiddeti artmaktadır. Ayrıca, sigara kullanımı, puberte dönemindeki çocuklar ve hamilelik gibi hormonal değişiklikler, fenitoin, siklosporin-A ve nifedipin gibi ilaçların kullanımı gibi durumlar da gingivitisin şiddetini etkilemektedir [30].

Periodontitis, kemik yıkımı ve ataşman kaybına bağlı derin periodontal cep ve apse oluşumu, dişlerde mobilite ve diş kayıplarının görüldüğü geri dönüşü olmayan bir hastalıktır [13]. Tüm periodontitis lezyonları öncesinde bir gingivitis hikayesi bulunurken, tüm gingivitis lezyonları periodontitise dönüşmemektedir [31]. Gingivitisin periodontitise nasıl dönüştüğü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır [31].

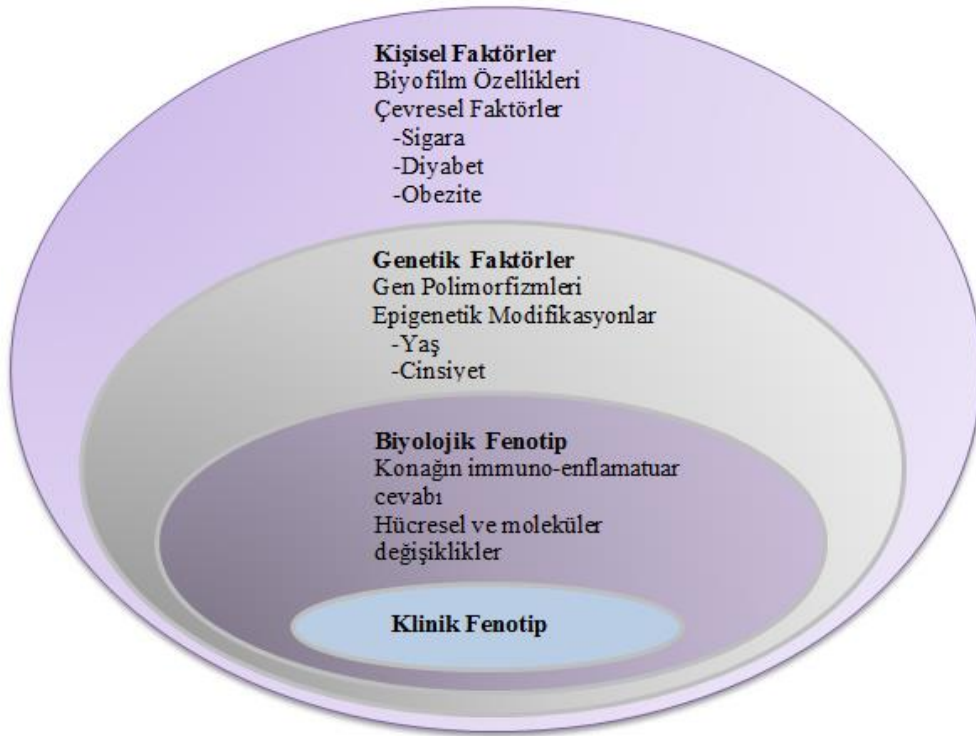
Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plak ile konağın verdiği cevap arasındaki etkileşimler sonucu oluşmaktadır. Page ve Schroeder [32] periodontal lezyonları histopatolojik olarak inceleyerek dört safhaya ayırmışlardır. Başlangıç lezyonları 2-4 gün içinde plak akümüasyonu ile başlar. Bu safhada, IL-1 β , TNF- α , IL-8, matriks metalloproteinaz (MMP), prostaglandin E2 (PGE2) gibi enflamatuar mediyatörler salgınır. Damar geçirgenliği artar, polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonu ve perivasküler kollajenin kaybı görülür. Erken lezyonlar, 4-7 gün içinde gelişir. Kapiller proliferasyon ve epitelde retepeg formasyonu oluşmuştur. Gingivitisin klinik görünümü olan eritem ve sonlamada kanama görülebilir. Baskın hücreler T lenfositlerdir. 2-3 hafta sonra, erken lezyon, yerleşik lezyona dönüşmektedir. Yerleşik lezyonlar, bağ dokusunda kollajen yıkımı ile devam eder, baskın hücreler B lenfositler ve plazma hücreleridir [32]. Bazı yerleşik lezyonlar yıllarca stabil kalabilirken, bazıları ilerleyici ve yıkıcı lezyonlara dönüşür [33].

İlerlemiş lezyonlar artık son safhadır ve periodontal doku yıkımının göstergesidir. Başlangıç, erken ve yerleşik dişeti lezyonları gingivitis, ilerlemiş dişeti lezyonu ise periodontitisi işaret etmektedir [31].

Gingivitis ve periodontitisin ortaya çıkması, konak cevabındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bazı kişilerin daha duyarlı olduğu genç yaşlarda periodontitise sahip olduğu görülürken, bazı kişilerde ise hiç periodontitis gelişmediği gözlenmektedir [26].

Wiedemann ve arkadaşlarının (1979) [34] yaptığı deneysel gingivitis çalışmasında 62 kişi yer almış, 21 gün süreyle oral hijyen alışkanlıklarını bırakmaları istenmiştir. 21 gün sonunda, 8 kişinin dirençli olduğu ve bu kişilerde gingivitis gelişmediği görülmüştür. 25 kişinin ise daha duyarlı olduğu ve 14. günde belirgin bir gingival enflamasyonunun olduğu gözlenmiştir.

Periodontal hastalık, mikrobiyal dental plak kompozisyonu, konak cevabı, kişisel özellikler (sigara, oral hijyen alışkanlıkları, parafonksiyonel davranışlar gibi), çevresel ve genetik faktörler gibi birçok durumdan etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır [26] (Şekil 2.1.).

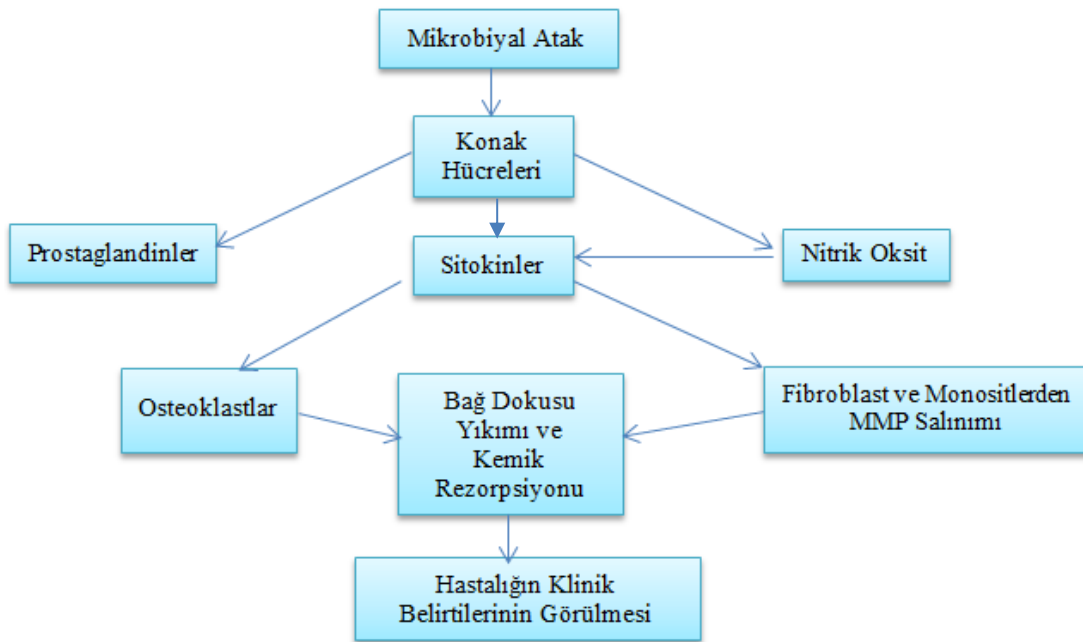


Şekil 2.1. Periodontitisin biyolojik sistem modeli [35]

2.1.1. Mikrobiyal dental plak

Mikroorganizmalar, oral hijyen uygulamalarının bırakılmasından kısa bir süre sonra diş yüzeylerinde kolonize olmakta ve biyofilm tabakası oluşturmaktadır. Biyofilm tabakası periodontitis, gingivitis, diş çürükleri, stomatit gibi birçok kronik hastalığa yol açmaktadır [36]. Mikrobiyal dental plak içerisinde 300'den fazla tür olmasına rağmen virülans faktörlerine bağlı olarak az bir kısmı periodontitis etiyolojisinde rol oynar ve periodontopatojen olarak adlandırılır [31,37]. Periodontal hastalıklı bölgelerden sıklıkla izole edilen *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Volinella recta*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Capnocytophaga* ve *Prevotella intermedia* periodontopatojen olarak kabul edilmektedir [32,38].

Mikroorganizmalar, bakteri ürünlerini salarak, direkt ve indirekt etki göstererek dokuları etkiler ve dişeti enflamasyonuna yol açar [26]. Direkt etkide, mikroorganizmalar salgıladıkları bazı enzim ve metabolik ürünlerle dokularda yıkıma neden olmaktadır. İndirekt etkide ise, bakteriler virülans mekanizmalarıyla konak cevabını aktive ederek sitokinlerin salınmasına ve doğal savunma mekanizmasının, konağın kendisine zarar vermesine neden olur [26] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Periodontitis gelişiminde moleküler mediyatörlerin rolü [26]

2.1.2. Sitokinler

Sitokinler, makrofaj, doğal öldürücü (Natural Killer (NK)) hücreler ve T lenfositlerden çevreye salınarak diğer hücrelerin fonksiyonlarını etkileyen moleküllerdir. Sistemik veya lokal olarak etki gösterirler [39].

Sitokinlerin normalden fazla salınımı birçok farklı durumun ortaya çıkmasına neden olur. IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi bazı sitokinler akut enflamasyonun başlamasında rol oynarlar [31]. Sağlıklı periodontal dokularda yapım ve yıkım mekanizması arasında bir denge mevcuttur. Antiinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılan IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi interlökinler enflamasyonu baskılar ve kemik rezorpsiyonunu önler [40,41]. Bu dengenin bozulması ise periodontal dokularda kemik yıkımına ve kollajen kaybına neden olur [42]. Birçok sitokin ve inflamatuvar mediyatörün periodontal hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur [31]. T hücrelerinden salınan sitokinlerin periodontal hastalığın ilerlemesi ya da stabil olarak kalmasına neden olduğu gösterilmiştir [43].

Stadler ve arkadaşları (2016) [44], yaptıkları bir derlemede kronik periodontitisli hastalar ve periodontal olarak sağlıklı kişilerde, cerrahi olmayan periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS'ta bulunan sitokin ve kemokin seviyelerini karşılaştıran çalışmaları değerlendirmişlerdir. İncelenen çalışmalarda, DOS'ta bulunan IL-1 β , IL-6, interferon gama (IFN- γ) ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1/CCL2)) seviyeleri kronik periodontitisli hastalarda daha yüksek olarak bulunmuş, periodontal tedavi sonrası IL-1 β ve IL-17'nin seviyesinin azaldığı, IL-4'ün seviyesinin ise arttığı bildirilmiştir.

Periodontal patogeneizde en çok çalışılmış sitokinler ise TNF- α ve IL-1 β ' dir. İki sitokin de periodonsiyumun immün cevabının başlamasında, regülasyonunda etki göstererek, vasküler değişikliklere, savunma hücrelerinin migrasyonuna neden olurlar [14].

Interlökin-1

IL-1 sitokin ailesi üç alt gruba ayrılmaktadır. Bunlardan IL-1 alt grubunun interlökin 1 alfa (IL-1 α), IL-1 β gibi çeşitli tipleri bulunmaktadır [45]. Multifonksiyonel proenflamatuvar sitokinlerdir. Enflamatuvar hücrelerin çağırılmasında, kemik rezorpsiyonunda, MMP'lerin salınımında ve birçok immün olayda etkilidir [39,46]. Enflame periodontal dokularda

sağlıklı bölgelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [47]. Periodontitisli hastalarda, DOS'taki IL-1 β seviyesi, IL-1 α ile karşılaştırıldığında, IL-1 β 'nın daha fazla olduğu tespit edilmiştir [48]. IL-1 β seviyesinin CD ve DOS hacmiyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [49].

Hou ve arkadaşları (2003) [20], kronik periodontitisli 14 hastanın dişeti doku örneklerinde enzimatik analiz ve aktivite belirleme yöntemleri (Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)) tekniği ile IL-1 β varlığını araştırmıştır. Hastaların dişetlerinin hem sağlıklı, hem de enflame bölgelerinden örnekler alınmıştır. Periodontitis lezyonlarında sitokin miktarının arttığı bulunmuş, sağlıklı dokularda ise IL-1 β tespit edilememiştir.

Kaushik ve arkadaşları (2011) [50], kronik periodontitis hastalarının faz 1 tedavi öncesi ve sonrası tükürük örneklerindeki IL-1 β seviyelerini karşılaştırmıştır. Çalışmada 28 kronik periodontitis hastası yer almıştır. Faz 1 tedaviden 1 ay sonra toplanan tükürük örneklerinde IL-1 β 'nın anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir.

Boronat-Catalá ve arkadaşları (2014) [51], yaptıkları bir meta-analizde 15 çalışma ele almışlardır. Bu çalışmalarda IL-1 β , IL-8, IL-18, IL-11, IL-12, TNF- α , IL-4, IL-17, IL-1 α ve IL-6 seviyeleri değerlendirilmiştir. En çok çalışılan sitokinin IL-1 β olduğu, gingivitiste tükürükte ve DOS'ta seviyesinin arttığı ve gingivitisin derecesinin belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Tümör nekroze faktör- α

Makrofajlar ve monositler tarafından sentezlenen proenflamatuar bir sitokindir. Çeşitli hücrelere enflamatuar ve immün olaylarda düzenleyici olarak rol üstlenir. TNF- α , kemotaktik faktörlerin, prostaglandinlerin, IL-1 β 'nın salınımını artırır [48]. Fibroblastlardan kollejenaz salınımına neden olur, periodontal dokuların yıkımında ve kemik rezorpsiyonunda rol oynar. TNF- α ve IL-1 β birlikte sinerjistik etki gösterirler [52]. TNF- α 'nın, cep derinliği (CD), gingival indeks (GI) ve plak indeksiyle (PI), paralellik göstermediği görülmüş ve erken enflamasyonda rol oynayabileceği düşünülmüştür [53].

Zhu ve arkadaşları (2010) [21] 96 periodontitis hastasında faz 1 tedavi öncesi ve sonrası DOS'taki TNF- α ve IL-8 seviyelerini, 50 periodontal sağlıklı kontrol grubuyla

karşılaştırmıştır. Periodontitis grubunun tedavi öncesi ve sonrası DOS'taki TNF- α ve IL-8 seviyelerinin, sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. TNF- α ve IL-8 seviyelerinin tedavi öncesine göre belirgin ölçüde azaldığı, periodontitisin şiddetiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir [21].

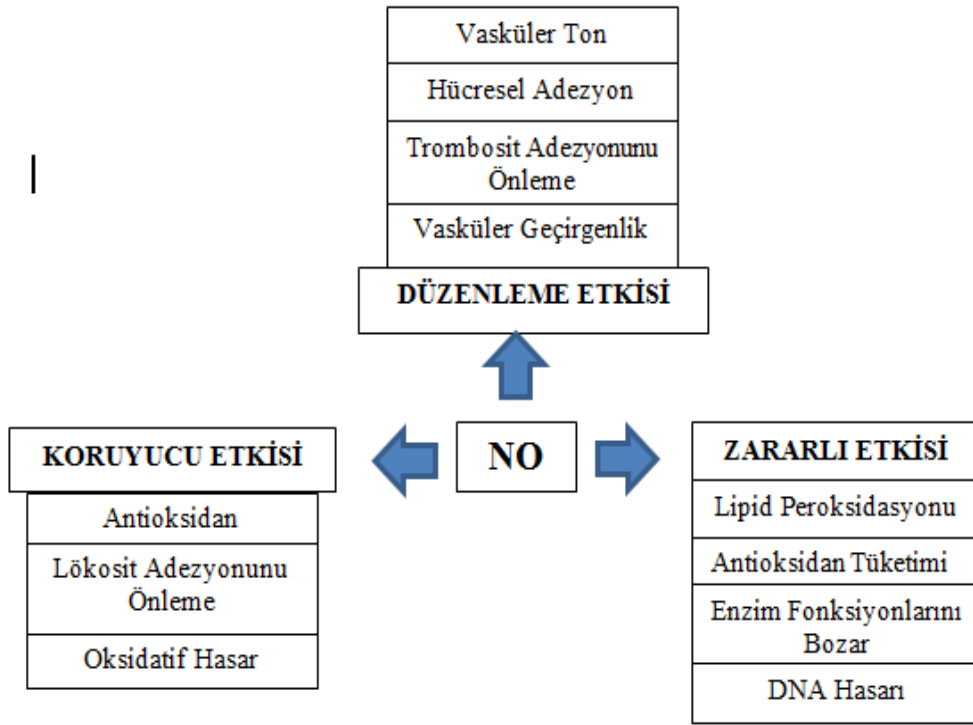
2.1.3. Nitrik oksit

NO, NOS enzimi tarafından L-arjininden sentezlenen toksik ve öldürücü bir serbest oksijen radikalidir. NOS, eNOS, nöronal NOS ve iNOS olarak üç tiptir [15]. Sitokinler, büyüme faktörleri ve vazoaaktif peptidler gibi moleküller arasındaki denge NO üretimini etkilemektedir. IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ ile sinerjistik etki gösterirken, transforme edici büyüme faktörü IL-4, IL-6, IL-8 ve IL-10 tarafından inhibe edilebilir [54].

iNOS tarafından sentezlenen NO, akut ve kronik enflamasyonda etki gösterirken, eNOS tarafından sentezlenen NO'nun damar bütünlüğünün korunması, vazodilatasyon, lökositlerin endotel hücrelerine yapışması, trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe etme gibi etkileri bulunmaktadır [55] (Şekil 2.3).

NO farklı konsantrasyonlarda değişik etkilere sahiptir. NO düşük konsantrasyonlarda sinir sistemi ve kanın sirkülasyonunda hemostatik, yüksek konsantrasyonlarda ise immünomodülatör etkiye sahiptir [56].

Periodontal dokuların enflamasyonunda iNOS aktivitesinin arttığı, periodontitisin patogeneğinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir [57,58]. NO'nun periodontal hastalık üzerinde olumlu ve olumsuz etkileri bulunmaktadır. Periodontal doku ve tükürükteki NO, oral kavitenin patojenik bakterilere karşı doğal savunmasında fonksiyon görür, antimikrobiyal aktivite gösterir [59]. NO periodontitis gelişiminde enflamasyonda rol oynayarak, alveoler kemik gibi konak dokularına karşı sitotoksik olarak yıkıcı etki gösterir kemik rezorpsiyonuna yol açar [22].



Şekil 2.3. Nitrik Oksitin İnsan Vücuduna Etkileri [60]

Hussain ve arkadaşları (2016) [22] yaptıkları bir çalışmada, gingivitis, kronik periodontitis ve agresif periodontitis hastalarının tükürük ve DOS'taki NO metabolitlerinin seviyesini karşılaştırmışlardır. Enflame periodontal dokularda iNOS aktivitesinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Tükürükte bulunan NO seviyesinin agresif periodontitis hastalarında, dişeti oluğu sıvısındaki NO seviyesinin ise, hem kronik periodontitis, hem agresif periodontitis hastalarında yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Andrukhov ve arkadaşları (2013) [61] ise, 89 generalize şiddetli periodontitis ve 56 periodontal sağlıklı sigara kullanmayan hastada serum ve tükürükte bulunan NO seviyesini değerlendirmişlerdir. Periodontitisli hastalarda daha düşük serum ve tükürük NO, daha yüksek kolesterol ve C reaktif protein seviyelerinin olduğunu rapor etmişlerdir.

Özer ve arkadaşlarının (2011) [62] yaptıkları bir çalışmada, periodontal tedavi öncesi tükürük ve dişeti biyopsi örneklerindeki NO seviyesinin, gingivitisli hastalarda periodontitisli hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Tedavi sonrasına bakıldığında, periodontitisli hastalarda tükürük NO seviyesinin arttığı, gingivitisli hastalarda ise, tükürük NO seviyesinin azaldığı gözlenmiştir. Biyopsi örneklerindeki NO seviyesinin ise hem gingivitis, hem periodontitisli hastalarda tedavi sonrasında azaldığı, arjinaz

seviyesinin ise, arttığı tespit edilmiştir. Tükürükteki arjinaz aktivitesindeki artışın, tükürük NO seviyesinde azalmaya neden olabileceğini belirtmişlerdir [62].

2.2. Periodontal Hastalık ve Tükürük

Tükürük, periodontal dokulardaki önemli proteinleri içeren ve kolayca toplanabilen renksiz, kokusuz, tatsız, hafif bulanık ve az kıvamlı karma bir sıvıdır [63]. Tükürükte periodontitis ve gingivitisle ilişkilendirilen sistemik ve lokal kaynaklı birçok biyobelirteç bulunmaktadır [64]. Bu nedenle, periodontal hastalıkların teşhis ve takibinde kullanılabilir [65].

Tükürük, uyarılmış veya uyarılmamış olmak üzere hastadan iki şekilde toplanabilmektedir [65].

Hastanın çiğneme ve tat alma fonksiyonlarının uyarılmasıyla tükürük miktarı arttırılarak, uyarılmış tükürük elde edilmektedir. Uyarılmamış tükürük toplanması sırasında, tükürük akış hızını arttıran veya tükürük salgısını uyarıcı bir ajan kullanılmamaktadır. Tükürük, spesifik bir bezden (spesifik tükürük) veya tüm tükürük bezlerinin (total tükürük) salgılarının karışımı olacak şekilde toplanabilir. Total tükürük sistemik hastalıkların değerlendirilmesi açısından kullanılabilir [18,65].

Jaedicke ve arkadaşları (2016) [45] yaptıkları bir derlemede, tükürükte bulunan biyobelirteçleri inceleyen çalışmaları değerlendirmişlerdir. Periodontal hastalıkta IL-1 β 'nın ve hepatosit büyüme faktörünün tükürükteki en stabil biyobelirteçler olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, tükürükte biyobelirteçlerin incelenmesinin, sistemik hastalıklar ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından önem taşıdığını bildirmişlerdir.

Mumcu ve arkadaşları (2012) [66], 95 Behçet hastası, 53 sistemik sağlıklı endodontik enfeksiyon veya perikoronitis görülen hasta ve 53 sistemik sağlıklı bireyde tükürükte, nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunan, insan nötrofil peptid (Human neutrophil peptides 1-3 (HNP1-3)) seviyelerini ELISA yöntemiyle ölçerek karşılaştırmışlardır. Behçet hastalarında, sistemik sağlıklı 2 gruba göre tükürük HNP1-3 seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durumun Behçet hastalarında nötrofil kemotaksisi ve fagozitosunun artmış olmasının bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, Behçet

hastalarında oral ülser aktivitesinin yüksek olduğu hastalarda HNP1-3 seviyesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Endodontik enfeksiyon ve perikoronitis görülen hasta grubunda ise, HNP1-3 seviyesinin diğer gruplara kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların periodontal sağlık durumu göz ardı edilmiştir.

2.3. Periodontal Hastalık ve Dişeti Oluğu Sıvısı

DOS serum kaynaklı, dişeti oluşunu yıkayan bir sıvıdır [16]. Saatte birkaç mikrolitre akış hızına sahiptir. Sağlıklı periodonsiyumda çok azdır ya da hiç bulunmamaktadır [67]. DOS, dişetinin ekstraselüler sıvısı olup, epitel hücreleri arasından sızarak dişeti oluşu içerisine akmaktadır. Epitelyal ataşmanın diş adezyonunu kuvvetlendirir ve dişetinin savunmasında görevli molekülleri ve hücreleri içerir [68].

Griffiths ve arkadaşları (2003) [67], DOS'un dişetinde hücrelerarasından kaynaklanan transüda olduğunu, gingival enflamasyonun gelişmesiyle eksüdaya dönüştüğünü belirtmişlerdir. DOS enflamasyon durumunda, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 gibi proenflamatuar sitokinleri, MMP'ler gibi enzimleri, immunglobülinler, proteinler, sodyum, potasyum, kalsiyum elektrolitleri gibi birçok molekülü içermektedir. DOS'ta bulunan hücresel bileşenler ise, % 70-80 nötrofil, % 10-20 monosit ve makrofajlar, % 5 mast hücreleri ve % 5 lenfositlerdir. DOS'taki bakteriyel veya konak doku kaynaklı ürünlerin tespit edilmesi periodontal hastalıkların teşhis ve patogenezinde kullanılabilmesi açısından önemlidir [17]. DOS, periodontal hastalıklarda dişetinde biyopsiye ihtiyaç duyulmadan alana özel değerlendirme yapma olanağı sunmaktadır [69].

Sistemik olarak alınan ilaçların DOS'a geçtiği ve sıvıyı etkilediği görülmüştür. Ayrıca periodontal tedavide kullanılan antibiyotiklerin dişeti oluşuna ulaşarak etki etmesine neden olmaktadır [70]. DOS miktarı ve içeriği, diyabet gibi sistemik hastalıklar ve cinsiyet hormonları gibi, hasta ile ilişkili faktörlerden etkilenmektedir [71]. DOS toplama ve değerlendirme yöntemleri ile bunlara etki eden çevresel (ısı-nem, buharlaşma vb.) faktörler de toplanan örneğin hacminde ve yapısında önemli değişikliklere neden olmaktadır [69].

DOS toplanırken, kan, tükürük ve plakla kontamine olmamasına dikkat edilmelidir.

DOS toplanmasında kullanılan yöntemler, dişeti yıkaması, mikropipetler ya da emici kağıt şeritlerin kullanılması olarak sayılabilir [67]. Klinikte en çok tercih edilen DOS toplama yöntemi ise, emici kağıt şeritlerin dişeti oluğunun içine 1 mm yerleştirilip 30 sn beklenerek elde edilmesidir [17].

2.4. Periodontal Hastalık Sistemik Durum İlişkisi

Bazı sistemik durumlar immün ve enflamatuvar mekanizmaları etkileyerek konak cevabında değişikliğe yol açar ve periodontal hastalığa yanıt olarak konak cevabını etkileyebilir [72]. Genetik polimorfizmler, immün ve enflamatuvar mekanizmaları etkileyen hastalıklar, polimorfonükleer lökositlerin sayısında ve fonksiyonunda azalma gibi durumlar periodontal doku yıkımını arttırmaktadır [27]. Ayrıca, periodontal hastalıklarda mikrobiyal dental plağa karşı şiddetli immuno- enflamatuvar cevap gelişmesi sistemik değişikliklere yol açabilir. Mikrobiyal dental plaktaki mikroorganizmaların, devamlılığı bozulmuş olan epitelden periodontal dokulara ve sistemik dolaşıma katılabildiği gösterilmiştir [73].

Periodontitisin hangi sistemik durumlarla ilişkisi olduğu tam olarak netleştirilememiştir. Periodontitisle diabetes mellitus [49], kardiyovasküler hastalıklar [74], düşük doğum ağırlığı [75], respiratuvar hastalıklar [76], obezite [77] gibi sistemik durumların ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Periodontitisin kronik seyirli enflamatuvar bir hastalık olması ve etiyolojisinde immün cevabın önemli yer tutması nedeniyle, otoimmün hastalıklarla ve immün mekanizmalarla ilişkili hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [78]. Otoimmün hastalıklardan romatoid artrit (RA) [79], sistemik lupus eritematosus (SLE) [80], psöriasis [81] gibi hastalıkların ve pemfigus vulgaris [82] gibi vezikülobülloz lezyonların da periodontitisle olan ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır.

Novo ve arkadaşları (1999) [83], 30 SLE ve 30 RA hastasında yaptıkları bir çalışmada, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği ile periodontitis arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. RA'lı hastalarda ANCA pozitifliği ile periodontitis arasında bir ilişki kurulamazken, periodontitis görülen, 15 SLE hastasında ANCA pozitif olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, SLE hastalarında ANCA pozitifliği görülmesinin, periodontitis riski açısından bir indikatör olabileceğini rapor etmişlerdir.

Tricamo ve arkadaşları (2006) [84] yaptıkları bir çalışmada, müköz membran pemfigoidli hastalarda dişeti enflamasyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca 5 yıldan daha önce muköz membran pemfigoidi teşhisi konmuş olan hastalarda daha fazla dişeti çekilmesi ve klas 1 furkasyon problemi olduğu bildirilmiştir.

Azizi ve arkadaşları (2012) [85], oral liken planus hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki periodontal durumu karşılaştırdığında, oral liken planus hastalarının periodontal sağlığının daha kötü olduğunu bildirmişlerdir.

Skudutyte-Rysstad ve arkadaşları (2014) [86], 50 psöriazis ve 50 sistemik sağlıklı kontrol grubunu, eksik diş sayısı, CD, KAS, dental plak varlığı, sondlamada kanama indeksi (SKİ) ve radyografide görülen alveol kemik kaybı açısından karşılaştırmışlardır. Psöriazisli hastalarda daha fazla eksik diş sayısı, plak miktarı ve SKİ olan diş bölgelerinin olduğunu göstermişlerdir. Psöriazisli hastalarda, periodontitis görülme prevalansının daha yüksek olduğunu ve daha fazla alveol kemik kaybı görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Choi ve arkadaşları (2016) [87], 206 RA hastası ve 88 sistemik sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, RA'lı hastalarda periodontitis görülme prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (%63,6- %34,1). Ayrıca, GI ve SKİ değerlerinin, RA görülme süresi, eritrosit sedimentasyon oranı ve RA'ya özgü bir parametre olan, sıklık peptid içeren sitrulin antikorları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Ramesh Kumar ve arkadaşları (2016) [88], otoimmün hastalığa sahip kişilerle, sistemik olarak sağlıklı kişiler arasında periodontal hastalık görülme prevalansını karşılaştırmışlardır. 98 RA, 60 SLE, 35 spondiloartropati, 27 sistemik sklerozis ve diğer otoimmün hastalıklardan 33 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Periodontal hastalık gelişme prevalansının otoimmün hastalarda (gingivitis %99,2 - periodontitis %73,9), sistemik sağlıklı kişilere (gingivitis %85,5 - periodontitis %14,9) göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

BH, mukozada ve ciltte lezyonlara yol açan, birçok farklı organ tutulumu olan bir hastalıktır. BH otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmese de, immune-enflamatuvar mekanizmalarla yakın ilişki içerisinde olan bir hastalıktır. BH'de serumda, gözyaşında ve sinovyal sıvıda yapılan incelemelerde sitokin seviyelerinde anlamlı farklılıklar olduğu rapor edilmiştir [89,90]. BH ve periodontal hastalığın immün mekanizmalarla ilişkili olması, önceden

yapılan farklı çalışmalarda ele alınmış, bu iki hastalığın etkileşim halinde olabileceği düşünülmüştür [25].

2.5. Behçet Hastalığı ve Tanımı

BH, tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler ve üveit triadı ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır. Daha az sıklıkla gastrointestinal sistem, vasküler sistem ve santral sinir sistemi tutulumu da olabilmektedir [1].

BH'ye benzeyen ilk tanım antik Yunan'da milattan önce 5. Yüzyılda Hipokrat tarafından yapılmıştır [91]. İlerleyen yıllarda oral aft, genital aft ve üveit semptomları defalarca gözlenmiş, ancak sifiliz ve tüberküloz gibi hastalıklarla ilişkilendirilerek tesadüfen bir arada olduğu düşünülmüştür [92]. 1937 yılında ilk kez hastalığın kesin klasik triadını bulan ve tek bir sendrom altında toplayan ise Türk dermatolog Dr. Hulusi Behçet olmuştur [93]. 1947 yılında Cenevre'de gerçekleşen Uluslararası Dermatoloji Kongresi'nde ise '*Behçet Hastalığı*' resmi olarak kabul edilmiştir [1,92] Dr. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlamasından sonra ise, '*Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu*' oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir [94].

2.5.1. Epidemiyoloji

BH'nin görülme sıklığı coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermektedir. İpek yolu boyunca uzanan 30'uncu ve 45'inci enlemler arasında bulunan Orta Asya, Akdeniz ve Asya ülkelerinde daha yaygın olarak görülmektedir [1]. BH'nin sık görüldüğü ülkelerin dağılımı nedeniyle '*İpek Yolu Hastalığı*' olarak da adlandırılmaktadır [95].

BH'de prevelansın en yoğun görüldüğü ülke Türkiye olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan kesitsel alan çalışmalarında, prevelans 100,000'de 20-421 olarak rapor edilmiştir [96–100]. Çölgeçen ve arkadaşları (2015) [101] ise, yaptıkları güncel bir çalışmada, Kayseri'de BH'nin görülme prevelansını 10,000'de 17 olarak bildirmişlerdir. BH'nin görülme prevelansı İsrail'de yapılan bir çalışmada 15,2/100,000 [102], İtalya'da 15,9/100,000 [103] olarak bildirilmiştir. BH, Batı ülkelerinde daha nadir olarak görülmektedir. İngiltere'deki ve Amerika'daki hastalık prevelansının 1/100,000'den daha az olduğu gösterilmiştir [104,105]. İsveç'te yapılan bir araştırmada İsveç kökenli kişilerde

prevelans 100,000’de 2, İsveç kökenli olmayanlarda ise 100,000’de 13,6 olarak rapor edilmiştir [106]. Almanya’da yapılan araştırmalarda 1989’a göre 1994’te prevelansın arttığı (100,000’de 1,68-100,000’de 2,26) ve hastaların %92’sinin Türk kökenli olduğu rapor edilmiştir [107]. Bu durum, BH’nin etiyolojisinde genetik faktörlerin çevresel faktörlerden daha önemli olduğunu göstermektedir [3].

Genellikle 20-40 yaşları arasında başlamaktadır, çocukluk çağında ve 50 yaşından sonra başlaması nadir olarak görülmektedir. Erken yaşlarda başladığında semptomlar daha ağırdır [108]. Alevlenme ve remisyon dönemleri ile birlikte seyretmektedir [109].

2.5.2. Etiyopatogenez

Genetik faktörler

BH’nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık bulunan bireylerde, coğrafik ve çevresel faktörler ile enfeksiyöz ajanların otoimmün prosesi başlattığı düşünülmektedir [110].

İlk kez 1982’de BH’nin HLA geniyle ilişkisi Ohno tarafından tanımlanmıştır [4]. BH ile ‘*HLA klas I gen bölgesinin, özellikle HLA-B51 geninin*’ BH için risk faktörü olduğu ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir [6,111,112]. Asya ve Akdeniz ülkelerinde HLA-B51 gen yayılımı ile BH’nin yayılımı arasında paralellik bulunmaktadır [113]. HLA-B51 taşıyan kişilerde BH olmasa bile nötrofil fonksiyonlarında artış olduğu gösterilmiştir [6].

BH’nin etiyolojisinde gen polimorfizmlerinin etkisini araştırmak amacıyla son yıllarda birçok araştırma yapılmıştır [5–9]. BH’nin farklı genlerle ilişkisine bakıldığında, TNF- α [5], major histokompatibilite kompleksi klas 1 zinciri ile ilişkili gen [6], IL-1 β [7], eNOS [8], koagülasyon faktörü V [9] ve interselüler adezyon molekülü [10] genleriyle de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Ahmad ve arkadaşları (2003) [114], BH ve TNF-1031T/C allelleri arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu ilişki iki şekilde açıklanabilir. İlk olarak TNF-1031T/C alleli direkt olarak BH’yi etkileyebilir. İkincil olarak, HLA bölgesindeki diğer polimorfik genlerle dağılım dengesizliğinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Akman ve arkadaşlarının (2008) [19] yaptığı bir çalışmada ise, IL-1 β -3962C alleli ile BH arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Enfeksiyöz ajanlar

BH etiolojisinde enfeksiyöz bir ajanın ya da bazı antijenlerin de rol oynadığı düşünülmektedir [115]. BH'nin etiolojisinde enfeksiyöz ajanların etkisine ilk dikkat çeken isimlerden birisi Dr. Hulusi Behçet'dir [116]. Enfeksiyöz ajanlardan HSV ve bazı streptokok türlerinin BH ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [11,12,117]

Behçet hastalarından alınan tükürükte, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA'sı gösterilmiştir [118]. Studd ve arkadaşlarının (1991) [11] yaptığı bir çalışmada, Behçet hastalarının serum anti HSV-1 antikor seviyesinin sistemik sağlıklı hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Doğal immün yanıtta görevli olan ısı şok proteinleri (Heat Shock Protein (HSP)) hemen her canlıda bulunan moleküllerdir. Bazı mikroorganizmalarda bulunan HSP ile insanlarda bulunan HSP'nin karışmasının otoimmünite gelişimine neden olduğu düşünülmektedir [119]. HSP'nin BH patogeneğinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir [120,121].

Lehner ve arkadaşları (1991) [119] yaptıkları bir çalışmada, Behçet hastalarının serumlarında HSP'ye karşı Ig A ve Ig G alt tiplerinde antikorların bulunduğunu saptamıştır. BH'nin etiolojisinde suçlanan 4 streptokok suşunda (*S. pyogenes*, *S. sanguis*, *S. faecalis*, ve *S. salivarius*) ise 65-KD'lik HSP'nin bulunduğunu göstermişlerdir. Oral florada bulunan streptokokların çapraz otoimmün reaksiyona yol açarak, BH'de mukozal lezyonlara neden olduğu düşünülmektedir [116].

Mumcu ve arkadaşları (2009) [117] ise, 106 Behçet hastası, 25 romatoid artrit hastası ile 42 sistemik sağlıklı kontrol grubunda tükürükteki *S. mutans* seviyelerini değerlendirmişlerdir. Behçet hastalarında tükürükteki *S. mutans* kolonizasyonunun sistemik sağlıklı gruba göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu, ancak romatoid artrit grubuyla anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. *S. mutans* seviyesini, aktif oral ülser varlığı, hastalık şiddeti ve erkek cinsiyetiyle ilişkili bulmuşlardır.

Erdem ve arkadaşları (2013) [122], 40 Behçet hastası ve 40 sistemik sağlıklı kontrol grubunda periodontal sağlık durumuna bakmaksızın, hastaların eksik ve dolgulu diş kaydederek, tükürüğün tamponlama kapasitesini, pH'ını, *S. mutans* ve *laktobasil* seviyesini ölçmüşlerdir. Behçet hastalarında eksik, doldulu diş sayısının, tükürük pH'ının ve tükürükteki *S. mutans* ve *laktobasil* seviyelerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Dental sağlıkla BH'nin yakın ilişki içerisinde olduğu, BH'nin önlenmesinde dental tedavinin ve rutin dental kontrollerin önemli olduğunu belirtmişlerdir.

İmmünolojik değişiklikler

Doğal immüno-enflamatuar cevap hızlı, nonspesifik ve kendini sınırlayıcıdır, ancak BH'de enflamasyon kontrolsüz seyreder ve konağa zarar verir. Behçet hastalarının serumlarında, myeloperoksidaz ve süperoksit gibi aktive nötrofillerden salınan faktörlerde, TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi çeşitli nötrofilleri uyaran sitokinlerde ve nötrofillerin kemotaksisi ve fagositozunda artış olduğu rapor edilmiştir [19,28,114,123].

Behçet hastalarında aktif dönemde, nötrofil infiltrasyonunun artmasıyla salınan bazı sitokinler yardımcı T 1 (T helper 1 - Th1) hücrelerini uyarır. Th1'den salınan sitokin ve kemokinler nötrofil hiperaktivasyonuna neden olur. Th1 ve nötrofillerin birbirini bu şekilde etkilemesi, BH'de immün cevabın temelini oluşturur. BH'de nötrofilik hiperaktivite ve nötrofillerden reaktif oksijen salınmasının, doku hasarına yol açtığı düşünülmektedir [124].

Behçet hastalarında, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-27, TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinlerin serumdaki değerlerinin sistemik sağlıklı bireylere göre arttığı rapor edilmiştir [24,125–127].

Akdeniz ve arkadaşlarının (2004) [24] yaptıkları bir çalışmada, Behçet hastalarının serumdaki TNF- α , IL-2, IL-6 ve NO seviyeleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. 27 Behçet hastası, 16 sağlıklı kontrol grubu çalışmada yer almıştır. Behçet hastalarında serum TNF- α , IL-2, IL-6 ve NO seviyelerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve BH'yle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Endotelial hücreler ve nitrik oksit

BH vaskülitte karakterize bir hastalıktır ve etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. BH’de vaskülit etiyopatogenezinde, endotel disfonksiyonunun ortaya çıkması ve NO üretiminin azalmasının önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir [128].

Salvarani ve arkadaşlarının (2002) [8] yaptıkları bir çalışmada, 73 Behçet hastası ve 135 sağlıklı kontrol grubundan kan örnekleri alınarak eNOS geninde BH’ye duyarlılığı olduğu düşünülen Glu-Asp298 genotipine bakılmıştır. Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla, Glu-Asp298 polimorfizminin daha sıklıkla görüldüğü rapor edilmiştir.

Onur ve arkadaşları (2011) [129], 55 Behçet hastası 20 sistemik sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırarak, oksidatif stresin artmasıyla serumda NO seviyesinin azaldığını ve bu durumun endotelial disfonksiyona yol açtığını bildirmişlerdir.

İşcan ve arkadaşları (2012) [89], aktif ve inaktif dönemdeki Behçet hastalarıyla sistemik sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırarak, gözyaşında bulunan NO seviyesini değerlendirmişlerdir. Hem aktif, hem de inaktif dönemdeki Behçet hastalarında gözyaşında bulunan NO seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirerek, BH’de yeni tedavi yaklaşımlarında NOS inhibitörlerinin de araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Otoimmünite

Bazı hastaların damar duvarlarında immün komplekslerin bulunması ve serumda dolaşan antikorların varlığı otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ayrıca tedavisinde siklosporin, azatioprin, gibi immünsupresiflerin kullanılması da bunu desteklemektedir [116].

Ailesel Akdeniz Ateşi gibi enflamatuvar atakların görülmesi ve belirgin bir otoimmün cevabın olmayışı otoenflamatuvar hastalık olduğunu da düşündürmektedir. BH hem otoimmün, hem de otoenflamatuvar hastalıklarla benzerlikler göstermektedir, ancak iki gruba dahil edilmemektedir [116].

2.5.3. Klinik Bulgular

Mukokutanöz lezyonlar

Ağız ülserleri

Hastalığın erken tanısında önemlidirler. Tekrarlayıcı ve ağrılı ülserlerdir. Behçet hastalarının tamamında oral ülserlerin görüldüğü rapor edilmiştir [130]. Başlangıçta aft olarak tanımlanırlar, ancak daha sık ve fazla sayıdadır. Daha çok keratinize olmayan dokularda olmak üzere, dudaklar, bukkal mukoza ve ağız tabanında ortaya çıkmaktadır. Minör, major ve herpetiform şeklinde olabilirler. 1 cm'den küçük aftlar minor aft olarak adlandırılır ve en çok bu formda görülür. Major ülserler 1 cm'den daha derin, ağrılı ülserlerdir. Herpetiform ülserler, 1-2 mm çapında küçük, çok sayıda ülserden meydana gelmektedir. Major ve herpetiform ülserler iyileşirken skar bırakabilirler [131].

Ayırıcı tanı, ilk olarak rekürrent aftöz stomatitle yapılır. Rekürrent intraoral herpes simpleks enfeksiyonu da herpetiform aftlara benzemektedir. Ayrıca, çölyak hastalığı, enflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, nötropeni, vitamin B12, demir ve folik asit eksikliğinde de tekrarlayan oral aftlar görüldüğünden ayırıcı tanıda önemlidir [109].

Genital ülserler

Ağız ülserleriyle görüntü olarak benzerdir, erkeklerde %85.6, kadınlarda %91 olarak görüldüğü bildirilmiştir [130]. Zemini nekrotik veya sarımtırak bir membranla kaplı oval veya yuvarlak şekilli, ağrılı ülserler şeklinde ortaya çıkarlar. Bir veya daha fazla sayıda olabilirler. Ağız ülserlerinden daha derin seyreder ve skar dokusu bırakma eğilimindedir. Kadınlarda labium major ve minörlerde, erkeklerde skrotumda daha çok görülmektedir. Genital bölgede ve ağızda tekrarlayıcı ülserlerin birlikte görülmesi BH'yi çağrıştırmaktadır [3].

Ayırıcı tanıda öncelikle rekürrent herpes genitalis düşünülmelidir. Ayrıca, fiks ilaç reaksiyonu, eritema multiforme, eroziv liken planus, otoimmün bullöz dermatozlar, sifiliz lezyonları da dikkate alınmalıdır [132].

Kutanöz lezyonlar

Papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar, tromboflebit ve ekstrasjenital ülserasyonlar gibi kutanöz lezyonlar da BH için major tanı kriterlerinden kabul edilmektedir [133].

Papülopüstüler lezyonlar

BH'nin en sık görülen deri lezyonlarıdır. Erkeklerde %59,5'inde, kadınlarda ise %48,3 olarak görüldüğü belirtilmiştir [130]. Papül şeklinde ortaya çıktıktan 24-48 saat sonra püstüle dönüşürler. Klinik ve histolojik olarak bakıldığında akne lezyonlarından ayırt edilemez [134]. Akneden farklı olarak daha çok vücutta ortaya çıkmaktadırlar. Ayırıcı tanıda akne lezyonları ve bakteriyel folikülit gibi lezyonlardan ayırt etmek önemlidir [133].

Eritema nodozum benzeri lezyonlar

Eritema nodosum benzeri lezyonlar görülme yüzdesi erkeklerde %45,5, kadınlarda ise %49,8 olarak bildirilmiştir [130]. Genellikle alt ekstremitelerde daha sıklıkla gözlenmektedir. Ülsere lezyonlara dönüşmeden, bazen pigmentasyon bırakarak, 2-3 hafta içinde iyileşirler. Eritema nodosum ve bazı sistemik hastalıkların bulgularıyla karışabilirler. Mikroskopik olarak bakıldığında diğer kutanöz lezyonlarda olduğu gibi vaskülit ya da vasküler reaksiyonlar görülmesi ayırıcı tanıda önemlidir [133].

Yüzeysel tromboflebit

Yüzeysel tromboflebit görülme yüzdesinin, kadınlara oranla, erkeklerde daha fazla olduğu rapor edilmiştir (kadınlarda %3,5 erkeklerde %17,5) [130]. Alt ekstremitelerde daha sık görülmektedir. Ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli ağrılı lezyonlardır. Eritema nodozum lezyonlarıyla benzerlik gösterebilir. Palpe edildiğinden ven içinde bulunan trombüs hissedilebilir [135].

Yüzeysel tromboflebit ven tutulumunun bir göstergesi olduğundan, derin ven trombozu açısından hastaların değerlendirilmesi gerekmektedir [132].

Göz bulguları

Oküler tutulum hastalarda görülme yüzdesi erkeklerde %38,1, kadınlarda %19,8 olarak bildirilmiştir [130]. Üveit, BH'deki majör bulgular arasında değerlendirilmektedir. Üveit, üvea dokusundaki enflamatuvar değişiklikleri ifade eden genel tanımlamadır. Gözdeki hastalığa ait belirtiler üvea dokusunda sınırlı kalmayıp, retinal vasküler sistem dolayısıyla retina ve optik siniri de kapsayabilir [3].

Göz tutulum bulgularının bir kısmı, her muayenede görülebilirken, bazı bulgular bir süre görülüp kaybolmaktadır. Görülüp kaybolan yani değişebilir özellikteki bulguların ortaya çıkması aktivasyon dönemini, kaybolması ise remisyon dönemini yansıtmaktadır [136].

İskelet, kas sistemi tutulumu

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleri içerisinde yer almamasına rağmen, artrit görülme sıklığı % 40-70 arasında değişmektedir [137]. Özellikle diz, ayak bileği, el bileği ve dirsek eklemlerinde genellikle asimetrik tutulum olmaktadır. Monoartiküler veya oligoartiküler tutulum görülebilir ve erkeklerde daha sıktır. Poliartiküler tutulum daha çok periferik küçük eklemlerde olmaktadır. BH'de artrit patogeneziyle ilgili bilgiler sınırlıdır. Genellikle birkaç hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Miyozit, fibromiyalji ve miyalji gibi bulgular da görülebilir [138]. Artritli hastalarda akne lezyonlarının daha fazla olduğu rapor edilmiştir [139].

Nörolojik bulgular

Nörolojik tutulumlu BH'ye Nöro-BH'de denilmektedir. Ülkemizdeki Behçet hastalarında nörolojik tutulum yaklaşık %5-7 arasındadır. Nörolojik bulgular genellikle hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat daha fazladır [140].

Çoğunlukla merkezi sinir sistemi tutulumuyla (MSS) sınırlıdır. BH'de MSS tutulumu, en çok parenkimal MSS tutulumu ve dural sinus trombozu olarak gözlenmektedir. Bunun dışında nadir olarak optik nöropati, aseptik menenjit, nöro-psikiyatrik tutulum, serebral arteriyel tutulum da görülebilir [140,141].

Behçet hastalarının çoğunda migren ve gerilim tipi baş ağrıları bulunmaktadır. Bu ağrıların özellikle oral aftlar, genital ülserler veya üveit gibi sistemik alevlenmeler sırasında arttığı görülmektedir [140].

Vasküler tutulum

BH'de vasküler tutulum prevalansının %7-49 civarında olduğu bildirilmiştir [142]. BH'de vasküler tutulum her iki cinsi eşit olarak etkiler ancak, erkeklerde daha ağır seyreder. BH'nin neden olduğu tüm lezyonların patolojisinde vaskülit olduğundan, sistemik vaskülit olarak sınıflandırılmaktadır [143]. Vasküler lezyonlar tüm organlardaki arter ve venleri etkileyebilmektedir. Vasküler tutulum kötü prognozu göstermektedir. Vasküler alanda görülen enflamatuvar olaylar akut ve destrüktiftir. Aktive nötrofiller süperoksit anyon radikalleri ve lizozomal enzimlerle vasküler duvarlarda yıkıcı etkiye neden olmaktadır. Endovasküler ve perivasküler enflamasyonlar ise, stenoz, trombüs ve anevrizmaya yol açmaktadır [144].

Vasküler tutulumda izlenen üç majör değişiklik venöz tromboz, arteriyel tromboz ve arteriyel anevrizma oluşumudur. Tromboza eğilim özelliği ile diğer vaskülitlerden farklılık göstermektedir [145].

Kardiak komplikasyonlardan, perikardit, koroner tromboz, anevrizma, endomiyokardiyal fibrozis, miyokardiyal enfarktüs geliştiği bildirilmiştir [146]. Behçet hastalarının %6'sında görülmektedir [144].

Venöz ve arteriyel tutulumu olan kişilerde yapılan cerrahi ve invazif işlemlerin sonrası damar duvarında paterji fenomenine benzer anevrizma veya tromboz gelişimi sık görülmektedir. Bu nedenle, tanı veya tedavi amaçlı invaziv işlemlerden kaçınılmasında yarar vardır [144]. BH'de mortalitenin iki önemli nedeni vasküler tutulum ve MSS tutulumudur [137].

Gastrointestinal lezyonlar

Gastrointestinal (GİS) lezyonlar en sık ileoçekal bölgeyi, daha az olarak özefagusu, nadiren rektum, anüs ve mideyi etkilemektedir [147]. GİS tutulumu ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. GİS lezyonları, Japonya'da %50-60, İngiltere'de %38-50 oranında,

Tayvan’da hastaların 1/3’ünde, İspanya’da 1/4’ünde görülürken Türkiye, Lübnan ve Suudi Arabistan’da nadir görülmektedir [148].

İntestinal ülserler çok sayıda olup spontan olarak perfore olabilirler [2]. Lokalize veya diffüz olabilir ve derin veya yüzeysel seyredir. GİS lezyonları barsak duvarındaki küçük damarlardaki vaskülit nedeniyle oluşmaktadır. Lezyonlar Crohn hastalığına benzer, ancak daha derin, enflamasyon daha az ve ödem mevcuttur [149].

2.5.4. Tanı yöntemleri

Laboratuvar tanı yöntemleri

Özel bir laboratuvar ya da histolojik tanı yöntemi yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein artmıştır, ancak hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişkili değildir. Serum immunglobulin ve kompleman düzeyleri yüksek olabilir. Rutin laboratuvar testleri, organ fonksiyonları değerlendirilir ve ayırıcı tanıda yardımcı olur. Behçet hastalığına özgü bir otoantikör bulunmamaktadır. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir. BH ile ilişkili olduğu düşünülen HLA-B51 geni ise, tanı kriterleri arasında yer almamaktadır [128].

Paterji testi

Deri hiperaktivitesini gösteren, hastalığın tanısına yardımcı olan bir testtir. İlk olarak 1937 yılında Blobner tarafından tanımlanmıştır [150]. Ön kol fleksör yüzüne 45 derecelik açı ile iki pikür olacak şekilde 20 gauge iğne kullanılarak uygulanmaktadır. Uygulamadan 24-48 saat sonra enjeksiyon bölgesinde eritemli papül ve püstülün gelişmesi pozitif olduğunu göstermektedir [132].

2.5.5. Uluslararası Behçet hastalığı tanı kriterleri

BH’nin patognomonik ya da duyarlılık gösteren bir laboratuvar testi ya da histolojik bulgusu yoktur. BH tanısı klinik bulgular değerlendirilerek konulur. Hastalığın tanısı için ‘Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu’ tarafından 1990 yılında oluşturulmuş olan kriterler kullanılır (Şekil 2.4.) [94]. Bu kriterler diğer klinik tablolar dışlandıktan sonra uygulanabilir [94].

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

Tekrarlayan oral aft- Bir yıl içerisinde en az üç defa tekrarlayan ve hekim tarafından tespit edilen minör, majör aftöz veya herpetiform lezyonlar
ve aşağıdakilerden ikisi;

Tekrarlayan genital ülser- Hekim ya da hasta tarafından gözlenen aftöz ülser ya da skar

Göz lezyonları- Anterior üveit, posterior üveit, yarık lamba ile vitreusta hücre ya da retinal vaskülit

Cilt lezyonları- Hekim ya da hasta tarafından gözlenen eritema nodozum, psödofollikülit ya da papülopüstüler lezyonlar

Paterji testi pozitifliği- Hekim tarafından 24-48 saatte değerlendirilen

Şekil 2.4. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri [94]

2.5.6. Behçet hastalığının tedavisi

Behçet hastalığının tedavisi, semptomlara yönelik ya da ampirik olarak yapılmaktadır. Tedavide hedefleri, mukokutanöz lezyonlarla ilişkili lezyonların tedavisi, ağrı ve fonksiyon kısıtlılığının ortadan kaldırılması, aktif enflamasyonun baskılanması, rekürren lezyonların şiddeti ve sıklığının azaltılması ve organ hasarının önlenmesidir. Sistemik, topikal ve gerektiğinde cerrahi tedavi uygulanmaktadır [128].

Sistemik tedavi

Kortikosteroidler, kolşisin, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, azatioprin, talidomid, siklosporin, antibiyotikler, TNF- α inhibitörleri kullanılmaktadır [151].

Kolşisin, nötrofil fonksiyonlarını inhibe ettiği için, BH’de sıklıkla reçete edilmektedir. TNF- α , lökotrien-B₄, prostaglandin E₂ ve siklooksijenaz 2 aktivitesini baskılar. Majör organ

tutulumu olmayan, oral ve genital ülserler, psödofolikülit, eritema nodozum gibi mukokutanöz ve kutanöz lezyonların varlığında kullanılmaktadır [152].

Kortikosteroidler, immüniteyi nonselektif baskılar ve siklooksijenaz, lipooksijenaz yolağını inhibe eder. Tek başına veya immünsupresiflerle birlikte kullanılmaktadır. Merkezi sinir sistemi ve pulmoner arter tutulumu olan hastalarda, üveit ataklarının kontrolünde kullanılmaktadır [152].

Azatioprinin, hastalarda üveit ataklarını azalttığı ve göz tutulumunu azalttığı gösterilmiştir. Oral ve genital ülser, artrit ve derin ven trombozu gelişimini önlemektedir [153].

Talidomid, immünomodülatör etki göstermektedir. Nötrofil fagozitozunu, lökosit, monosit kemotaksisini engeller. Bu ilaç çok çeşitli mekanizmalarla immünomodülatör etki gösterir [152].

Siklofosfamid, büyük damar tutulumu olan hastalarda; antibiyotikler, artriti olan hastalarda; siklosporinler, retinal vaskülit, progresif üveit ve görme keskinliğinin azaldığı durumlarda kullanılır [152].

İnfliximab, TNF- α inhibitörüdür. İmmünsupresif tedaviye cevap vermeyen durumlarda, özellikle görme keskinliğinin çok azaldığı vakalarda kullanılmaktadır [154]. MSS tutulumunda da etkili olduğu gösterilmiştir [155].

İnterferon, özellikle göz tutulumu olan hastalarda olmak üzere, mukokutanöz lezyonlarda ve eklem tutulumunda etkilidir [152].

Topikal tedavi

Oral ve genital ülserler varlığında, ağrı ve skar oluşumunu azaltmak, iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla kullanılmaktadır. Topikal tedavide, kortikosteroidler, antimikrobiyal ajanlar, sükralfat, amleksanoks, antienflamatuar preparatlar, lidokain, mepivakain gibi anesteziik jel ve merhemler kullanılmaktadır [152].

2.6. Periodontal Hastalık ve Behçet Hastalığı

BH ve periodontal hastalığın kronik enflamatuvar seyirli olması ve proeflamatuvar sitokinlerin hastalık aktivitesiyle artması benzer özellikler taşıdıklarını göstermektedir. Ayrıca oral aftların BH'nin tanısında önemli olması ve oral hijyen sağlanmasını güçleştirmesi açısından da önem taşımaktadır [29]. BH ve periodontal hastalığın immün mekanizmalarla ilişkili olması, önceden yapılan farklı çalışmalarda da ele alınmış, bu iki hastalığın etkileşim halinde olabileceği düşünülmüştür [25].

Çelenligil-Nazlıel ve arkadaşları, (1999) [25] Behçet hastalarının periodontal sağlığını ve oral mikroorganizmalara karşı oluşan serum Ig G antikor cevabını değerlendirmişlerdir. Çalışmada 33 Behçet hastası ile 15 sağlıklı kişi kontrol grubu yer almaktadır. Hastalardan PI, CD, SKİ değerleri alınmış, ağızda bulunan diş sayısı kaydedilmiştir. Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla tüm klinik parametrelerin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Plak örneklerinin mikrobiyal analizi sonucu, periodontitis görülen Behçet hastalarında *A. viscosus*, *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. oralis*, *P. intermedia* ve *E. corrodens* bakterilerine karşı oluşan sistemik antikor cevabında azalma olduğu, *A. actinomycetemcomitans*'a karşı oluşan serum antikor cevabının ise artmış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, BH'nin immün cevabı ile dental plağın ekolojisini değiştirdiğini ve periodontal hastalık gelişimini etkileyebileceğini belirtmişlerdir.

Mumcu ve arkadaşlarının (2004) [29] yaptıkları bir çalışmada, 120 Behçet hastası, 35 rekürren aftöz stomatit hastası ve 65 sağlıklı kontrol grubu yer almaktadır. Behçet hastaları kendi aralarında, hastalığın seyrine göre şiddetli (n=34), orta (n=42) ve hafif (n=44) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Ayrıca aktif oral ülser görülen hastalar da gruplanmıştır (n=92). Tedavide 71 hasta kolşisin, 39 hasta siklosporin A, azatioprin, kortikosteroid gibi immunsupresif ilaçlar kullanmaktadır. Yeni teşhis olan 10 hasta ise herhangi bir tedavi almamaktadır. Hastalardan PI, GI, CD ve SKİ değerleri alınmış, hastaların eksik, çürük ve dolgulu diş sayısı değerlendirilmiştir. Tüm klinik ölçümlerin kontrol grubuna kıyasla Behçet ve rekürren aftöz stomatit grubunda daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Oral ülserlerin ağırlı olması Behçet hastaları ve rekürren aftöz stomatitli hastalarda oral hijyen sağlanmasını etkilediği bildirilmiştir.

Akman ve arkadaşlarının (2007) [156] yaptıkları bir çalışmada, BH ve periodontal sağlık ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmada 86 Behçet hastası, 63 rekürren aftöz stomatit hastası, 82 sağlıklı kontrol grubu yer almıştır. Hastaların periodontal sağlık durumunun değerlendirilmesinde, Toplumda Periodontal Tedavi Gereksinimi İndeksi (Community Periodontal Index for Treatment Needs (CPITN)) kullanılmıştır. Behçet hastalarının CPITN ortalama değerleri Behçet hastalarında (1.79-0.96), rekürren aftöz stomatit hastaları (1.22-0.87) ve sağlıklı kontrol grubuna (1.18-0.98) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca BH'nin şiddeti ile CPITN değerleri arasında da pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Akman ve arkadaşlarının (2008) [5,19] yaptıkları diğer iki çalışmada ise, Behçet hastalarında TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β gen polimorfizmlerini araştırmışlardır ve periodontal sağlık durumuyla ilişkilendirmişlerdir. Behçet hastalarında, TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β gen allellerinin, kontrol gruplarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, TNF- α , IL-1 α ve IL-1 β gen polimorfizmi olan hastalarda periodontal indeks değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Karaçaylı ve arkadaşları (2009) [157] yaptıkları bir çalışmada, ağız sağlığı ve BH arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 29 Behçet hastasında periodontal tedavi uygulandıktan sonra hastalar 6 ay süreyle takip edilmiştir. Periodontal tedavi uygulaması sonrası, 2 gün içinde, oral aft aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. 6 ay süreyle yapılan takipte ise ağız ülserlerinin sayısının tedavi öncesine göre azaldığı rapor edilmiştir.

Arabacı ve arkadaşları (2009) [158] periodontal durum ve BH'nin şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmış, ağız ülserlerinin farklı tedavi seçeneklerini değerlendirmişlerdir. 28 Behçet hastasının PI, GI ve KAS ölçümleri değerlendirilmiş ve periodontal tedavi uygulanmıştır. Ağız ülserlerinin tedavisinde Nd-Yag lazer ya da topikal kortikosteroid kullanılmıştır. Tedavi öncesi ve tedaviden 1, 4 ve 7 gün sonrası ağrı durumu ile fonksiyonel komplikasyonlar incelenmiştir. En geç 72 saat içerisinde 1 ile 5 arasında oral aftı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi sonrası ağrı ve fonksiyon kısıtlaması görsel analog skalası skorları ile değerlendirilmiştir. 28 hasta 14 kişilik 2 gruba ayrılmış, ilk gruba Nd-Yag lazer, ikinci gruba ise günde 3 defa 1 hafta boyunca topikal kortikosteroid uygulaması yapılmıştır. Oral ülserlerin Nd-Yag lazerle tedavi edilmesinin hastalarda daha az ağrı ve fonksiyon kısıtlamasına neden olduğu rapor edilmiştir. Periodontal indeks

değerleri, oral ülserlerin sayısı ve diş fırçalama sıklığı Behçet hastalığının şiddeti ile ilişkili bulunmuştur.





3. GEREÇ VE YÖNTEM

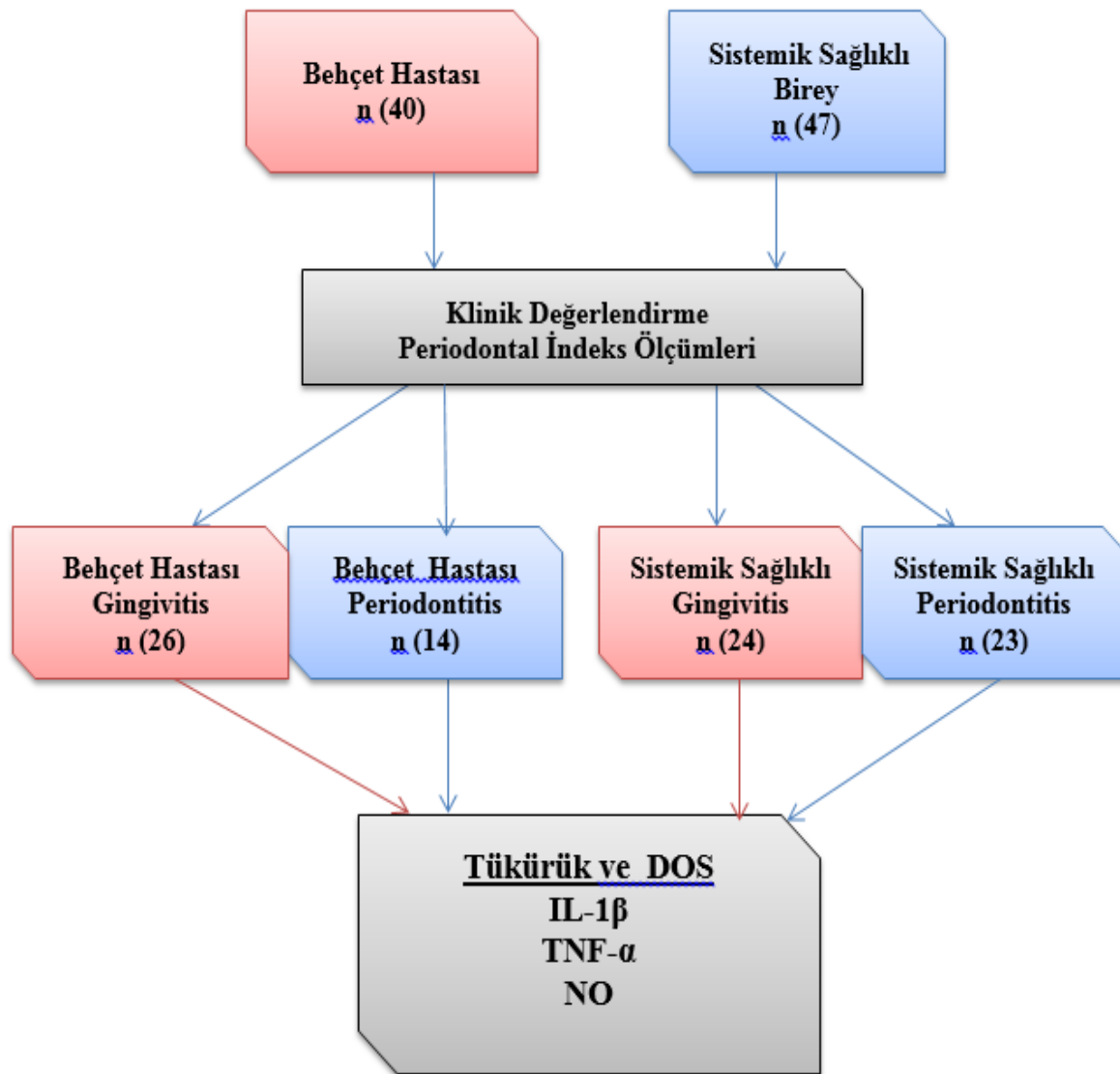
Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bölümü ve Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na Ocak 2015-Nisan 2016 tarihleri arasında başvuran, periodontal muayeneyi ve biyolojik sıvı örneklerini vermeyi kabul eden hastalar dahil edildi. Çalışmada, '*Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu*' kriterlerine göre Behçet tanısı konulan 40 hasta (24 kadın, 16 erkek) ve kontrol grubu olarak, yaş, cinsiyet ve eğitim durumu gibi benzer demografik özelliklere sahip, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na dişeti hastalığı şikayeti ile başvuran sistemik açıdan sağlıklı 47 kişi (26 kadın, 21 erkek) olmak üzere toplam 87 kişi yer aldı. Araştırmaya başlamadan önce '*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun*' '*16.01.2015 tarih*' ve '*25901600/43*' sayılı kararıyla onay alındı. Hastalara araştırmanın amacı hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılarak, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan kişilerin yaş, cinsiyet, eğitim, medeni durum ve oral hijyen alışkanlıkları kaydedildi. Behçet hastalarının tanı konulma zamanı sorgulandı, aldıkları tıbbi tedavinin türü öğrenildi.

Aşağıda belirtilen kriterlere sahip olan kişiler çalışmaya dahil edildi:

- Sigara kullanmayan,
- Behçet hastalığı dışında herhangi bir kronik rahatsızlığı bulunmayan (Diyabet, böbrek hastalıkları gibi),
- Hepatit, HIV ve tüberküloz gibi aktif enfeksiyon hastalığı olmayan,
- Son 6 ay içerisinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olan,
- Son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olan,
- Gebelik veya laktasyon döneminde olmayan.

3.1. Hasta Grupları ve Araştırma Planı

Çalışmamıza katılan hastaların dağılım Şekil 2.1’de izlenmektedir. Bu şekilde, sistemik sağlık durumlarına göre 48 sistemik sağlıklı ve 39 Behçet hastası olarak hastalar 2 grup olarak belirlendi. Ayrıca bu hastalar periodontal sağlık durumlarına göre kendi içinde tekrar 2’ye ayrıldı.



Şekil 3.1. Çalışma Planı

3.2. Araştırmada Kullanılan Klinik İndeks ve Ölçümler

Hastaların periodontal açıdan değerlendirilmesi için, her bir dişin 6 farklı yüzeyinden (Mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiolingual, lingual, distobukkal) PI (Sillness & Löe 1964) [159], GI (Löe & Sillness 1963) [160], SKİ (Ainamo & Bay 1975) [161], CD ve Klinik ataşman seviyesi (KAS), Williams sondu (Nordent, USA) (Resim 3.1.) kullanılarak kaydedildi.



Resim 3.1. Williams Sondu (Nordent, USA)

Kaydedilen değerler her diş için toplanıp 6'ya bölünerek, diş için, diş değerleri toplanıp diş sayısı×6 bölünerek, birey için ortalama değerler belirlendi. Klinik periodontal parametre değerleri tüm ağızdan alındı. Örnekleme (DOS) bölgesinin periodontal değerleri de ayrıca hesaplandı.

3.2.1. Periodontal Cep Derinliği

Periodontal sond dişin uzun aksına olabildiğince paralel tutulup cep içerisinde direnç hissedilinceye kadar dişeti kenarından dişeti cebi tabanına kadar olan mesafenin ölçümü yapıldı.

3.2.2. Sondlamada Kanama İndeksi (Ainamo ve Bay 1975) [161]

Periodontal cebin sondlanması takiben 10-15 saniye içinde oluşan kanamaya göre var veya yok olarak kaydedildi.

3.2.3. Plak İndeksi (Sillness ve L  e 1964) [159]

Bu indeks, çalışmaya katılan kişilerin oral hijyen durumlarının belirlenmesi ve serbest dişeti kenarı boyunca uzanan plağın kalınlığını belirlemek amacıyla kullanıldı. Plağı g  rebilmek için dişler, hava ile kurutuldu, plak boyanmadı.

Skorları

0 Dişte ve dişetinde hiç plak yok.

1 Çıplak g  zle g  zlenmeyen, ancak sond ucu dişeti sulkusunda gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı.

2 Dişeti b  lgesi inceden orta kalınlığa kadar plakla kaplıdır ve çıplak g  zle izlenir.

3 Yumuşak eklenti fazladır, kalınlığı dişeti sulkusunu doldurur.

3.2.4. Gingival İndeks (L  e ve Sillness 1963) [160]

Bu indekste çalışmaya katılan kişilerin serbest dişeti kenarındaki enflamasyon değerlendirildi.

Skorları

0 Sağlıklı dişeti

1 Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği ve   dem var, SK yok

2 Orta dereceli enflamasyon, dişeti, parlak, kırmızı ve   demlidir. SK var

3 Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya eğilim ve ülserasyon var

3.2.5. Klinik Ataşman Seviyesi

KAS, mine-sement sınırı ile sulkus tabanı arasındaki mesafe olarak hesaplandı. Tüm dişlerin KAS ölçümleri üçü (meziobukkal, bukkal ve distobukkal) bukkal yüzeyde, üçü de (meziolingual, lingual ve distolingual) lingual/palatinal toplam altı noktadan yapıldı. Kaydedilen değerler her diş için toplanarak altıya bölünerek diş için, diş değerleri toplanıp diş sayısına bölünerek birey için ortalama KAS değeri belirlendi.

3.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması

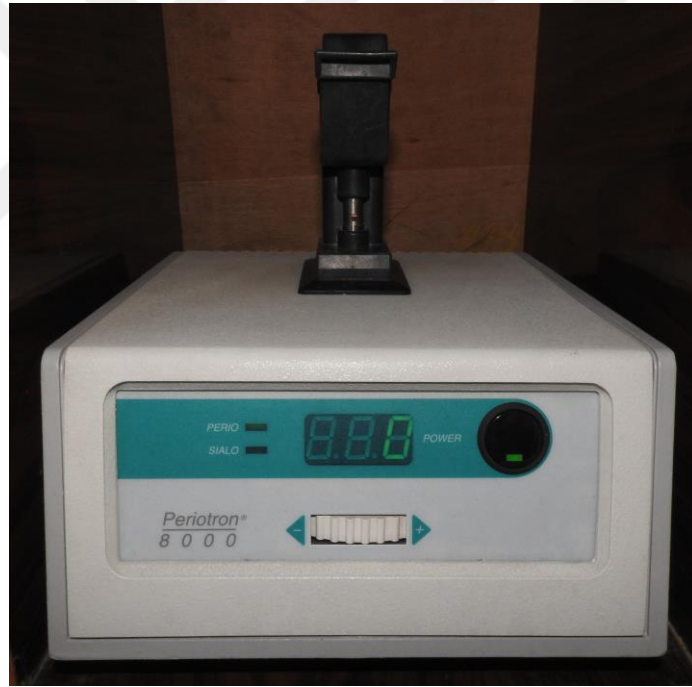
DOS alınması sırasında, örnekleme bölgeleri pamuk tamponlar ile izole edildi ve 10 sn. süre ile hava spreyi ile kurutuldu. DOS örnekleri, standardize filtre kağıt şeritleri (Periopaper® Proflow Inc. New York, USA) cep içerisine 1 mm yerleştirilip 30 sn. bekletilerek elde edildi. Kan ve tükürük ile kontamine olan filtre kağıtları değerlendirme dışı bırakıldı. DOS örnekleri, üzerinde protetik ve konservatif restorasyon bulunmayan dişlerin mesial ve distal yüzeylerinden alındı.

DOS hacmi ölçümünden önce bu ölçümün yapılacağı cihazın kalibrasyonu, kuru bir periopaper ile “00” skoru ile kontrol edildi. Periotron 8000® (Oraflow Inc., Plainview, New York, USA) cihazı kullanılarak DOS örneklerinin hacmi ölçülerek değerler kaydedildi.

DOS hacminin hesaplanabilmesi için, yazılım programı ile (MLCONVERT.exe software version 2.52, Oraflow, Amityville, NY) periotronda ölçülen değerler mikrolitreye çevrildi. DOS örneklerinin hacmi ölçüldükten sonra, ependorf tüpüne konularak, analiz gününe kadar -20 °C'de saklandı.



Resim 3.2. Örnekleme bölgesi izole edilerek DOS örneği alındı



Resim 3.3. Periotron 8000® cihazı kuru bir periopaper ile “00” skoru ile edilerek kalibre edildi



Resim 3.4. Örnekleme bölgesinden alınan DOS örnekleri Periotron 8000® cihazında ölçülerek ependorf tüplerine konuldu

3.4. Tükürük Örneklerinin Toplanması

Tükürük örnekleme işlemi, klinik periodontal muayeneden önce ve sabah erken saatlerde yapıldı. Tüm tükürük bezlerinden oluşan uyarılmamış tükürük örnekleri elde edildi. Hastalardan başını öne doğru eğerek bir bardağa tükürmeleri istendi. Tükürük örneklerinin alınmasında, tükürük akış hızını arttıran veya tükürük salgısını uyaran herhangi bir ajan kullanılmadı. Örnekler ependorf tüplerine konularak çalışma gününe kadar -20 °C dondurucuda bekletildi.

3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı ve Tükürük Örneklerinin Değerlendirilmesi

DOS ve tükürük örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Chem Well (Awareness Technology, Inc., USA) cihazı kullanılarak çalışıldı.

Biyokimyasal analiz öncesi, ependorf tüplerinde bulunan DOS örneklerine, 300 µL distile su eklendi ve örnekler 6 dakika süreyle, 5.000×g 4 °C'de santrifüj edildi.

3.6. IL-1β ve TNF-α'nın Enzimatik Analiz ve Aktivite Belirleme Yöntemleri ile Değerlendirilmesi

Örneklerdeki IL-1β miktarının tespiti için sensitivitesi <0.15 pg/ml olan 'İnsan IL1 beta kiti (Picocine™, Katalog No: EK0392, Boster Biological Technology, CA, USA)' kullanıldı.

Boster'in İnsan IL-1 β ELISA kiti, standart sandviç ELISA teknolojisine dayanan kitlerdir. 96 çukurcuk plaka, IL-1 β 'ya özgü antikorla kaplıdır. IL-1 β 'nın tespit edilebilmesi için standartlar ve test örnekleri bu çukurcuklara yerleştirilip, biyotinlenmiş antikor ilave edildi. Ardından PBS (Fosfat Buffer Saline) ve TBS (Tris Base Saline) tamponla yıkandı. Avidin-Biotin-Peroksidaz kompleksi eklendikten sonra oluşan serbest konjugatlar, PBS ve TBS tamponla yıkandı. HRP (Horseradish peroxidase) enzimatik reaksiyonunu harekete geçirmek için, HRP'nin substratı TMB (Tetrametil benzidin) kullanıldı. Asidik durdurucu solüsyon eklendiğinde sarıya dönüşen mavi renkte bir ürün elde edebilmek için, TMB, HRP ile katalize edildi. Levhalardan elde edilen sarının densitesi ölçüldüğünde, IL-1 β örnek miktarıyla orantılıdır.

TNF- α miktarının tespiti için ise sensitivitesi <1pg/ml olan 'İnsan TNF alfa kiti (Picocine™, Katalog No: EK0525, Boster Biological Technology, CA, USA)' kullanıldı. Boster'in İnsan TNF- α ELISA kiti, standart sandviç ELISA teknolojisine dayanan kitlerdir. 96 çukurcuk plaka, TNF- α 'ya özgü antikorla kaplıdır. IL-1 β 'ya yapılan işlemler, TNF- α için ayrıca yapıldı.

3.7. Nitrik Oksit'in Kolorimetrik Yöntem ile Değerlendirilmesi

NO ölçümünde, 'Nitrik Oksit kolorimetrik ölçüm kiti, (Oxford Biomedical Research, USA, Ürün No: NB98)' kullanıldı. Bu kit sulu çözeltideki 1 pmol/ μ L (~1 μ M) kadar küçük NO miktarını tam olarak ölçmek için kullanılabilmektedir.

Sulu çözeltide, NO hızlıca nitrit ve nitrata indirgenir. Griess reaktifiyle nitritin spektrofotometrik ölçümü basittir, ama nitrata ölçemez. Bu nedenle Griess reaktifiyle nitrit ölçümünden önce, nitrat, nitrat redüktaz enzimi kullanılarak nitrite çevrildi. Böylece total NO miktarı ölçüldü. Tamamlanan reaksiyon 540 nm'de okundu.

3.8. İstatistiksel Yöntemler

Araştırmada yer alan tüm hastaların tüm ağızdan alınan PI, GI, SKİ, CD ve KAS değerlerinin ortalaması kaydedildi. Örnekleme bölgesi PI, GI, CD ve SK ortalama değerleri ve DOS hacmi ayrıca hesaplandı. Tükürük ve DOS'ta bulunan TNF- α , IL-1 β ve NO seviyelerine ait elde edilen veriler istatistiksel olarak incelendi.

Çalışmada IBM SPSS 23 versiyonu kullanıldı. Ölçümler ve cevaplar için betimsel istatistikler ve frekans tabloları düzenlendi, istatistiksel veriler sayısal ve yüzdesel değerler olarak verildi. Çalışma dört farklı grup üzerinden yapıldı. Analizlerde grupların karşılıklı ve içiçe karşılaştırmaları hedeflendi. Karşılaştırmalarda bağımsız gruplar için t testi kullanıldı. 2'den daha çok gruba sahip ilaç etkilerinin karşılaştırmasında ANOVA testi yapıldı. ANOVA analizinde $p < 0,05$ anlamlı kabul edilerek Bonferoni düzeltmesi yapıldı. Sayısal ölçümlerin birbirleriyle korelasyon gösterip göstermediği Pearson korelasyon testiyle araştırıldı.





4. BULGULAR

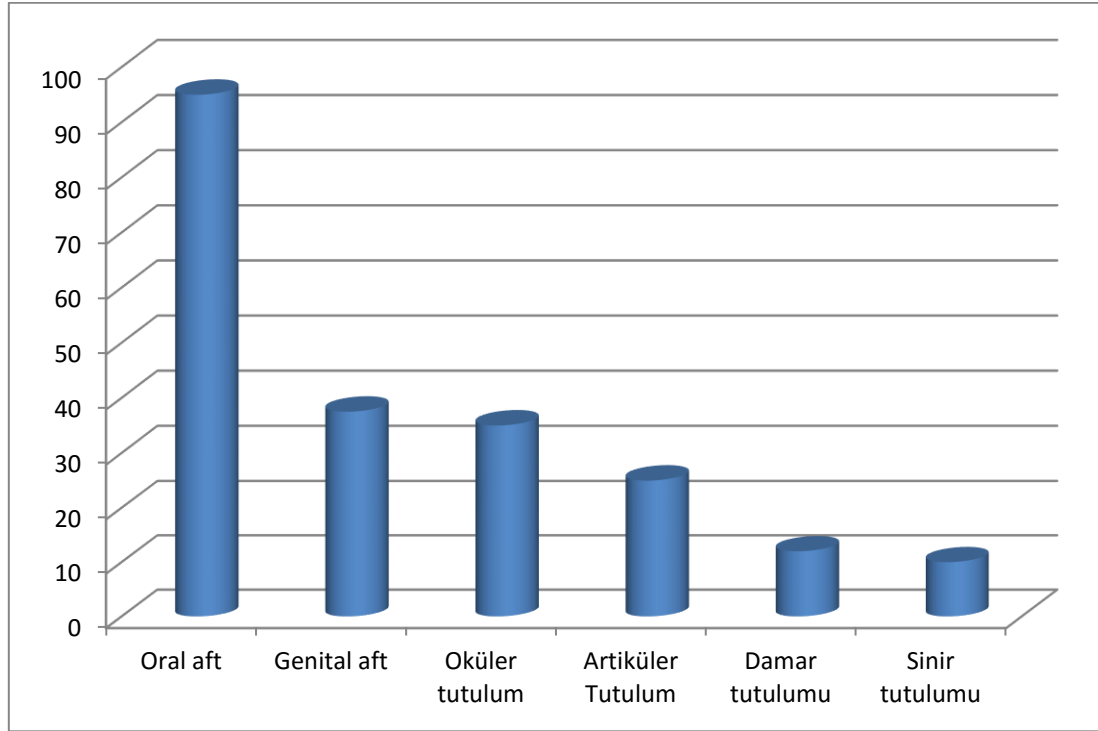
4.1. Behçet Hastalarının Demografik Özellikleri

Çalışma grubu ‘*Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu*’ tanı kriterlerine göre BH tanısı konulmuş, yaşları 21-65 arasında değişen (ortalama yaş) 24 kadın 16 erkek olmak üzere 40 Behçet hastasından, kontrol grubu ise yaşları 21-55 arasında değişen (ortalama), 26 kadın 21 erkek olmak üzere 47 sistemik sağlıklı kişiden oluşmaktadır.

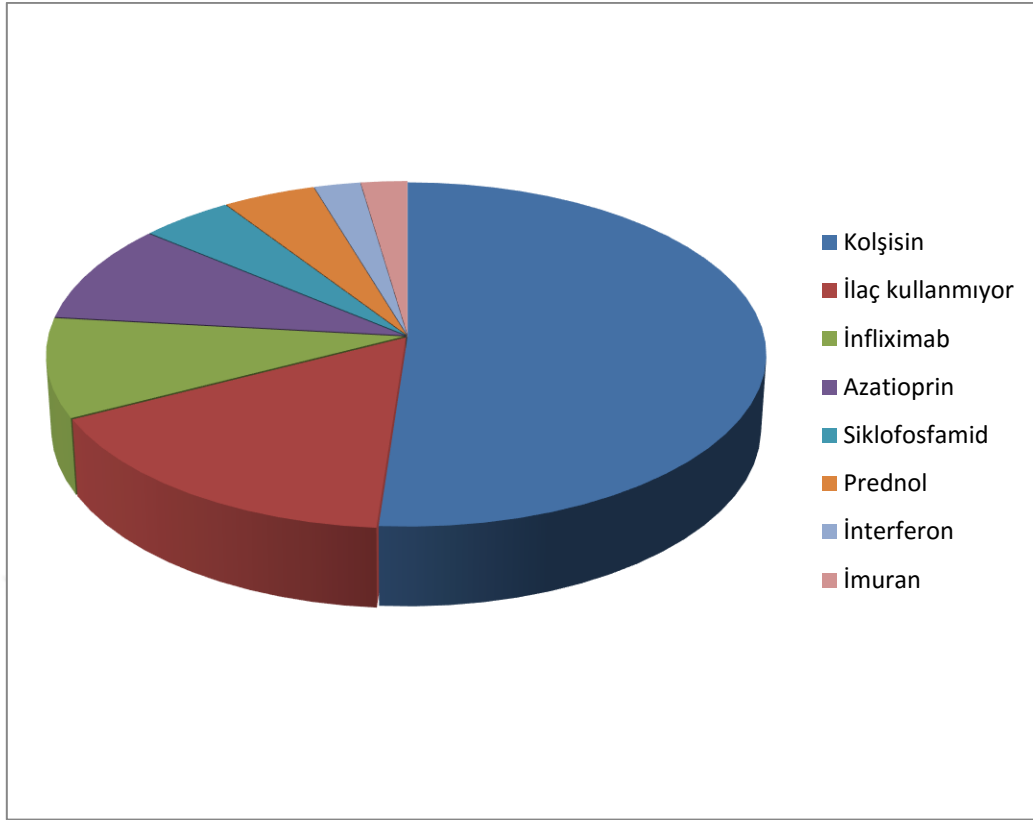
Çizelge 4.1. Hasta Gruplarına Göre Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Grup	Sayı	Cinsiyet	Yaş Ortalama + Standart Sapma
Behçet Hastası		15 Kadın	
Gingivitis	26	11 Erkek	37,269±11,000
Behçet Hastası		9 Kadın	
Periodontitis	14	5 Erkek	39,571±8,400
Sistemik Sağlıklı		9 Kadın	
Gingivitis	24	15 Erkek	34,250±9,298
Sistemik Sağlıklı		17 Kadın	
Periodontitis	23	6 Erkek	42,174±9,058

Behçet hastalarının hastalık süresi, 1 ay ve 23 yıl arasında değişmektedir. Behçet hastalarında görülen klinik bulgulara bakıldığında 40 hastadan 38’inde oral aft, 15’inde genital aft, 14’ünde oküler lezyonlar, 10’unda artiküler tutulum, 4’ünde sinir tutulumu, 5’inde damar tutulumu olduğu kaydedilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışmada yer alan Behçet hastalarında görülen klinik bulgular



Şekil 4.2. Çalışmada yer alan Behçet hastalarının tedavide kullandığı ilaçlar

Hastaların kullandığı ilaçlar tutulum tipine göre değişiklik göstermektedir. Behçet hastalarının 7'si herhangi bir ilaç kullanmamaktadır. Behçet tedavisinde 18 hasta kolşisin, 4 hasta TNF- α inhibitörü olan infliximab, diğerleri azatioprin, siklofosfamid, IFN, prednol ve imuran tek başına veya kombine olarak kullanmaktadır.

4.2. Hasta Gruplarının Tüm Ağız Klinik Ölçümleri ve İstatistiksel Karşılaştırmaları

Çizelge 4.2. Sistemik sağlık durumlarına göre aynı grupta yer alan hasta gruplarının periodontal sağlık durumlarının klinik bulgular açısından karşılaştırılması

Behçet Hastası Gingivitis			Behçet Hastası Periodontitis		
	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	P değeri
PI	1,35 ± 0,09	0,18 - 2,11	1,56 ± 0,15	0,77 - 2,73	p>0,05
GI	1,25 ± 0,08	0,26 - 1,88	1,43 ± 0,08	0,94 - 1,87	p>0,05
CD	2,05 ± 0,06	1,14 - 2,63	2,92 ± 0,17	2,30 - 4,36	p<0,001**
KAS	2,14 ± 0,06	1,22 - 2,72	3,25 ± 0,20	2,30 - 4,48	p<0,001**
SKİ	0,56 ± 0,04	0,29 - 1,00	0,75 ± 0,04	0,45 - 1,00	p<0,05*

Sistemik Sağlıklı Gingivitis			Sistemik Sağlıklı Periodontitis		
	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	P değeri
PI	1,27 ± 0,06	0,32 - 1,89	1,38 ± 0,11	0,16 - 2,18	p>0,05
GI	1,28 ± 0,07	0,33 - 1,79	1,47 ± 0,06	0,70 - 1,96	p>0,05
CD	2,30 ± 0,06	1,20 - 2,89	3,03 ± 0,10	2,22 - 4,05	p<0,05*
KAS	2,49 ± 0,08	2,05 - 3,74	3,28 ± 0,11	2,36 - 4,40	p<0,05*
SKİ	0,61 ± 0,04	0,25 - 0,90	0,81 ± 0,03	0,48 - 1,00	p<0,05*

Bağımsız t testi

**p<0,001 ve *p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Behçet periodontitis hastalarında Behçet gingivitis hastalarıyla karşılaştırıldığında, tüm ağız CD, KAS ve SKİ değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu (p<0,001, p<0,05), tüm ağız PI ve GI değerlerinde ise farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0,05).

Sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitis hastalarıyla karşılaştırıldığında, tüm ağız CD, KAS ve SKİ değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu (p<0,05), tüm ağız PI ve GI değerlerinde ise farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p>0,05).

Çizelge 4.3. Sistemik sağlık durumlarına göre ayrı grupta yer alan aynı periodontal hastalığa sahip bireylerin periodontal sağlık durumlarının klinik bulgular açısından karşılaştırılması

Sistemik Sağlıklı Gingivitis			Behçet Hastası Gingivitis		
	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	P değeri
PI	1,27 ± 0,06	0,32 - 1,89	1,35 ± 0,09	0,18 - 2,11	p>0,05
Gİ	1,28 ± 0,07	0,33 - 1,79	1,25 ± 0,08	0,26 - 1,88	p>0,05
CD	2,30 ± 0,06	1,20 - 2,89	2,05 ± 0,06	1,14 - 2,63	p<0,05*
KAS	2,49 ± 0,08	2,05 - 3,74	2,14 ± 0,06	1,22 - 2,72	p<0,01**
SKİ	0,61 ± 0,04	0,25 - 0,90	0,56 ± 0,04	0,29 - 1,00	p>0,05

Sistemik Sağlıklı Periodontitis			Behçet Hastası Periodontitis		
	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	P değeri
PI	1,38 ± 0,11	0,16 - 2,18	1,56 ± 0,15	0,77 - 2,73	p>0,05
Gİ	1,47 ± 0,06	0,70 - 1,96	1,43 ± 0,08	0,94 - 1,87	p>0,05
CD	3,03 ± 0,10	2,22 - 4,05	2,92 ± 0,17	2,30 - 4,36	p>0,05
KAS	3,28 ± 0,11	2,36 - 4,40	3,25 ± 0,20	2,30 - 4,48	p>0,05
SKİ	0,81 ± 0,03	0,48 - 1,00	0,75 ± 0,04	0,45 - 1,00	p>0,05

Bağımsız t testi

**p<0,01 ve *p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Behçet gingivitis hastaları sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre daha yüksek PI değerine sahipti, ancak farklılık anlamlı bulunmadı. (p>0,05).

Sistemik sağlıklı gingivitis hastalarında Behçet gingivitis hastalarına göre tüm ağız CD ve KAS değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu, tüm ağız SKİ ve Gİ değerlerinde fark olmadığı gözlemlendi (p<0,05, p<0,01).

Behçet periodontitis hastaları sistemik sağlıklı periodontitis hastalarına göre daha yüksek PI değerine sahipti, ancak farklılık anlamlı bulunmadı. (p>0,05).

Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastaları arasında tüm ağız GI, CD, KAS ve SKİ değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05).

4.3. Hasta Gruplarının Örneklem Bölgesinden Alınan Klinik Ölçümleri ve İmmünolojik Bulguları

Çizelge 4.4. Behçet hastalarının örneklem bölgesi klinik ölçümlerinin ve immünolojik değerlerinin karşılaştırılması

	Behçet Hastası Gingivitis		Behçet Hastası Periodontitis		P değeri
	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	
PI	1,21 ± 0,19	0,00 - 3,00	1,78 ± 0,21	0,00 - 3,00	p<0,05*
GI	1,38 ± 0,11	0,00 - 2,00	1,53 ± 0,12	1,00 - 2,00	p>0,05
CD	2,09 ± 0,12	1,00 - 3,50	3,82 ± 0,29	2,50 - 6,00	p<0,001***
SKI	0,63 ± 0,06	0,00 - 1,00	0,87 ± 0,04	0,50 - 1,00	p<0,01**
DOS HACMİ	0,16 ± 0,02	0,03 - 0,40	0,44 ± 0,09	0,09 - 1,23	p<0,05*
DOS IL-1β	35,24 ± 7,63	2,42 - 147,67	67,31 ± 18,27	4,79 - 268,96	p<0,05*
DOS TNF-α	41,55 ± 9,34	15,29 - 251,92	35,60 ± 9,90	17,39 - 161,15	p>0,05
DOS NO	20,89 ± 2,04	4,23 - 48,82	17,24 ± 1,92	8,68 - 32,020	p>0,05
TÜKÜRÜK IL-1β	229,47 ± 28,25	51,78 - 567,20	272,36 ± 53,20	38,76 - 617,59	p>0,05
TÜKÜRÜK TNF-α	36,36 ± 5,16	21,17 - 136,10	36,60 ± 5,00	21,17 - 81,15	p>0,05
TÜKÜRÜK NO	77,78 ± 15,97	1,16 - 277,67	82,85 ± 23,504	1,75 - 223,55	p>0,05

Bağımsız t testi

***p<0,001, **p<0,01 ve *p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Behçet periodontitis hastalarında DOS örneklem bölgesi PI, CD ve SKI değerleri, DOS hacmi ve IL-1β seviyesinin, Behçet gingivitis hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (p<0,05, p<0,001, p<0,01).

Tükürükde sitokin seviyelerine bakıldığında Behçet periodontitis hastalarında Behçet gingivitis hastalarına göre, IL-1β seviyesi daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Tükürük TNF-α ve NO seviyelerinde ise anlamlı bir farklılık görülmedi. (p>0,05).

Çizelge 4.5. Sistemik sağlıklı bireylerde örneklem bölgesi klinik ölçümlerinin ve immünolojik değerlerinin karşılaştırılması

	Sistemik Sağlıklı Gingivitis		Sistemik Sağlıklı Periodontitis		P değeri
	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	
PI	1,30 ± 0,16	0,00 - 3,00	1,53 ± 0,12	1,00 - 2,00	p>0,05
Gİ	1,36 ± 0,08	0,50 - 2,00	1,56 ± 0,12	0,50 - 3,00	p>0,05
CD	2,62 ± 0,10	2,00 - 4,00	3,89 ± 0,18	2,50 - 5,50	p<0,001***
SKI	0,63 ± 0,05	0,13 - 1,00	0,81 ± 0,04	0,16 - 1,00	p<0,05*
DOS	0,13 ± 0,02	0,03 - 0,33	0,39 ± 0,05	0,09 - 1,12	p<0,05*
HACMİ					
DOS	37,88 ± 7,62	2,66 - 139,14	70,56 ± 12,01	6,43 - 198,24	p<0,05*
IL-1β					
DOS	27,81 ± 2,00	14,95 - 50,84	24,88 ± 1,87	14,95 - 47,41	p>0,05
TNF-α					
DOS	19,33 ± 2,93	0,05 - 68,52	9,45 ± 1,87	0,01 - 38,81	p<0,01**
NO					
TÜKÜRÜK	142,01 ± 31,86	1,53 - 596,77	294,22 ± 41,54	32,96 - 624,58	p<0,01**
IL-1β					
TÜKÜRÜK	23,53 ± 0,57	18,77 - 31,78	25,96 ± 1,69	17,16 - 53,61	p>0,05
TNF-α					
TÜKÜRÜK	213,15 ± 25,47	16,63 - 429,71	154,18 ± 27,73	2,47 - 423,41	p>0,05
NO					

Bağımsız t testi

***p<0,001, **p<0,01 ve *p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında, DOS örneklem bölgesi PI, CD ve SKI ortalamalarının sistemik sağlıklı gingivitise göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (p<0,05, p<0,001). Ayrıca, sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında, DOS hacmi, DOS IL-1β seviyesinin de anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p<0,05).

NO seviyesi sistemik sağlıklı gingivitis hastalarında, sistemik sağlıklı periodontitise göre DOS'ta anlamlı yüksek bulundu (p<0,01). Sistemik sağlıklı gingivitis hastalarında tükürük NO seviyesine bakıldığında ise, sistemik sağlıklı periodontitis hastalarına göre anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu görüldü (p>0,05).

Sistemik sağlıklı periodontitisli hastalarda, sisitemik sağlıklı gingivitisli hastalara göre, tükürük IL1-β seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (p<0,01). Tükürük TNF-α seviyesinde ise, iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

.Çizelge 4.6. Behçet gingivitis ve sistemik sağlıklı gingivitis hastalarının örnekleme bölgesi klinik ölçümlerinin ve immünolojik değerlerinin karşılaştırılması

	Sistemik Sağlıklı Gingivitis		Behçet Hastası Gingivitis		P değeri
	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	
Pİ	1,30 ± 0,16	0,00 - 3,00	1,21 ± 0,19	0,00 - 3,00	p>0,05
Gİ	1,36 ± 0,08	0,50 - 2,00	1,38 ± 0,11	0,00 - 2,00	p>0,05
CD	2,62 ± 0,10	2,00 - 4,00	2,09 ± 0,12	1,00 - 3,50	p<0,01**
SKİ	0,63 ± 0,05	0,13 - 1,00	0,63 ± 0,06	0,00 - 1,00	p>0,05
DOS	0,13 ± 0,02	0,03 - 0,33	0,16 ± 0,02	0,03 - 0,40	p>0,05
HACMİ					
DOS	37,88 ± 7,62	2,66 - 139,14	35,24 ± 7,63	2,42 - 147,67	p>0,05
IL-1β					
DOS	27,81 ± 2,00	14,95 - 50,84	41,55 ± 9,34	15,29 - 251,92	p>0,05
TNF-α					
DOS	19,33 ± 2,93	0,05 - 68,52	20,89 ± 2,04	4,23 - 48,82	p>0,05
NO					
TÜKÜRÜK	142,01 ± 31,86	1,53 - 596,77	229,47 ± 28,25	51,78 - 567,20	p<0,05*
IL-1β					
TÜKÜRÜK	23,53 ± 0,57	18,77 - 31,78	36,36 ± 5,16	21,17 - 136,10	p<0,05*
TNF-α					
TÜKÜRÜK	213,15 ± 25,47	16,63 - 429,71	77,78 ± 15,97	1,16 - 277,67	p<0,001***
NO					

Bağımsız t testi

***p<0,001, **p<0,01 ve *p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sistemik sağlıklı gingivitis hastalarında, DOS örnekleme bölgesindeki CD, Behçet gingivitis hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,01).

Sistemik sağlıklı gingivitis ve Behçet gingivitis grupları arasında DOS IL1-β ve NO seviyelerinde anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05). Behçet gingivitis hastalarında, DOS TNF-α seviyesinin anlamlı bir farklılık olmasa da daha yüksek olduğu görüldü (0,05<p<0,1)

Tükürük örneklerine bakıldığında, Behçet gingivitis hastalarında, sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre, IL-1β ve TNF-α seviyelerinin anlamlı yüksek olduğu görülürken (p<0,05), NO seviyesinin anlamlı ölçüde düşük olduğu bulundu (p<0,001).

Çizelge 4.7. Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastalarının örnekleme bölgesi klinik ölçümlerinin ve immünolojik değerlerinin karşılaştırılması

	Sistemik Sağlıklı Periodontitis		Behçet Hastası Periodontitis		P değeri
	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	Ortalama± Standart Hata	Min-Maks	
PI	1,53 ± 0,12	1,00 - 2,00	1,78 ± 0,21	0,00 - 3,00	p>0,05
GI	1,56 ± 0,12	0,50 - 3,00	1,53 ± 0,12	1,00 - 2,00	p>0,05
CD	3,89 ± 0,18	2,50 - 5,50	3,82 ± 0,29	2,5 - 6,00	p>0,05
SKI	0,81 ± 0,04	0,16 - 1,00	0,87 ± 0,04	0,50 - 1,00	p>0,05
DOS	0,39 ± 0,05	0,09 - 1,12	0,44 ± 0,09	0,09 - 1,23	p>0,05
HACMİ					
DOS	70,56 ± 12,01	6,43 - 198,24	67,31 ± 18,27	4,79 - 268,96	p>0,05
IL-1β					
DOS	24,88 ± 1,87	14,95 - 47,41	35,60 ± 9,90	17,39 - 161,15	p>0,05
TNF-α					
DOS	9,45 ± 1,87	0,01 - 38,81	17,24 ± 1,92	8,68 - 32,020	p<0,01**
NO					
TÜKÜRÜK	294,22 ± 41,54	32,96 - 624,58	272,36 ± 53,20	38,76 - 617,59	p>0,05
IL-1β					
TÜKÜRÜK	25,96 ± 1,69	17,16 - 53,61	36,60 ± 5,00	21,17 - 81,15	p<0,05*
TNF-α					
TÜKÜRÜK	154,18 ± 27,73	2,47 - 423,41	82,85 ± 23,504	1,75 - 223,55	p<0,05*
NO					

Bağımsız t testi

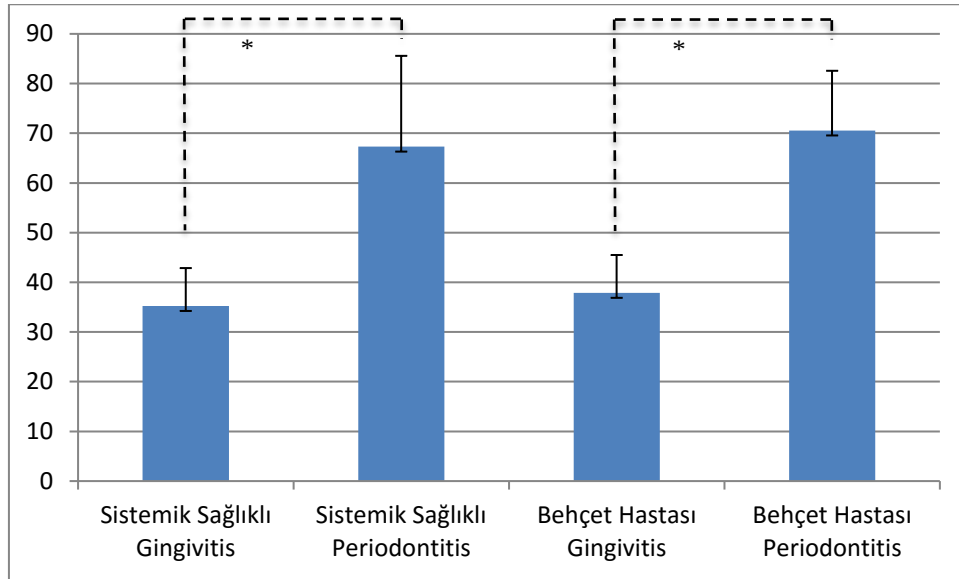
**p<0,01 ve *p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sistemik sağlıklı periodontitis ve Behçet periodontitis hastaları arasında, örnekleme bölgesi PI, GI, CD, SKI ölçümlerinde ve DOS hacminde anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Sistemik sağlıklı periodontitis ve Behçet periodontitis hastaları arasında DOS IL-1β ve TNF-α seviyesinde anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05).

Behçet periodontitis hastalarında, sistemik sağlıklı periodontitisli hastalara göre, DOS'ta NO seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (p<0,01), tükürükteki NO anlamlı olarak daha düşük olarak ölçüldü (p<0,05).

4.4. Tüm Hasta Gruplarında Yapılan İmmünolojik Ölçümlerin Karşılaştırılması



* $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır.

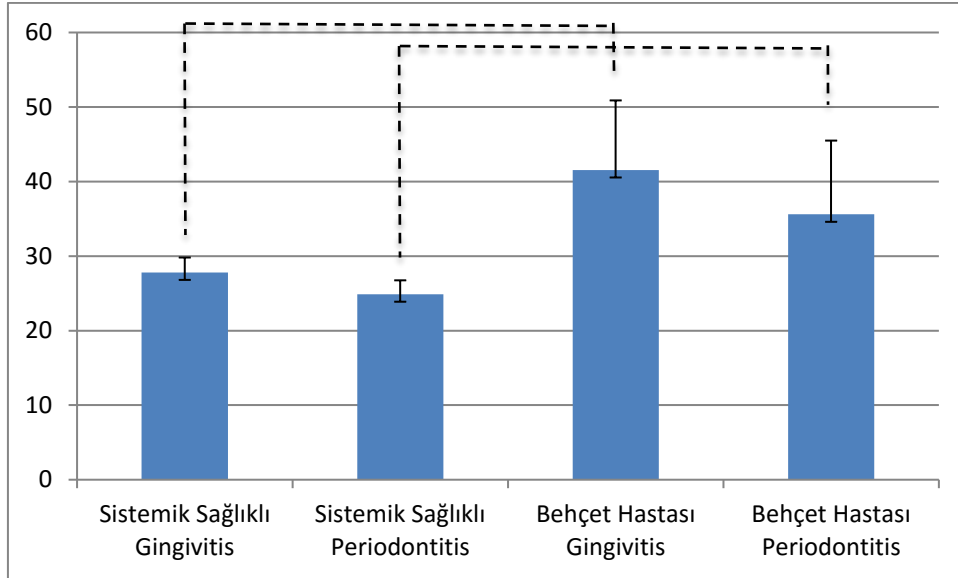
Şekil 4.3. DOS IL-1 β seviyesinin tüm gruplardaki ortalama değerleri

DOS IL-1 β seviyesi, Behçet periodontitis hastalarında Behçet gingivitis hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).

DOS IL-1 β seviyesi, sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).

DOS IL-1 β seviyesinde, Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

DOS IL-1 β seviyesinde, Behçet gingivitis ve sistemik sağlıklı gingivitis hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$).



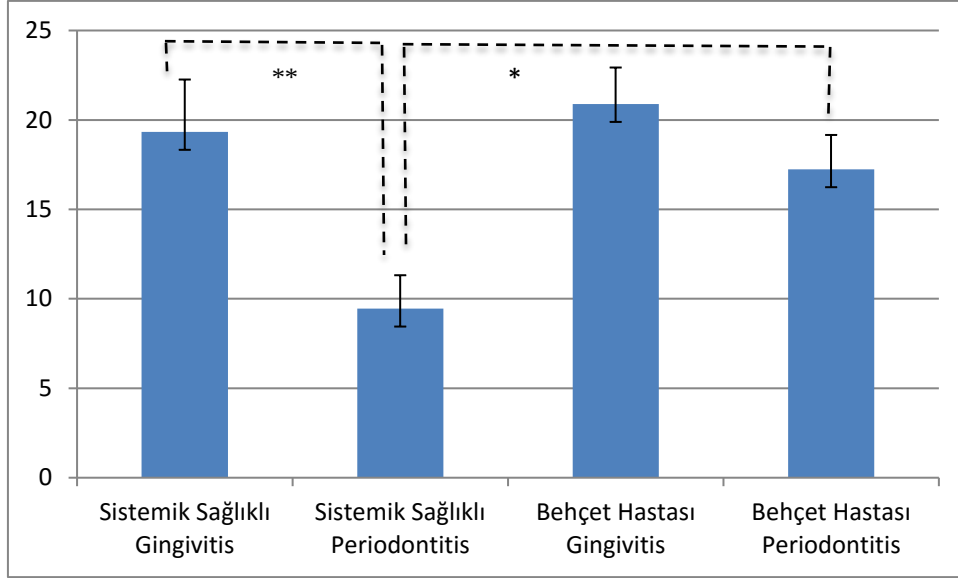
Şekil 4.4. DOS TNF- α seviyesinin tüm gruptaki ortalama değerleri

DOS TNF- α seviyesinde, Behçet gingivitis ve Behçet periodontitis hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

DOS TNF- α seviyesinde, sistemik sağlıklı gingivitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Behçet periodontitis hastalarının sistemik sağlıklı periodontitis hastalarına göre, daha yüksek DOS TNF- α değerlerine sahip olduğu, ancak farklılığın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Behçet gingivitis hastalarının sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre, daha yüksek DOS TNF- α değerlerine sahip olduğu, ancak farklılığın anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).



** $p < 0,01$ seviyesinde anlamlıdır.

* $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır.

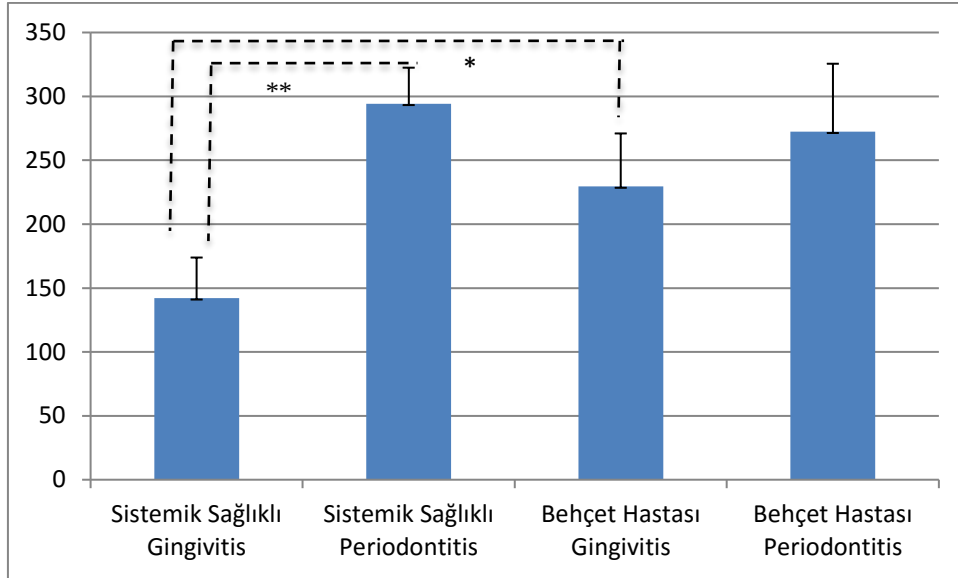
Şekil 4.5. DOS NO seviyesinin tüm gruplardaki ortalama değerleri

Behçet gingivitis hastaları ile Behçet periodontitis hastaları arasında DOS NO seviyesinde anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

Sistemik sağlıklı gingivitis hastalarının sistemik sağlıklı periodontitis hastalarına göre DOS NO seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,01$).

Behçet gingivitis ve sistemik sağlıklı gingivitis hastaları arasında DOS NO seviyesinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Behçet periodontitis hastalarında, sistemik sağlıklı periodontitis grubuyla karşılaştırıldığında, DOS NO seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$).



**p<0,01 seviyesinde anlamlıdır.

* p<0,05 seviyesinde anlamlıdır.

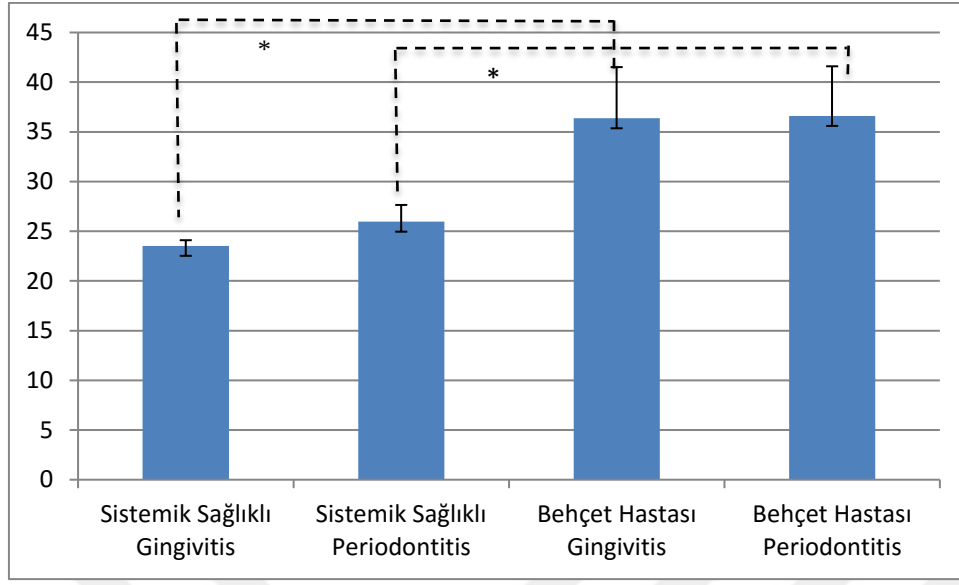
Şekil 4.6. Tükürük IL-1 β seviyesinin tüm gruplardaki ortalama değerleri

Behçet periodontitis hastalarında, Behçet gingivitis hastalarına göre tükürük IL-1 β seviyesinin arttığı ancak farklılığın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre tükürük IL-1 β seviyesinin, anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,01$).

Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastaları arasında tükürük IL-1 β seviyesinde anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Behçet gingivitis hastalarında, sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre, tükürük IL-1 β seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$).



* $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır.

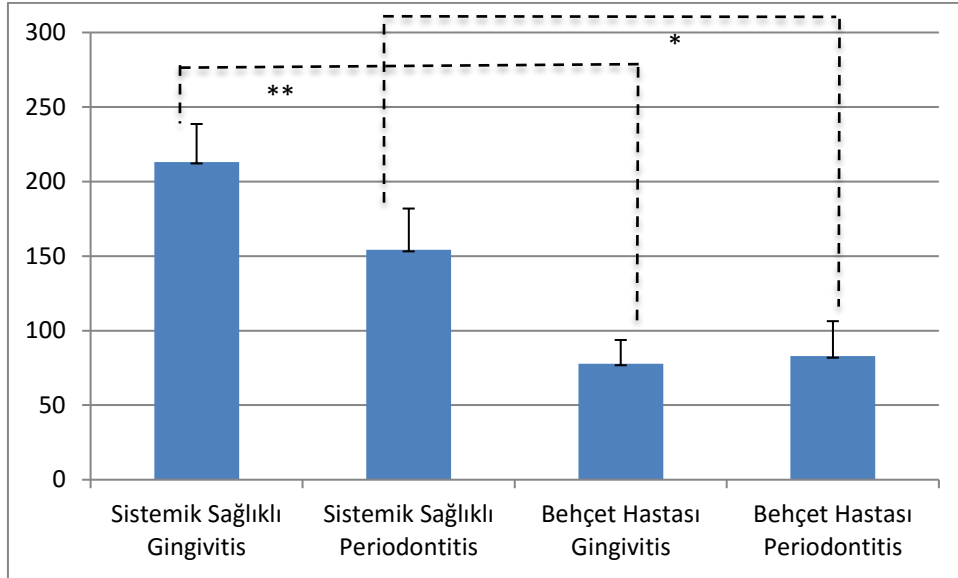
Şekil 4.7. Tükürük TNF- α seviyesinin tüm gruptaki ortalama değerleri

Behçet gingivitis ve Behçet periodontitis hastaları arasında, tükürük TNF- α seviyesinde, anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Sistemik sağlıklı gingivitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastaları arasında tükürük TNF- α seviyesinde, anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Behçet periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı periodontitis hastalarına göre, tükürük TNF- α seviyesinin, anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Behçet gingivitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre tükürük TNF- α seviyesinin, anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p < 0,05$).



**p<0,001 seviyesinde anlamlıdır.

* p<0,05 seviyesinde anlamlıdır.

Şekil 4.8. Tükürük NO seviyesinin tüm gruplardaki ortalama değerleri

Behçet gingivitis ve Behçet periodontitis hastaları arasında tükürük NO seviyesinde anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Sistemik sağlıklı gingivitis ve sistemik sağlıklı periodontitis grupları karşılaştırıldığında, Tükürük NO seviyesinde anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Behçet periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı periodontitis hastalarına göre, tükürük NO seviyesinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p<0,05$).

Behçet gingivitis hastalarının sistemik sağlıklı gingivitis hastalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük tükürük NO seviyesine sahip olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

4.5. Tüm Hasta Gruplarında Biyobelirteç Seviyeleri ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyonlar

Çizelge 4.8. Sistemik Sağlıklı Gingivitis Hastalarında Biyobelirteç Seviyeleri ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyonlar

		TÜKÜRÜK IL-1 β	TÜKÜRÜK TNF- α	TÜKÜRÜK NO
Tüm Ağız Ortalama PI	P. K.	-0,236	0,014	-0,235
	Sig.	0,267	0,948	0,268
Tüm Ağız Ortalama GI	P. K.	0,000	0,036	-0,021
	Sig.	0,999	0,869	0,924
Tüm Ağız Ortalama CD	P. K.	0,237	-0,083	-0,125
	Sig.	0,264	0,700	0,559
Tüm Ağız Ortalama KAS	P. K.	0,446	0,070	0,243
	Sig.	0,029*	0,747	0,253
Tüm Ağız Ortalama SKI	P. K.	-0,085	0,141	0,074
	Sig.	0,693	0,511	0,731

		DOS IL-1 β	DOS TNF- α	DOS NO
DOS Hacmi	P. K.	-0,105	0,125	-0,297
	Sig.	0,626	0,561	0,158
Örnekleme Bölgesi Ortalama PI	P. K.	0,169	0,257	0,01
	Sig.	0,430	0,225	0,998
Örnekleme Bölgesi Ortalama GI	P. K.	0,160	0,013	0,090
	Sig.	0,454	0,953	0,676
Örnekleme Bölgesi Ortalama CD	P. K.	0,258	0,247	-0,002
	Sig.	0,223	0,245	0,994
Örnekleme Bölgesi Ortalama SKI	P. K.	0,075	0,226	0,065
	Sig.	0,727	0,288	0,765

		DOS IL-1 β	DOS TNF- α	DOS NO	TÜKÜRÜK IL-1 β	TÜKÜRÜK TNF- α	TÜKÜRÜK NO
DOS IL-1 β	P. K.	1	0,145	-0,93	-0,011	-0,217	-0,240
	Sig.		0,499	0,667	0,958	0,310	0,259
DOS TNF- α	P. K.	0,145	1	0,159	0,150	0,502	0,118
	Sig.	0,499		0,457	0,484	0,012*	0,583
DOS NO	P. K.	-0,093	0,159	1	0,165	0,060	-0,057
	Sig.	0,667	0,457		0,441	0,780	0,792
Tükürük IL-1 β	P. K.	-0,011	0,150	0,165	1	0,595	0,156
	Sig.	0,958	0,484	0,441		0,002**	0,468
Tükürük TNF- α	P. K.	-0,217	0,502	0,060	0,595	1	0,116
	Sig.	0,310	0,012*	0,780	0,002**		0,588
Tükürük NO	P. K.	-0,240	0,118	-0,057	0,156	0,116	1
	Sig.	0,259	0,583	0,792	0,468	0,588	

P.K. Pearson korelasyon testi

**Korelasyon $p < 0,01$ seviyesinde anlamlıdır. *Korelasyon $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır

Sistemik sağlıklı gingivitis hastalarında tüm ağız KAS ölçümü ve tükürük IL-1 β arasında pozitif korelasyon görüldü ($p < 0,05$). Tükürük TNF- α seviyesi arttıkça DOS TNF- α seviyesinin arttığı tespit edildi ($p < 0,05$). Tükürük TNF- α ve tükürük IL-1 β seviyeleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulundu ($p < 0,01$).

Çizelge 4.9. Sistemik Sağlıklı Periodontitis Hastalarında Biyobelirteç Seviyeleri ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyonlar

		TÜKÜRÜK IL-1 β	TÜKÜRÜK TNF- α	TÜKÜRÜK NO
Tüm Ağız Ortalama PI	P. K.	0,446	0,363	-0,132
	Sig.	0,026*	0,075	0,529
Tüm Ağız Ortalama GI	P. K.	0,421	0,140	-0,184
	Sig.	0,036*	0,504	0,380
Tüm Ağız Ortalama CD	P. K.	0,210	-0,167	-,049
	Sig.	0,313	0,424	0,814
Tüm Ağız Ortalama KAS	P. K.	0,360	0,065	0,071
	Sig.	0,077	0,758	0,737
Tüm Ağız Ortalama SKI	P. K.	0,277	0,016	-0,256
	Sig.	0,180	0,938	0,216

		DOS IL-1 β	DOS TNF- α	DOS NO
DOS Hacmi	P. K.	0,239	-0,029	-0,244
	Sig.	0,250	0,892	0,239
Örnekleme Bölgesi Ortalama PI	P. K.	0,228	-0,149	-0,203
	Sig.	0,273	0,479	0,329
Örnekleme Bölgesi Ortalama GI	P. K.	0,247	-0,046	-0,034
	Sig.	0,233	0,827	0,870
Örnekleme Bölgesi Ortalama CD	P. K.	0,385	-0,051	-0,526
	Sig.	0,050*	0,808	0,007**
Örnekleme Bölgesi Ortalama SKI	P. K.	0,244	-0,042	-0,315
	Sig.	0,239	0,842	0,125

		DOS IL-1 β	DOS TNF- α	DOS NO	TÜKÜRÜK IL-1 β	TÜKÜRÜK TNF- α	TÜKÜRÜK NO
DOS IL-1 β	P. K.	1	0,063	0,018	0,010	0,242	-0,061
	Sig.		0,766	0,933	0,961	0,244	0,773
DOS TNF- α	P. K.	0,063	1	-0,077	0,018	0,064	-0,198
	Sig.	0,766		0,715	0,933	0,760	0,344
DOS NO	P. K.	0,018	-0,077	1	-0,026	0,207	0,193
	Sig.	0,933	0,715		0,900	0,321	0,355
Tükürük IL-1 β	P. K.	0,010	0,018	-0,026	1	0,388	-0,037
	Sig.	0,961	0,933	0,900		0,050*	0,862
Tükürük TNF- α	P. K.	0,242	0,064	0,207	0,388	1	-0,333
	Sig.	0,244	0,760	0,321	0,050*		0,245
Tükürük NO	P. K.	-0,240	0,118	-0,57	-0,371	-0,333	1
	Sig.	0,259	0,583	0,792	0,191	0,245	

P.K. Pearson korelasyon testi

**Korelasyon $p < 0,01$ seviyesinde anlamlıdır.

*Korelasyon $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır.

Sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında tüm ağız PI ve tüm ağız GI ölçümleri ile tükürük IL-1 β seviyelerinin de arttığı görüldü ($p < 0,05$). Örnekleme bölgesi CD ile DOS IL-1 β seviyesinin pozitif korelasyon ($p < 0,05$), DOS NO seviyesinin negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p < 0,01$). Tükürük TNF- α ve IL-1 β seviyeleri arasında pozitif korelasyon görüldü ($p < 0,05$).

Çizelge 4.10. Behçet Gingivitis Hastalarında Biyobelirteç Seviyeleri ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyonlar

		TÜKÜRÜK IL-1 β	TÜKÜRÜK TNF- α	TÜKÜRÜK NO
Tüm Ağız Ortalama PI	P. K.	0,542	0,106	-0,016
	Sig.	0,004**	0,608	0,937
Tüm Ağız Ortalama GI	P. K.	0,240	0,129	-0,004
	Sig.	0,238	0,530	0,985
Tüm Ağız Ortalama CD	P. K.	0,119	0,101	-0,034
	Sig.	0,563	0,624	0,869
Tüm Ağız Ortalama KAS	P. K.	0,095	0,207	-0,085
	Sig.	0,643	0,311	0,679
Tüm Ağız Ortalama SKI	P. K.	0,263	0,225	-0,071
	Sig.	0,194	0,269	0,732

		DOS IL-1 β	DOS TNF- α	DOS NO
DOS Hacmi	P. K.	0,244	0,077	0,176
	Sig.	0,230	0,708	0,390
Örneklem Bölgesi Ortalama PI	P. K.	0,392	0,091	0,315
	Sig.	0,048*	0,660	0,117
Örneklem Bölgesi Ortalama GI	P. K.	0,493	0,255	0,155
	Sig.	0,011*	0,208	0,450
Örneklem Bölgesi Ortalama CD	P. K.	-0,118	-0,128	-0,460
	Sig.	0,567	0,533	0,018*
Örneklem Bölgesi Ortalama SKI	P. K.	0,335	0,101	0,145
	Sig.	0,094	0,625	0,479

		DOS IL-1 β	DOS TNF- α	DOS NO	TÜKÜRÜK IL-1 β	TÜKÜRÜK TNF- α	TÜKÜRÜK NO
DOS IL-1 β	P. K.	1	0,220	-0,143	0,293	0,160	-0,087
	Sig.		0,280	0,487	0,146	0,435	0,672
DOS TNF- α	P. K.	0,220	1	-0,157	0,054	-0,83	0,140
	Sig.	0,280		0,443	0,795	0,686	0,496
DOS NO	P. K.	-0,143	-0,157	1	-0,293	0,175	0,116
	Sig.	0,487	0,443		0,147	0,393	0,572
Tükürük IL-1 β	P. K.	0,293	0,054	-0,293	1	0,308	-0,006
	Sig.	0,146	0,795	0,147		0,126	0,976
Tükürük TNF- α	P. K.	0,160	-0,083	0,175	0,308	1	-0,220
	Sig.	0,435	0,686	0,393	0,126		0,281
Tükürük NO	P. K.	-0,087	0,140	0,116	-0,06	-0,220	1
	Sig.	0,672	0,496	0,572	0,976	0,281	

P.K. Pearson korelasyon testi

**Korelasyon $p < 0,01$ seviyesinde anlamlıdır.

*Korelasyon $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır.

Behçet gingivitis hastalarında tüm ağız PI arttıkça, tükürük IL-1 β seviyesinin arttığı görüldü ($p < 0,01$). Örneklem bölgesi PI ve GI değerleri arttıkça DOS IL-1 β seviyesinin de arttığı belirlendi ($p < 0,05$). Örneklem bölgesinde CD ile DOS NO seviyesinin negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p < 0,05$).

Çizelge 4.11. Behçet Periodontitis Hastalarında Biyobelirteç Seviyeleri ile Klinik Bulgular Arasındaki Korelasyonlar

		TÜKÜRÜK IL-1 β	TÜKÜRÜK TNF- α	TÜKÜRÜK NO
Tüm Ağız Ortalama PI	P. K.	0,463	0,124	-0,388
	Sig.	0,096	0,673	0,170
Tüm Ağız Ortalama GI	P. K.	0,292	0,088	-0,191
	Sig.	0,311	0,764	0,512
Tüm Ağız Ortalama CD	P. K.	0,467	0,366	-0,022
	Sig.	0,092	0,198	0,941
Tüm Ağız Ortalama KAS	P. K.	0,532*	0,486	0,051
	Sig.	0,050	0,078	0,863
Tüm Ağız Ortalama SKI	P. K.	0,461	0,347	-0,125
	Sig.	0,097	0,224	0,670

		DOS IL-1 β	DOS TNF- α	DOS NO
DOS Hacmi	P. K.	0,060	-0,146	-0,260
	Sig.	0,838	0,618	0,369
Örneklem Bölgesi Ortalama PI	P. K.	0,437	-0,171	0,122
	Sig.	0,118	0,559	0,678
Örneklem Bölgesi Ortalama GI	P. K.	0,420	-0,303	-0,004
	Sig.	0,135	0,292	0,990
Örneklem Bölgesi Ortalama CD	P. K.	0,611	-0,045	-0,084
	Sig.	0,020*	0,880	0,776
Örneklem Bölgesi Ortalama SKI	P. K.	0,383	-0,394	0,223
	Sig.	0,177	0,164	0,443

		DOS IL-1 β	DOS TNF- α	DOS NO	TÜKÜRÜK IL-1 β	TÜKÜRÜK TNF- α	TÜKÜRÜK NO
DOS IL-1 β	P. K.	1	-0,188	-0,008	0,358	0,372	-0,117
	Sig.		0,519	0,978	0,209	0,190	0,691
DOS TNF- α	P. K.	-0,188	1	-0,035	-0,257	-0,095	0,425
	Sig.	0,519		0,906	0,375	0,746	0,130
DOS NO	P. K.	-0,008	-0,035	1	0,166	0,097	-0,052
	Sig.	0,978	0,906		0,571	0,741	0,859
Tükürük IL-1 β	P. K.	0,358	-0,257	0,166	1	0,867	-0,371
	Sig.	0,209	0,375	0,571		0,000**	0,191
Tükürük TNF- α	P. K.	0,372	-0,095	0,097	0,867	1	-0,333
	Sig.	0,190	0,746	0,741	0,000**		0,245
Tükürük NO	P. K.	-0,117	0,425	-0,052	-0,371	-0,333	1
	Sig.	0,691	0,130	0,859	0,191	0,245	

P.K. Pearson korelasyon testi

**Korelasyon $p < 0,001$ seviyesinde anlamlıdır.

*Korelasyon $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır.

Behçet periodontitis hastalarında KAS arttıkça, tükürük IL-1 β seviyesinin arttığı görüldü ($p < 0,05$). Örneklem bölgesi CD ile DOS IL-1 β seviyesinin pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi ($p < 0,05$). Tükürük IL-1 β ve tükürük TNF- α seviyeleri, arasında güçlü pozitif korelasyon görüldü ($p < 0,001$).

4.6. Behçet Hastalarında Görülen Tutulum Tipinin Klinik ve İmmünolojik Ölçümlere Etkisinin Değerlendirilmesi

Çizelge 4.12. Oral aft görülme sıklığı ayda en az 1 kere olan Behçet hastalarıyla ve yılda en çok 3-4 kere olan hastaların, klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması

Oral aft	VAR n(25)	YOK n(15)	P değeri
Tüm Ağız PI Ortalaması	1,49±0,11	1,30±0,11	p>0,05
Tüm Ağız GI Ortalaması	1,35±0,08	1,24±0,09	p>0,05
Tüm Ağız CD Ortalaması	2,40±0,13	2,28±0,15	p>0,05
Tüm Ağız KAS Ortalaması	2,62±0,16	2,38±0,16	p>0,05
Tüm Ağız SK Ortalaması	0,66±0,04	0,59±0,05	p>0,05
DOS Hacmi	0,29±0,06	0,21±0,04	p>0,05
Örnekleme Bölgesi PI Ortalaması	1,58±0,19	1,13±0,25	p>0,05
Örnekleme Bölgesi GI Ortalaması	1,54±0,10	1,26±0,13	p>0,05
Örnekleme Bölgesi CD Ortalaması	2,58±0,24	2,90±0,29	p>0,05
Örnekleme Bölgesi SK Ortalaması	0,70±0,05	0,74±0,07	p>0,05
DOS IL-1β	50,91±11,91	39,06±10,10	p>0,05
DOS TNF-α	38,38±9,56	41,29±9,77	p>0,05
DOS NO	20,19±2,06	18,66±2,10	p>0,05
Tükürük IL-1β	240,14±32,97	251,72±43,50	p>0,05
Tükürük TNF-α	38,37±5,24	75,15±42,35	p>0,05
Tükürük NO	80,90±14,97	77,32±25,07	p>0,05

Bağımsız t testi. p<0,05 seviyesinde anlamlıdır.

Oral aft görülme sıklığı daha fazla olan hastalarda tüm ağız PI, GI, CD, KAS ve SKI ortalamalarının daha yüksek olduğu görüldü, ancak farklılık anlamlı bulunmadı (p>0,05). İki hasta grubu arasında klinik ve immünolojik açıdan bir farklılık bulunmadı.

Çizelge 4.13. Farklı sıklıklarda genital aft görülen ve hiç genital aft görülmeyen Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması

Genital aft	VAR n (15)	YOK n (25)	P değeri
Tüm Ağız PI Ortalaması	1,67±0,13	1,27±0,09	p<0,05*
Tüm Ağız GI Ortalaması	1,46±0,05	1,22±0,08	p<0,05*
Tüm Ağız CD Ortalaması	2,43±0,20	2,31±0,10	p>0,05
Tüm Ağız KAS Ortalaması	2,64±0,23	2,46±0,12	p>0,05
Tüm Ağız SK Ortalaması	0,69±0,04	0,59±0,04	p>0,05
DOS Hacmi	0,26±0,07	0,26±0,04	p>0,05
Örnekleme Bölgesi PI Ortalaması	1,76±0,24	1,20±0,18	p>0,05
Örnekleme Bölgesi GI Ortalaması	1,70±0,10	1,28±0,10	p<0,05
Örnekleme Bölgesi CD Ortalaması	2,60±0,35	2,76±0,21	p>0,05
Örnekleme Bölgesi SK Ortalaması	0,74±0,06	0,70±0,06	p>0,05
DOS IL-1β	63,30±69,80	36,37±7,41	p>0,05
DOS TNF-α	54,91±15,48	30,21±5,61	p>0,05
DOS NO	20,02±2,69	19,37±1,81	p>0,05
Tükürük IL-1β	303,72±53,85	208,94±24,41	p>0,05
Tükürük TNF-α	44,72±5,42	56,62±25,76	p>0,05
Tükürük NO	77,27±18,99	80,92±17,83	p>0,05

Bağımsız t testi. p<0,05 seviyesinde anlamlıdır.

Genital aft görülen hastalarla görülmeyen hastalar karşılaştırıldığında, örnekleme bölgesi GI, tüm ağız GI ve PI değerlerinin, genital aft görülen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p<0,05), ancak herhangi bir parametreyle ilişkilendirilemedi.

Çizelge 4.14. Göz tutulumu olan Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması

Göz tutulumu	VAR n (14)	YOK n (26)	P değeri
Tüm Ağız PI Ortalaması	1,43±0,14	1,41±0,10	0,906
Tüm Ağız GI Ortalaması	1,44±0,06	1,24±0,08	0,120
Tüm Ağız CD Ortalaması	2,39±0,17	2,34±0,12	0,809
Tüm Ağız KAS Ortalaması	2,49±0,17	2,55±0,15	0,507
Tüm Ağız SK Ortalaması	0,66±0,05	0,61±0,04	0,807
DOS Hacmi	0,20±0,08	0,29±0,23	0,296
Örnekleme Bölgesi PI Ortalaması	1,28±0,27	1,48±0,18	0,550
Örnekleme Bölgesi GI Ortalaması	1,53±0,13	1,38±0,10	0,400
Örnekleme Bölgesi CD Ortalaması	2,35±0,28	2,88±0,23	0,175
Örnekleme Bölgesi SK Ortalaması	0,73±0,07	0,70±0,05	0,775
DOS IL-1 β	48,08±44,0	45,60±57,51	0,889
DOS TNF- α	41,77±16,34	38,23±6,35	0,811
DOS NO	20,40±3,02	19,19±1,67	0,705
Tükürük IL-1 β	251,58±11,76	240,66±11,28	0,844
Tükürük TNF- α	47,34±8,83	54,76±24,53	0,830
Tükürük NO	56,98±17,33	91,71±17,58	0,209

Bağımsız t testi. $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır.

Göz tutulumu olan hastalarla, tutulum olmayan hastalar arasında klinik ve immünolojik açıdan bir farklılık bulunmadı.

Çizelge 4.15. Damar tutulumu olan Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması

Damar tutulumu	VAR n (5)	YOK n (35)	P değeri
Tüm Ağız PI Ortalaması	1,51±0,17	1,41±0,09	0,700
Tüm Ağız GI Ortalaması	1,40±0,15	1,30±0,06	0,580
Tüm Ağız CD Ortalaması	2,34±0,12	2,36±0,11	0,935
Tüm Ağız KAS Ortalaması	2,49±0,11	2,53±0,13	0,607
Tüm Ağız SK Ortalaması	0,68±0,09	0,62±0,03	0,915
DOS Hacmi	0,20±0,04	0,27±0,04	0,625
Örnekleme Bölgesi PI Ortalaması	1,30±0,43	1,42±0,16	0,785
Örnekleme Bölgesi GI Ortalaması	1,50±0,15	1,42±0,09	0,783
Örnekleme Bölgesi CD Ortalaması	2,30±0,46	2,75±0,20	0,419
Örnekleme Bölgesi SK Ortalaması	0,73±0,11	0,71±0,05	0,910
DOS IL-1 β	52,81±24,49	45,56±8,96	0,777
DOS TNF- α	22,81±1,46	41,85±7,84	0,370
DOS NO	24,45±3,70	18,92±1,61	0,228
Tükürük IL-1 β	240,21±69,05	245,09±28,33	0,951
Tükürük TNF- α	50,10±28,66	34,89±2,88	0,633
Tükürük NO	12,32±4,75	89,16±14,21	0,000**

**Bağımsız t testi. $p<0,001$ seviyesinde anlamlıdır.

Damar tutulumu olan hastalarla, tutulum olmayan hastalar karşılaştırıldığında, damar tutulumu olan hastalarda tükürük NO seviyesinin güçlü anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Çizelge 4.16. Sinir tutulumu olan Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması

Sinir tutulumu	VAR n (4)	YOK n (36)	P değeri
Tüm Ağız PI Ortalaması	1,47±0,27	1,43±0,09	0,870
Tüm Ağız GI Ortalaması	1,50±0,26	1,30±0,06	0,330
Tüm Ağız CD Ortalaması	2,22±0,09	2,37±0,11	0,663
Tüm Ağız KAS Ortalaması	2,29±0,11	2,55±0,13	0,254
Tüm Ağız SK Ortalaması	0,76±0,14	0,62±0,03	0,516
DOS Hacmi	0,19±0,07	0,26±0,04	0,618
Örnekleme Bölgesi PI Ortalaması	1,25±0,47	1,42±0,16	0,735
Örnekleme Bölgesi GI Ortalaması	1,62±0,37	1,42±0,08	0,494
Örnekleme Bölgesi CD Ortalaması	1,87±0,23	2,75±1,20	0,152
Örnekleme Bölgesi SK Ortalaması	0,70±0,14	0,72±0,05	0,918
DOS IL-1 β	67,06±28,77	44±8,96	0,436
DOS TNF- α	83,49±56,25	30,96±3,15	0,420
DOS NO	13,47±2,23	20,44±1,65	0,171
Tükürük IL-1 β	234,16±66,84	251,54±28,29	0,843
Tükürük TNF- α	54,91±27,06	52,73±18,24	0,969
Tükürük NO	41,03±21,30	79,92±14,06	0,367

Bağımsız t testi. $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır.

Sinir tutulumu olan hastalarla, tutulum olmayan hastalar arasında klinik ve immünolojik açıdan bir farklılık bulunmadı.

Çizelge 4.17. Eklem tutulumu olan Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması

Eklem tutulumu	VAR n (10)	YOK n (30)	P değeri
Tüm Ağız PI Ortalaması	1,36±0,20	1,44±0,09	0,687
Tüm Ağız GI Ortalaması	1,27±0,08	1,32±0,07	0,723
Tüm Ağız CD Ortalaması	2,41±0,24	2,34±0,10	0,774
Tüm Ağız KAS Ortalaması	2,47±0,24	2,55±0,13	0,335
Tüm Ağız SK Ortalaması	0,57±0,05	0,65±0,04	0,776
DOS Hacmi	0,29±0,34	0,25±0,23	0,660
Örnekleme Bölgesi PI Ortalaması	1,35±0,35	1,43±0,17	0,817
Örnekleme Bölgesi GI Ortalaması	1,40±0,14	1,45±0,10	0,801
Örnekleme Bölgesi CD Ortalaması	2,80±0,36	2,66±0,21	0,758
Örnekleme Bölgesi SK Ortalaması	0,66±0,11	0,73±0,04	0,510
DOS IL-1 β	25,77±8,03	53,36±10,52	0,258
DOS TNF- α	25,65±2,58	44,07±9,08	0,628
DOS NO	18,00±5,34	20,15±10,52	0,541
Tükürük IL-1 β	222,33±53,45	251,87±30,08	0,255
Tükürük TNF- α	30,57±4,00	59,36±21,39	0,153
Tükürük NO	53,63±11,98	88,19±16,77	0,447

Bağımsız t testi. $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır.

Eklem tutulumu olan hastalarla, tutulum olmayan hastalar arasında klinik ve immünolojik açıdan bir farklılık bulunmadı.

4.7. Behçet Hastalarının Kullandığı İlaçların Klinik ve İmmünolojik Ölçümlere Etkisinin Değerlendirilmesi

Çizelge 4.18. Kolşisin, diğer ilaçları kullanan (imuran, prednol, azatioprin, infliximab, siklofosfamid ve IFN) ve ilaç kullanmayan Behçet hastalarının klinik ve immünolojik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kolşisin n(18)	Diğer İlaçlar n(15)	İlaç Kullanmayanlar n(7)	Sig.ψ
Tüm Ağız Ortalama PI	1,36±0,14	1,44±0,10	1,54±0,23	0,733
Tüm Ağız Ortalama GI	1,32±0,09	1,30±0,11	1,30±0,12	0,985
Tüm Ağız Ortalama CD	2,50±0,15	2,12±0,09	2,50±0,31	0,185
Tüm Ağız Ortalama KAS	2,69±0,18	2,21±0,09	2,78±0,39	0,571
Tüm Ağız Ortalama SKI	0,67±0,05	0,58±0,06	0,63±0,07	0,103
DOS Hacmi	0,29±0,06 ^a	0,13±0,02 ^a	0,45±0,14	0,021*
Örneklem Bölgesi Ortalama PI	1,44±0,22	1,40±0,24	1,35±0,41	0,979
Örneklem Bölgesi Ortalama GI	1,50±0,14	1,36±0,13	1,42±0,17	0,782
Örneklem Bölgesi Ortalama CD	3,02±0,24^b	2,03±0,17^{b,a}	3,28±0,63^a	0,013*
Örneklem Bölgesi Ortalama SKI	0,77±0,06	0,66±0,07	0,68±0,14	0,546
DOS IL-1β	42,26±10,21	38,06±9,77	75,30±34,08	0,279
DOS TNF-α	44,18±8,79	41,98±15,19	21,97±1,59	0,515
DOS NO	19,29±1,94	20,44±2,83	18,67±3,92	0,907
Tükürük IL-1β	292,24±46,65	199,38±29,91	218,31±53,62	0,248
Tükürük TNF-α	70,18±35,24	37,92±7,59	36,34±8,53	0,612
Tükürük NO	107,82±22,02	45,69±13,42	79,45±34,08	0,097

Ψ Anova analizi, * Anova analizine göre p<0,05 için 3 grup arasında farklılık vardır. a: Bonferoni düzeltilmesine göre farklılık p=0.025 seviyesinde anlamlıdır. B: Bonferoni düzeltilmesine göre farklılık p=0.043 seviyesinde anlamlıdır.

ANOVA analizi sonucu sadece gruplar arasında örneklem bölgesi CD ve DOS hacminde farklılık olduğu görüldü (p<0.05). Kolşisin kullanan ve ilaç kullanmayan hastaların örneklem bölgesi CD değerleri, diğer ilaçları kullanan hastalara göre daha yüksek bulundu (p=0,025, p=0,043).

4.8. Behçet Hastaları ve Sistemik Sağlıklı Bireylerde Yaşın Etkisi

Çizelge 4.19. Yaşın Klinik ve İmmünolojik Ölçümler Üzerine Etkisi

	Behçet Hastaları Yaş		Sistemik Sağlıklı Bireyler Yaş	
	Pearson Korelasyon	Significant	Pearson Korelasyon	Significant
Tüm Ağız Ortalama PI	-0,039	0,811	-0,009	0,952
Tüm Ağız Ortalama GI	0,093	0,569	0,062	0,677
Tüm Ağız Ortalama CD	0,087	0,595	0,336	0,021*
Tüm Ağız Ortalama KAS	0,176	0,278	0,560	0,000**
Tüm Ağız Ortalama SKI	0,204	0,206	0,168	0,258
DOS Hacmi	0,245	0,128	0,220	0,137
Örnekleme Bölgesi Ortalama PI	-0,132	0,418	-0,131	0,378
Örnekleme Bölgesi Ortalama GI	0,108	0,508	-0,060	0,691
Örnekleme Bölgesi Ortalama CD	0,060	0,715	0,285	0,052*
Örnekleme Bölgesi Ortalama SKI	0,198	0,221	0,126	0,400
DOS IL-1 β	-0,014	0,934	-0,070	0,640
DOS TNF- α	-0,058	0,724	-0,030	0,844
DOS NO	0,153	0,347	-0,017	0,910
Tükürük IL-1 β	0,050	0,759	0,307	0,036*
Tükürük TNF- α	0,405	0,010**	0,062	0,679
Tükürük NO	0,136	0,404	0,258	0,081

Pearson korelasyon testi

**Korelasyon $p < 0,01$ seviyesinde anlamlıdır.

*Korelasyon $p < 0,05$ seviyesinde anlamlıdır.

Behçet hastalarında tükürük TNF- α seviyesinin yaşla birlikte anlamlı olarak yükselirken, diğer klinik ölçümler ve immünolojik değerlerin yaşla anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Sistemik sağlıklı kişilerde ise yaşla birlikte CD, KAS, örnekleme bölgesi CD, tükürük IL-1 β seviyesinin anlamlı olarak arttığı görüldü.

4.9. Çalışmada Yer Alan Kişilerin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

Çizelge 4.20. Cinsiyetin Klinik ve İmmünolojik Ölçümler Üzerine Etkisi

	Kadın	Erkek	p değeri
Tüm Ağız Ortalama PI	1,33±0,54	1,42±0,38	p>0,05
Tüm Ağız Ortalama GI	1,36±0,37	1,33±0,36	p>0,05
Tüm Ağız Ortalama CD	2,64±0,62	2,35±0,52	p<0,05*
Tüm Ağız Ortalama KAS	2,87±0,76	2,51±0,56	p<0,05*
Tüm Ağız Ortalama SKI	0,70±0,20	0,63±0,23	p<0,05*
DOS Hacmi	0,32±0,29	0,17±0,12	p<0,05*
Örnekleme Bölgesi Ortalama PI	1,25±0,88	1,53±0,81	p>0,05
Örnekleme Bölgesi Ortalama GI	1,48±0,55	1,41±0,50	p>0,05
Örnekleme Bölgesi Ortalama CD	3,22±1,15	2,68±0,90	p<0,05*
Örnekleme Bölgesi Ortalama SKI	0,72±0,27	0,70±0,28	p>0,05
DOS IL-1β	54,08±56,91	45,58±42,99	p>0,05
DOS TNF-α	33,63±34,57	30,73±25,80	p>0,05
DOS NO	15,83±11,52	18,22±11,91	p>0,05
Tükürük IL-1β	227,18±181,34	232,31±179,64	p>0,05
Tükürük TNF-α	41,33±90,91	31,82±21,75	p>0,05
Tükürük NO	140,30±121,72	130,51±125,15	p>0,05

Bağımsız t testi

*p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kadınlarda erkeklere göre tüm ağız CD, KAS ve SKİ anlamlı olarak daha fazla bulundu (p<0,05). Ayrıca, kadınlarda örnekleme bölgesi DOS hacmi ve CD'nin daha fazla olduğu görüldü (p<0,05).

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar, periodontal dokuları, etkileyen kronik enflamatuvar hastalıklardır. Mikrobiyal dental plak kompozisyonu, konak cevabı, kişisel alışkanlıklar, çevresel ve genetik faktörler gibi birçok durumdan etkilenmektedir [26]. Mikrobiyal dental plakta bulunan periodontopatojenler, direkt olarak salgıladıkları bazı enzim ve metabolik ürünlerle, indirekt olarak ise, konak cevabını aktive ederek sitokinlerin salınmasına ve doğal savunma mekanizmasının, konağın kendisine zarar vermesine neden olmaktadır [30]. Bazı sistemik hastalıklar, immün ve enflamatuvar mekanizmaları etkileyerek, konak cevabında değişikliğe yol açarak, periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olabilmektedir [72]. BH, tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler ve üveit triadı ile karakterize, etiyojisinde periodontal hastalığa benzer olarak otoimmün proses, enfeksiyöz ajanlar ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bir hastalıktır [1]. Her iki hastalığın da kronik enflamatuvar seyirli olması ve proeflamatuvar sitokinlerin her iki hastalık aktivitesiyle yakın ilişkisi, aralarında çift yönlü bir etkileşim olabileceğini düşündürmüştür. Literatürlerde Behçet hastalarının periodontal sağlık durumlarını inceleyen az sayıda yayın bulunmaktadır [5,19,29,156–158]. Bununla birlikte, Behçet hastalarında, periodontal hastalık ile ilgili klinik parametrelerin, DOS ve tükürük örneklerindeki biyobelirteç seviyeleriyle birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, bizim çalışmamızda, Behçet hastalarının periodontal sağlığı değerlendirilerek, sistemik sağlıklı kontrol grubuyla DOS ve tükürük örneklerinde IL-1 β , TNF- α ve NO seviyelerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Diyabet toplumun %2-3'ünü etkileyen bir hastalıktır. Bazı çalışmalarda, periodontitis diyabetin 6. komplikasyonu olarak kabul edilmektedir [162]. Diyabetli hastalarda periodontitis riskinin arttığı ve diyabetin atışman kaybıyla pozitif ilişkisi olduğu rapor edilmiştir [163]. Tip 1 diabetes mellitus'a sahip çocuklarda, yetersiz glisemik kontrol olduğunda, HbA1c konsantrasyonunun daha yüksek olduğu, tükürük akışının azaldığı, gingivitis ve diş çürüklerinin daha fazla görüldüğü rapor edilmiştir [164]. Nötropeni gibi hematolojik bozuklukların da, daha yüksek plak değerlerine, daha fazla dişeti enflamasyonuna ve alveol kemik kaybına neden olduğu bildirilmiştir [165]. Çalışmamıza dahil edilen hastalar, periodontal hastalık gelişimine etkisi olabileceği düşünülerek, BH dışında herhangi bir kronik, metabolik ve otoimmün rahatsızlığı olmayan kişiler arasından seçilmiştir.

Sigara, periodontal hastalıkların gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Sigara içen kişilerde daha fazla ataşman ve kemik kaybı olduğu bildirilmiştir [166]. Ayrıca sigara içen hastalarda dokuların kanlanması bozulduğu için immüno-enflamatuvar cevapta değişiklikler olduğu gözlenmektedir [167]. Sigara içen hastalarda DOS'ta bulunan sitokin seviyelerine bakıldığında, derin periodontal ceplerde TNF- α ve IL-1 β seviyesinin sigara içmeyenlere oranla daha yüksek olduğu rapor edilmiştir [168,169]. Sigaranın periodonsiyuma olan etkilerini elimine edebilmek amacıyla, sigara kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Antibiyotikler, bakteriler ve diğer mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasını sağlayan ya da çoğalmasını engelleyen maddelerdir. Antibiyotiklerin sistemik olarak kullanıldıklarında, serumda yüksek konsantrasyonlara ulaşarak, periodontal dokulara, cep içerisine, DOS ve tükürüğe etki ettikleri, periodontal indeks ölçümlerini değiştirdikleri bildirilmiştir [170–172]. Bu bilgiler ışığında çalışmamıza katılan bireylerin son 6 ayda antibiyotik kullanmamış olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışmamızda yer alan bireylerin oral hijyen yeterlilikleri ve periodontal sağlık durumlarının değerlendirilmesi için, mevcut dişlerin 6 farklı yüzeyinden (Mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiolingual, lingual, distobukkal), PI (Silness & Loe 1964) [158], GI (Loe & Silness 1963) [159], SK (Ainamo & Bay 1975) [160], CD ve KAS kaydedildi.

Mikrobiyal dental plak periodontal hastalıkların etiyopatogenezinde ilk basamağı oluşturmaktadır [26]. Mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması, kişilerin oral hijyen sağlama konusundaki yeterliliklerine bağlıdır. Behçet hastalarında en çok görülen klinik bulgu olan ağız ülserlerinin [130], hastaların oral hijyen sağlamasında güçlük yaşamalarına neden olabileceği düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, Behçet hastalarının PI değerlerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir [25,29]. Bu nedenle, kişilerin oral hijyen sağlama konusundaki etkinliklerinin tespit edilmesi için, plak miktarının göz önünde bulundurulduğu, Silness & Loe'nün (1964) [159] PI'sini alarak ağızdaki tüm dişlerin ortalamasını kullandık.

GI ile serbest dişeti kenarının uyarana karşı verdiği yanıt, renk, şekil ve kanama açısından değerlendirilirken, SK ile sondlamaya karşı dişeti oluşunun veya periodontal cebin verdiği

yanıt değerlendirilir [159,161]. Dişeti sağlığının değerlendirilebilmesi için, SK değerleri ve Löe-Silness'in GI'sinin ikisini de kaydettik.

Periodontal hastalıkların teşhisinde en çok kullanılan ve en pratik yöntem cep ölçümüdür. Periodontal enflamasyonun gelişmesiyle 1-3 mm olan fizyolojik sulkus artarak cep formasyonu oluşmaktadır. Çalışmamızda periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında, CD ölçümlerinden yararlandık. $5 \text{ mm} \leq \text{CD}$ ölçümü bulunan hastaları periodontitis olarak kabul ettik [13]. Dişeti çekilmelerinin olduğu alanlar değerlendirilerek, periodontitisin teşhis ve takibinde önemli olan KAS'ı ise ayrıca hesapladık.

Literatürlere baktığımızda, Çelenligil-Nazlıel ve arkadaşları (1999) [25] ile Mumcu ve arkadaşları (2004) [29] yaptıkları çalışmalarda PI değerlerinin, Behçet hastalarında sistemik sağlıklı kontrol gruplarına göre, anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda PI değerleri Behçet gingivitis hastalarında 1,35, sistemik sağlıklı gingivitis hastalarında 1,27, Behçet periodontitis hastalarında, 1,56, sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında 1,38 olarak hesaplandı. Behçet gingivitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre, Behçet periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı periodontitis hastalarına göre, tüm ağız PI değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü, ancak farklılık anlamlı bulunmadı. Mumcu ve arkadaşlarının (2004) [29] yaptığı çalışmaya katılan Behçet ve sistemik sağlıklı hasta sayısının daha fazla olması istatistiki olarak anlamlı sonuçlar elde etmelerine neden olmuş olabilir. Çelenligil-Nazlıel ve arkadaşları (1999) [25] ise farklı bir PI (O'Leary 1972) [173] kullandıkları için bizim çalışmamızla karşılaştırma yapılamadı.

Periodontal sağlığı değerlendirerek, çalışmamıza katılan tüm hastaları periodontal durumlarına göre sınıflandırmak amacıyla CD ölçümü yapıldı. Çelenligil-Nazlıel ve arkadaşları (1999) [25], Mumcu ve arkadaşları (2004) [29] ile Akman ve arkadaşları (2007) [156] Behçet hastalarında CD ölçümünün sistemik sağlıklı hasta gruplarına göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Behçet gingivitis hastalarında tüm ağız CD ortalaması 2,05 mm, sistemik sağlıklı gingivitis hastalarında 2,30 mm, Behçet periodontitis hastalarında 2,92 mm, sistemik sağlıklı periodontitisli hastalarda ise 3,03 mm olarak hesaplandı. Sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında, Behçet periodontitis hastalarına göre, tüm ağız CD değeri anlamlı olmasa da yüksek ($p>0,05$), sistemik sağlıklı gingivitis grubunda ise Behçet gingivitis grubuna göre, tüm ağız CD değeri anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$) bulundu. Mumcu ve arkadaşlarının (2004) [29] çalışmasında daha fazla hasta yer alması Behçet

hastalarında, BH semptomlarını şiddetli orta ve hafif olarak sınıflandırma imkanı vermiştir. Şiddetli periodontal hastalığı olan kişilerde CD'nin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Akman ve arkadaşlarının (2007) [156] ise, CD değerlendirilmesinde CPITN ölçümünü kullanması, karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır. KAS ölçümüne bakıldığında, sistemik sağlıklı gingivitisli hastalarda Behçet gingivitisli hastalara göre, daha yüksek olduğu, Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında ise, anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Literatürlerde, Behçet hastalığı ve sistemik sağlıklı hastalarda KAS ölçümünü değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Dişeti enflamasyonunu değerlendirmemizi sağlayan tüm ağız Gİ ve SKİ değerleri açısından Behçet gingivitis ve sistemik sağlıklı gingivitis hastaları arasında olduğu gibi, Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastaları arasında da herhangi bir fark görülmedi. Çelenligil-Nazlı ve arkadaşları (1999) [25] SKİ değerlerinin, Mumcu ve arkadaşları (2004) [29] ise SKİ ve Gİ değerlerinin, Behçet hastalarında daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Behçet hastalarının tedavide kullandığı kolşisin, imuran, prednol gibi immüneyi baskılayan ilaçlar immüno-enflamatuvar mekanizmalarda değişikliğe yol açarak, periodontal enflamasyonun baskılanmasına yol açabilir. Ayrıca, Behçet hastaları ve sistemik sağlıklı hastaların GI ve SKİ değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar 1999 ve 2004 yıllarında yapılmıştır. Bu tarihten günümüze BH'de kullanılan ilaçlarda ve dozlarında farklılıklar olabileceği ve enflamasyona olan cevabın gelişebileceği düşünülebilir.

Periodontitis etiyolojisinde immüno-enflamatuvar mekanizmaların etkili olduğu bir hastalıktır [30]. Periodontal hastalık gelişimini takip etmek, periodontal hastalık açısından riskli bölgeleri tespit etmek ve periodontal hastalıkların sistemik hastalıklarla olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla, serum, tükürük ve DOS'ta bulunan sitokin seviyeleri birçok çalışmada araştırma konusu olmuştur [51,174,175]. Stadler ve arkadaşlarının (2016) [44] yaptığı bir meta-analizde, DOS'ta sitokin ve kemokin seviyelerinin araştıran 57 çalışmayı incelemişlerdir. Kronik periodontitisli hastalarda, periodontal sağlıklı bireylere göre, DOS'taki IL-1 β , IFN- γ , IL-6 ve MCP-1/CCL2 seviyesini anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası, IL-1 β ve IL-17 seviyelerinin azaldığı, IL-4 seviyesinin ise, arttığını rapor etmişlerdir. Bu nedenle, periodontal hastalığın tükürük ve DOS'taki sitokin seviyelerini etkileyebileceği düşünülerek, Behçet hastaları ve sistemik sağlıklı bireyler periodontal sağlık durumlarına göre gingivitis ve periodontitis olarak 2'ye ayrıldı ve BH'nin etkisi değerlendirildi.

BH'de serumda, gözyaşında ve sinovyal sıvıdaki biyobelirteç seviyelerini değerlendiren, BH'nin gen polimorfizmleriyle olan ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır [90,176,177]. Özçimen ve arkadaşları (2011) [177], IL-1 β gen polimorfizmlerinin BH'ye olan duyarlılığı etkilediğini belirtmişlerdir. Öztaş ve arkadaşları (2005) [176] serum IL-18 ve TNF- α seviyelerini karşılaştırmış ve BH'de daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Akman ve arkadaşları (2008) [5] Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında TNF- α -1031T/C polimorfizmi ve periodontal sağlık durumunu araştırmışlardır. TNF- α -1031C allelinin BH'de RAS ve sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. TNF- α -1031C alleli varlığı ile CPITN indeks ölçümleri değerlendirildiğinde, gen polimorfizmi görülen hastalarda CPITN değerlerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Akman ve arkadaşları (2008) [19] yaptıkları diğer bir genetik çalışmada ise, IL-1 α ve IL-1 β genlerindeki polimorfizmi araştırmışlardır. IL-1 α -889C allelinin Behçet hastalarında daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. IL-1 β -511T allelinin ise, periodontal sağlığı etkileyen bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Periodontitisin enflamatuvar cevabı aktive ederek BH ve RAS gibi hastalıkların gelişimine etki edebileceğini bildirmişlerdir. TNF- α ve IL-1 β gen polimorfizmlerinin BH ve periodontal hastalıkla ilişkili bulunması, tükürük ve DOS'taki biyobelirteç seviyelerinde, Behçet hastalarında sistemik sağlıklı kişilere göre farklılık olabilebileceğini düşündürmüştür.

Literatür taramalarında BH ve periodontal hastalığa sahip kişilerde biyolojik sıvılarda farklı sitokinlerle birçok çalışma yapıldığını, ancak Behçet hastalarının periodontal sağlık durumuyla, DOS ve tükürük örneklerindeki biyobelirteç seviyelerini immünolojik ve klinik olarak inceleyen bir çalışma bulunmadığını tespit ettik. Yapılan araştırmalarda, iki hastalık için de IL-1 β , TNF- α ve NO'nun immüno-enflamatuvar mekanizmaların aydınlatılması için en çok çalışılmış sitokinlerden olduğu görüldüğü için, bu sitokinlerin seviyelerini karşılaştırmayı uygun bulduk.

Tükürük birçok metabolit, sitokin, sinyal molekülleri ve hormonları içeren, bu moleküllerin plazmadaki seviyesini yansıtan, hızlı, kolay elde edilen bir sıvıdır [63]. Tükürük toplanması, uyarılmış ve uyarılmamış olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır [65]. Uyarılmamış tükürük toplanırken, tükürük salgısını akış hızını etkileyen bir ajan kullanılmadan hastaların başını öne doğru eğerek ağızlarında biriken tükürüğü bardağa bırakmaları istenmektedir. Uyarılmış tükürük örneklerinin pH ve miktarında farklılıklar olabileceği düşünerek, biz çalışmamızda uyarılmamış tükürük örnekleri toplamayı tercih ettik. Periodontal hastalık teşhis ve takibinde

tükürük biyobelirteçlerinin seviyesinin kullanılabileceği belirtilmiştir [18]. Ayrıca, sistemik hastalıkların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan, içerisinde sistemik ve lokal kaynaklı birçok biyobelirteç barındıran total tükürük örnekleri toplandı.

Periodontal hastalık şiddetinin artmasıyla tükürükte bulunan sitokin seviyelerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir [64]. Ebersole ve arkadaşları (2015) [64] yaptıkları bir çalışmada, periodontal sağlıklı kişilerle periodontitis ve gingivitis hastalarını karşılaştırmış, IL- β , IL-6, MMP-8 ve makrofaj enflamatuar protein-1 α seviyelerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu biyobelirteçlerin SKI yüzdesiyle pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca IL-1 β ve MMP-8 seviyelerinin CD ve periodontal hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda, sistemik sağlıklı gingivitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastalarının tükürük sitokin seviyelerine bakıldığında, sistemik sağlıklı periodontitis grubunda, tükürük IL-1 β seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$). IL-1 β monosit, makrofaj, nötrofil ve fibroblast gibi birçok farklı hücreden salınan bir sitokindir [178]. Periodontitis lezyonlarında, periodontal hastalık patogenezinde etkili olan ve IL-1 β salınımına neden olan özellikle makrofaj ve mononükleer enflamatuar hücrelerin, sayısının arttığı gösterilmiştir [179]. IL-1 β molekülünün sentezi enflamatuar hücre aktivitesine bağlı olarak artar ve immünomodülatör etkisi bulunur. Bu nedenle, sistemik sağlıklı periodontitisli hastalarda sistemik sağlıklı gingivitisli hastalara göre tükürük seviyesinin daha yüksek olması beklenen bir bulgudur.

Behçet periodontitis ve Behçet gingivitis hastaları karşılaştırıldığında, tükürük IL-1 β seviyesindeki farklılığın sistemik sağlıklı bireylerdeki gibi anlamlılık göstermediği görüldü ($p>0,05$). Behçet hastalarında yapılan genetik çalışmalarda, IL-1 β gen polimorfizminin olduğu tespit edilerek, BH etiyolojisinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir [7,180]. Akman ve arkadaşları (2008) [19] yaptıkları bir çalışmada, BH ve periodontal hastalığın IL-1 gen polimorfizmi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda, Behçet gingivitis ve periodontitis hastaları arasındaki tükürük IL-1 β seviyesindeki farklılığın, sistemik sağlıklı bireylerdeki gibi anlamlılık göstermemesi, Behçet hastalarında görülen farklı IL-1 gen polimorfizmlerinden kaynaklanabilir.

Tükürük TNF- α seviyesine bakıldığında, sistemik sağlıklı gingivitis ve periodontitis hastaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Behçet gingivitis ve periodontitis hastaları arasında, tükürük TNF- α seviyeleri karşılaştırıldığında da, sistemik sağlıklı hasta

gruplarına benzer şekilde, anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Güncel bir derlemede, tükürük IL-1 β seviyesinin periodontitis teşhisinde en stabil biyobelirteç olduğu, ancak tükürük TNF- α seviyesinin periodontal hastalık gelişimiyle olan ilişkisinin kanıtlanmadığı belirtilmiştir [45]. Tükürük TNF- α seviyesinin periodontal hastalık gelişiminde erken enflamasyonda rol alması ve periodontal sağlıklı kontrol grubumuzun olmayışı, anlamlı bir fark bulmamamıza neden olmuş olabilir.

Tükürük NO seviyesi, sistemik sağlıklı gingivitis ve periodontitis hastalarında karşılaştırıldığında, sistemik sağlıklı gingivitis hastalarında daha yüksek olduğu, ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Behçet gingivitis ve periodontitis hastaları arasında da tükürük NO seviyelerine bakıldığında, anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). NO, hem BH’de hem periodontal hastalıkta patofizyolojik olaylardan sorumlu bir moleküldür. Ancak NO’nun yarı ömrünün çok kısa olması, süperoksit anyonları gibi diğer serbest radikallerle de etkileşime geçmesi tespit edilmesini zorlaştırabilir.

Periodontal hastalıklar ve bazı sistemik hastalıkların varlığında, tükürükteki biyobelirteç seviyelerinde değişikliklerin olabileceği gösterilmektedir [181]. Marques ve arkadaşları (2016) [182], SLE’li hastalarda periodontal sağlığı ve tükürükteki IL-4 ve IL-1 β seviyelerini değerlendirmişlerdir. SLE’li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek CD ve IL-1 β seviyesi olduğunu rapor etmişlerdir. Dakovic ve arkadaşları (2013) [183], diyabetli çocuklarda tükürük IL-8 seviyesinin arttığını rapor etmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda, BH’nin de, tükürükte bulunan sitokin ve NO seviyelerinde değişikliğe yol açabileceği düşünülerek, BH’li hastalardan tükürük örnekleri alındı. Ayrıca, BH ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla, periodontal klinik ölçümleri de yapılarak birlikte değerlendirildi.

Çalışmamızda Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında tükürük IL-1 β seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunamazken ($p>0,05$), Behçet gingivitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre, tükürük IL-1 β seviyesinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). BH’de IL-1 β gen polimorfizminin varlığı, erken lezyonlarda periodontal enflamasyonun şiddetinin artmasına yol açarak enflamatuvar cevabı değiştirebilir.

Behçet gingivitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre, Behçet periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı periodontitis hastalarına göre, tükürük TNF- α seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Türkçü ve arkadaşları (2015) [184], Behçet hastalarında sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre serum TNF- α seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Behçet hastalarında yapılan etiyopatogenezele ilgili çalışmalarda, TNF- α gen polimorfizmiyle BH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir [185]. BH’de, gecikmiş tip hipersensitivitede etkili olan, Th1’den salınan TNF- α gibi sitokinlerin serumda artması, BH’de tükürük TNF- α seviyesinin de artmasına yol açabilir.

Tükürük NO seviyeleri karşılaştırıldığında, Behçet gingivitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre ($p<0,001$), Behçet periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı periodontitis hastalarına göre ($p<0,05$) anlamlı olarak daha düşük tükürük NO seviyesi tespit edildi. Buldanlıoğlu ve arkadaşları (2005) [186], Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında serum NO seviyelerini karşılaştırmışlardır. Behçet hastalarında serum NO seviyesinin daha düşük olduğunu, oksidatif stresin ise arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca, serum NO seviyesinin BH’nin teşhis ve takibinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Örem ve arkadaşları (1999) [187] aktif dönemdeki Behçet hastalarında NO üretiminin azaldığını ve bunun endotelial disfonksiyona yol açarak BH’deki patofizyolojik olaylara neden olduğunu rapor etmişlerdir. Tükürük birçok metabolitin plazmadaki seviyesini yansıtan bir sıvı olduğundan, tükürükteki NO’nun düşük olması, serum NO seviyesinin bir yansıması olabilir. NO periodontitis gibi enfeksiyöz hastalıklarda antimikrobiyal aktivite gösteren bir moleküldür [15]. Behçet hastalarında tükürük NO seviyesinin düşük olmasının, tükürüğün savunma etkisinin daha az olmasına ve periodontal hastalıklara duyarlılığın artmasına yol açtığı düşünülebilir.

DOS proenflamatuar sitokinler, enzimler, immunglobülinler, proteinler, elektrolitler gibi birçok molekölü ve hücrel bileşenleri içeren bir sıvıdır [17]. DOS, periodontal hastalıkların teşhis ve patogenezinde, alana özel değerlendirme yapma imkanı sunmaktadır. DOS’ta bulunan bazı sitokinlerin periodontal hastalıkta arttığı ve şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [188]. DOS hacminin, periodontitis lezyonlarında, gingivitis lezyonlarına göre daha fazla olduğu, periodontal enflamasyonun şiddetiyle arttığı bildirilmiştir [67]. Çalışmamızda, BH’de periodontal hastalığa karşı gelişen immünolojik cevabın şiddetini değerlendirebilmek amacıyla, Behçet hastalarıyla sistemik sağlıklı kişilerden DOS örnekleri

alınarak IL-1 β , TNF- α ve NO seviyeleri karşılaştırıldı. Örneklemeye yapılan dişlerin indeks ölçümleri ise ayrıca hesaplandı.

Sistemik sağlıklı gingivitis grubunda örneklemeye bölgesi CD ortalaması 2,62 mm, sistemik sağlıklı periodontitis grubunda ise 3,89 mm olarak hesaplandı. Sistemik sağlıklı periodontitis grubunda sistemik sağlıklı gingivitis grubuna göre örneklemeye bölgesi CD ve DOS hacminin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$, $p<0,05$). Behçet gingivitis grubunda örneklemeye bölgesi CD ortalaması 2,09 mm, Behçet periodontitis grubunda ise 3,82 mm olarak hesaplandı. Behçet periodontitis hastalarında Behçet gingivitis hastalarına göre örneklemeye bölgesi CD'nin ve DOS hacminin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$, $p<0,05$). DOS hacminin artması, CD'nin daha fazla olduğu alanlarda enflamasyonunun daha şiddetli olduğunu gösteren bir belirteçtir. Periodontal lezyonların ilerlemesiye yeni kapillerin oluşması, kapiller geçirgenliğinin artması, periodontitisli hastalarda DOS hacminin artmasına neden olmaktadır.

İmmünolojik bulgulara bakıldığında, sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitis hastalarına göre DOS IL-1 β seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$), sistemik sağlıklı hastalara benzer şekilde, Behçet periodontitis hastalarında da, Behçet gingivitis hastalarına göre, DOS IL-1 β seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Oh ve arkadaşları (2015) [189] CD 3 mm ve daha az olan ve CD 5 mm ve daha fazla olan cep bölgelerindeki, DOS hacmi ve IL-1 β seviyelerini karşılaştırmış ve DOS hacmi ve IL-1 β seviyelerinin daha derin ceplerde daha yüksek olduğunu ve periodontal hastalık şiddetini gösteren bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda, Behçet gingivitis ve periodontitis hastaları arasında tükürük IL-1 β seviyesinde farklılık bulunmazken, DOS'ta görülmesi, DOS'un periodontal enflamasyonu daha iyi yansıtan bir sıvı olduğunu göstermektedir.

Sistemik sağlıklı gingivitis ve periodontitis hastaları arasında DOS TNF- α seviyesinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$),. Behçet gingivitis ve periodontitis hastaları karşılaştırıldığında ise, DOS TNF- α seviyesinde benzer şekilde herhangi bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Gökul ve arkadaşları (2012) [190] yaptıkları bir çalışmada, DOS TNF- α seviyesinin periodontitisli ve gingivitisli hastalar arasında bir farklılık göstermediğini, ancak periodontal sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda periodontal sağlıklı bireylerin olmaması erken enflamasyondaki TNF- α

seviyesini değerlendirmemize engel olmuş olabilir. Ayrıca, çalışmamızın takibi olmaması nedeniyle, örneklem bölgesindeki enflamasyonun aktif fazda olup olmadığının bilinmemesi de anlamlı fark çıkmamasına neden olmuş olabilir.

Akman ve arkadaşları (2008) [5], BH ve periodontal hastalıkta TNF- α gen polimorfizmini araştırarak her iki hastalıkla da ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ancak, bizim çalışmamızda tükürük ve DOS TNF- α seviyeleri periodontal hastalığın şiddetiyle ilişkilendirilemedi. Güzeldemir ve arkadaşları (2008) [191] yaptıkları genetik çalışmasında periodontitisli hastalarda IL-1 α ve IL-1 β gen polimorfizmiyle ilişkili olduğunu belirtirken, TNF- α ile ilişki kuramamışlardır. IL-1 periodontal hastalık patogeneziyle güçlü ilişkisi olan ve TNF- α 'ya göre daha güvenilir bir sitokindir.

Behçet gingivitis ve sistemik sağlıklı gingivitis hastalarında DOS IL-1 β ve TNF- α seviyelerinde anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p>0,05). Ayrıca benzer olarak, Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında DOS IL-1 β ve TNF- α seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). Ancak, tükürük IL-1 β ve TNF- α seviyelerine bakıldığında, Behçet ve sistemik sağlıklı hastalar arasında anlamlı farklılıklar olması, tükürüğün sistemik hastalıkların periodontal hastalıklarla olan ilişkisini daha iyi yansıttığından, DOS'un ise, sistemik sağlık durumundan çok, periodontal enflamasyonla ilişkili olmasından kaynaklanabilir.

Behçet gingivitis ve Behçet periodontitis hastaları arasında, DOS NO seviyesi karşılaştırıldığında, Behçet gingivitisli hastalarda daha yüksek olduğu, ancak farklılığın anlamlı olmadığı görüldü (p>0,05). Sistemik sağlıklı gingivitis ve periodontitis hastaları arasında DOS NO seviyesi değerlendirildiğinde, sistemik sağlıklı periodontitis hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p<0,01). Bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak, zer ve arkadaşları (2011) [62], erken ve yerleşik periodontal enflamasyonda, tükürükteki ve dişeti biyopsi örneklerindeki NO miktarının, ileri periodontal lezyonlara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. zmeri ve arkadaşları (2000) [192], periodontitis hastalarında, tükürükte bulunan arjinaz enziminin aktivitesinin arttığını bildirmiş ve bu durumun NO sentezini baskılayacağını rapor etmişlerdir. Arjinaz enzimi substrat olarak L-arjinin molekülünü kullandığı için, NOS enzimi ile yarışarak NO üretimini azaltacağını bildirmişlerdir. NO'nun periodontal hastalıkta tükürük ve DOS'taki seviyesinin hem arttığını, hem azaldığını rapor eden birçok çalışma bulunmaktadır [22,57,62,193,194]. Daha

önce yapılan çalışmalara bakıldığında, periodontal dokulardan alınan örneklerde, iNOS aktivitesinin arttığı gösterilmiştir, ancak gingivitis ve periodontitis üzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır [58,195]. iNOS enzimi bakteri ve konak savunma molekülleri tarafından aktive edilse bile, NO'nun üretimini önleyen ya da yıkımını arttıran mekanizmalar bulunabilir. NO üretimi birçok sitokin, büyüme faktörü ve vazoaaktif peptidlerin arasındaki dengeyle ilişkilidir. Aynı zamanda, NO süperoksit anyonları gibi diğer serbest radikallerle de etkileşime geçebilir.

Behçet periodontitis grubunda tükürük NO seviyesinin sistemik sağlıklı periodontitisli hastalardan daha düşük olduğu ($p<0.05$), ancak DOS NO seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Tükürük, DOS'a göre, sistemik hastalıklar, tükürük bezleri ve hastanın tüm ağız periodontal sağlığından daha çok etkilenen bir sıvıdır [63]. Behçet hastalarında serum NO seviyesinin sistemik sağlıklı kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu ve Behçet hastalarındaki vasküler enflamasyonun bir belirteci olduğu bildirilmiştir [129,186]. Behçet hastalarında yapılan gen çalışmalarında ise, eNOS gen polimorfizmi olduğu tespit edilmiştir [196]. eNOS tarafından sentezlenen NO'nun damar bütünlüğünün korunması, vazodilatasyon, lökositlerin endotel hücrelerine yapışması gibi görevleri bulunmaktadır [197]. Behçet hastalarında serum NO seviyesinin daha düşük olduğu gösterildiğinden, çalışmamızda gingivitis ve periodontitis hastalarında tükürük NO seviyesinin düşük olmasının, serumdaki seviyesinin bir yansıması olduğu düşünülmüştür. DOS, tükürüğe göre çevre periodontal dokulardan salgılanan sitokinleri barındıran, alana özel periodontal enflamasyonu daha iyi yansıtan bir sıvıdır [67]. iNOS tarafından sentezlenen NO, enflamasyonda önemli rol oynamaktadır [54]. Periodontal hastalıkta iNOS aktivitesinin ve NO sentezinin artabileceği bildirilmiş olup, bu artışın lokal kaynaklı olduğu ve sistemik NO değişimlerini yansıtmadığı bildirilmiştir [61]. Sun ve arkadaşları (2010) [198] yaptıkları bir çalışmada *P.gingivalis*'in eNOS enzimini baskıladığı, iNOS enzimini ise stimüle ettiğini ve bu sayede başka bir sitümülana ihtiyaç duymadan endotel hasarına neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgilerden yola çıkarak, DOS NO seviyesinin Behçet periodontitis hastalarında daha yüksek olması, Behçet hastalarında zaten azalmış olan eNOS aktivitesinin, lokal olarak periodontal dokuları periodontopatojenlere daha duyarlı hale getirdiği ve bu nedenle enflamasyona karşı iNOS aktivitesi ve NO sentezinin arttığı şeklinde yorumlandı.

Behçet hastalarında görülen tutulum tiplerinde periodontal hastalığın klinik ve immünolojik bulgularındaki farklılıkları inceledik. Çalışmamızda, Behçet hastalarında damar tutulumu ile klinik ve immünolojik bulgular arasındaki korelasyona bakıldığında, damar tutulumu olan hastalarda tükürük NO seviyesinin anlamlı ölçüde düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$), Behçet hastalarında vaskülit etiyolojisinde, serum NO seviyesinin düşük olmasının önemli rol oynadığı bildirilmiştir [24]. Tükürük NO seviyesi ise, serum NO seviyesinin bir yansıması olarak düşünülebilir ve ileride tükürük NO seviyesinin değerlendirilmesi, BH'de damar tutulumunun teşhis ve takibinde önem kazanabilir.

İmmünolojik bulguların, klinik bulgularla ve birbirleriyle olan korelasyon ilişkisi Pearson korelasyon testiyle karşılaştırıldı. Tükürük IL-1'in tüm ağız klinik ölçümlerden en çok etkilenen bulgu olduğu görüldü. Sistemik sağlıklı gingivitisli hastalarda tüm ağız KAS, sistemik sağlıklı periodontitisli hastalarda tüm ağız PI ve GI, Behçet gingivitisli hastalarda tüm ağız PI, Behçet periodontitisli hastalarda tüm ağız KAS değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. IL-1 β plak miktarının artmasıyla periodontal enflamasyonu başlatan bir proenflamatuar bir sitokin olduğu gibi, kemik rezorpsiyonunda rol oynayarak atışman kaybını arttırabilir. Tükürük IL-1 β ve TNF- α arasında, sistemik sağlıklı gingivitis, sistemik sağlıklı periodontitis ve Behçet periodontitis gruplarında pozitif korelasyon olduğu görüldü. IL-1 β ve TNF- α sinerjik etki gösteren proenflamatuar sitokinlerdir. Tükürük TNF- α seviyesi, Behçet gingivitis ve periodontitis hasta grupları arasında ve de sistemik sağlıklı gingivitis ve periodontitis hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi, ancak seviyesinin tükürük IL-1 β ile artması IL-1 β 'nın TNF- α sentezini arttırdığını göstermektedir. Örnekleme bölgesi CD arttıkça, Behçet ve sistemik sağlıklı periodontitisli hastalarda DOS IL-1 β seviyesinin de arttığı görüldü. Dewhirst ve arkadaşları (1985) [199] IL-1 β 'yı osteoklast aktive edici faktör olarak tanımlamışlardır. Bu durumda, periodontitisli hastalarda IL-1 β 'nın artmasıyla kemik yıkımının, dolayısıyla CD'nin artışı beklenen bir bulgudur. Sistemik sağlıklı periodontitis ve Behçet gingivitisli hastalarda ise, örnekleme bölgesi CD artışı ile NO seviyesinin azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızın aksine, yapılan bir çalışmada, hücre kültüründe IL-1 β 'nın seviyesinin artmasıyla NO seviyesinin arttığı bildirilmiştir [200]. Ancak periodontal enflamasyonda NO birçok moleküler ve biyolojik etkenle iletişim halinde olan, bir moleküldür. Hücre kültüründe olduğu gibi tek bir molekülün etkisiyle seviyesinin artması mümkün değildir.

Klinik bulguların yaşla olan ilişkisine bakıldığında, sistemik sağlıklı bireylerde yaşla birlikte tüm ağızdan alınan CD, KAS değerleri ve tükürük IL-1 β seviyelerinin arttığı tespit edildi. Eke ve arkadaşları (2015) [201] 30 yaş üzeri 7066 kişinin dahil olduğu epidemiyolojik çalışmada, periodontal hastalık görülme prevalansının yaşla birlikte arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, Behçet hastalarına bakıldığında ise, yaşla birlikte tüm ağızdan alınan CD ve KAS değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Behçet hastalarında yaşla birlikte artan tek parametre tükürük TNF- α olarak tespit edildi. Çalışmamızda, Behçet hastalarında tükürük TNF- α seviyesinin sistemik sağlıklı gruplara göre arttığının görülmesi ve tükürük TNF- α seviyesinin yaşla birlikte artması, etiyolojisinde TNF- α 'nın önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Behçet hastaları ve sistemik sağlıklı bireyler arasındaki bu klinik ve immünolojik farklılıklar, BH'de enflamatuvar ve antienflamatuvar dengenin bozulduğunu işaret etmektedir.

BH'nin tedavisinde kolşisin gibi enflamasyonu baskılayan ilaçlar ya da imuran, azatioprin, prednol gibi immünomodülatör etki gösteren ilaçlar kullanılmaktadır. Kullanılan ilaçların periodontal ölçümleri etkileyebileceği, tükürük ve DOS'u etkileyerek biyobelirteç seviyelerini değiştirebileceği düşünülmüştür. Mayer ve arkadaşlarının (2013) [202] yaptıkları bir çalışmada, otoimmün hastalığı (12 RA, 12 psöriatik artrit ve 12 sistemik sklerozis) bulunan 36 birey, periodontal sağlıklı 12 birey ve TNF- α inhibitörü kullanan 10 RA hastası yer almıştır. Çalışmada, DOS'ta bulunan TNF- α seviyeleri ve periodontal indeks değerleri karşılaştırılmıştır. Otoimmün hastalıklar arasında klinik ve immünolojik parametreler arasında fark bulunamamıştır. Otoimmün hastalığı bulunan kişilerde, periodontal sağlıklı ve TNF- α inhibitörü kullanan hastalara göre, dişeti enflamasyonunun, CD ve DOS TNF- α seviyelerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. CD ve TNF- α seviyeleri arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon bulunduğu rapor edilmiştir. Anti TNF- α tedavisi gören RA'lı hastalarda ise indeks ölçümlerinin ve TNF- α seviyelerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece 4 kişi TNF- α inhibitörü kullanmaktadır. Bu nedenle, örnekleme genişliği dar olduğu için TNF- α inhibitörü kullanan hastalar ayrı olarak değerlendirilmedi. Çalışmamıza katılan Behçet hastalarını kolşisin kullanan, diğer ilaçları kullanan ve ilaç kullanmayan hastalar olarak 3 gruba ayrıldı. Behçet hastalarının tedavisinde 40 hastanın 18'inin kolşisin kullandığı, 15'inin diğer ilaçları kullandığı, 7'sinin ise herhangi bir ilaç kullanmadığı görüldü. BH'de 3 farklı grup arasında tüm ağız CD ve KAS değerlerinde, immünolojik bulgularda anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi. Çalışmamızda hastaların kullandığı ilaç dozlarının göz önünde bulundurulmaması, diğer

ilaçları kullanan hasta grubunda çok sayıda farklı ilaç kullanılması ve Behçet hastalarının aktif ya da pasif dönemde olmasının göz önünde bulundurulmaması anlamlı bir fark görülmemesine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda yaptığımız periodontal ölçümlerin ve immünolojik bulguların cinsiyetle olan ilişkisine bakıldığında, kadınlarda tüm ağızdan alınan CD, KAS ve SKİ değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Kadın ve erkek arasındaki klinik bulgulardaki farklılıklar, immünolojik olarak bakıldığında ise görülmedi. Yapılan literatür taramalarında [203–205], erkeklerin oral hijyen alışkanlıklarının daha kötü olduğu ve daha fazla ataşman kaybının görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, tüm ağızdan alınan PI değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen, kadınlarda tüm ağız CD, KAS ve SKİ değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Ayrıca kadınlarda, örneklem bölgesi CD ortalaması ve DOS hacminin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Çalışmamızdan farklı olarak, epidemiyolojik çalışmalarda, erkeklerde ataşman kaybının daha fazla olduğu bildirilmiştir, ancak erkeklerde daha fazla ataşman kaybının nedeni olarak, kötü oral hijyen ve rutin kontrollere gitmemesi gösterilmiş ve bu veriler immünolojik olarak desteklenmemiştir [201,203–205]. Yapılan bir kohort çalışmasında, yapılan ikinci kontrol muayenesinde erkekler ve kadınlar arasında oral hijyen sağlanması ve rutin dişhekimi kontrollerine katılım açısından bir farklılık bulunamamıştır, ayrıca kadınlarda şiddetli periodontal yıkım görülme insidansının daha fazla olduğu bildirilmiştir [206]. Duan ve arkadaşları (2016) [207] cinsiyetin immünolojik mekanizmalara olan etkisini araştırabilmek amacıyla hayvan çalışması yaparak, sigara ve oral hijyen alışkanlıkları gibi kişisel faktörlerin etkisini ortadan kaldırmayı hedeflemişlerdir. Dişi farelerin periodontal kemik yıkımına daha duyarlı olduğunu, proenflamatuar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL-17A) daha fazla salındığı ve oral bakteri sayısının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Erkeklerde sigara kullanımının yaygın olması ve sigara kullanan kişilerin daha kötü oral hijyene sahip olması, diğer çalışmalarda erkeklerin daha yüksek PI değerlerine sahip olmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda ise, sigara kullanan hastaların yer almaması, erkeklerde kadınlara benzer PI değerlerinin ölçülmesine yol açabilir. Ayrıca, psikososyal stres ve postmenopozal endokrin değişiklikleri gibi bazı risk faktörleri de kadınlardaki periodontal hastalık gelişimini değiştirebilir.

BH ve periodontal hastalıklar, etiyopatogenezinde proenflamatuar sitokinlerin immünitenin önemli rol oynadığı kronik enflamatuar hastalıklardır. Yapılan literatür taramalarında,

BH’de periodontal sağlık durumlarını inceleyen yayınların az sayıda olduğu görölerek, DOS ve tükürük örneklerindeki biyobelirteç seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadığı için böyle bir çalışma planlandı. Behçet gingivitis ve periodontitis hastalarında periodontal hastalığın klinik bulgularına baktığımızda sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre periodontal sağlıklarının daha kötü olmadığı göröldü. Çalışmamızda bulunan hastaların kontrol altında olan hastalar olması ve immünite ile enflamasyonu baskılayıcı ilaçlar kullanmasının, BH’de periodontal yıkımın şiddetini yavaşlatabileceğini düşündürdü.

İmmünolojik verilere bakıldığında ise, Behçet hasta grupları ve sistemik sağlıklı hasta grupları arasında immüno-enflamatuvar cevapta farklılıklar olduğu tespit edildi. Özellikle BH’nin serumdaki seviyeleri etiyolojisinde etkili bulunan TNF- α ve NO moleküllerinin tükürükteki seviyesi dikkat çekici bulundu. Behçet gingivitis ve periodontitisli hastalarda, sistemik sağlıklı kontrol grubuna göre tükürük TNF- α seviyesinin yüksek, tükürük NO seviyesinin ise, düşük olduğu tespit edildi. BH’de özellikle, damar tutulumu olan hastalardaki tükürük NO seviyesinin, tutulum olmayan hastalara göre daha düşük olduğu göröldü.

Periodontal hastalık değerlendirilmesinde, DOS IL-1 β seviyesinin CD ile arttığı ve literatürlere paralel sonuçlar vererek periodontal hastalık patogenezinde en güvenilir biyobelirteç olduğu göröldü. DOS NO seviyesiyle CD arasındaki negatif ilişki ise, NO seviyesinin periodontal enflamasyonda stabil olmadığı, periodontal dokularda hem yüksek hem düşük seviyelerde bulunarak farklı etkilerinin bulunduğu şeklinde yorumlandı.

Çalışmamızda, immünolojik bulgulardaki farklılıklar, BH’nin periodontal hastalık patogeneziyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak, BH ve periodontal hastalığın hangisinin daha önce başladığı ya da BH’de periodontal hastalık prognozunun nasıl olacağı, kesitsel bir çalışma yapmamız nedeniyle tespit edilemedi. Periodontal hastalıkların BH gibi birçok sistemi ve immüno-enflamatuvar mekanizmaları etkileyen hastalıklarla olan ilişkisi birçok çalışmada ele alınmıştır, ancak tam olarak aydınlatılamamıştır.



6. SONUÇLAR

Behçet hastalarında periodontal sağlık durumunu tükürük ve DOS'ta biyobelirteç seviyeleriyle birlikte değerlendirerek BH ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptığımız '*Behçet Hastalığında Periodontal Sağlığın Değerlendirilmesi ve Biyolojik Sıvılarda Biyobelirteçlerin İncelenmesi*' isimli çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır.

1. Behçet gingivitis ve periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında, tüm ağız PI değerlerinin anlamlı bir farklılık olmasa da, daha yüksek olduğu görüldü.
2. Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastaları arasında tüm ağızdan alınan GI, CD, KAS ve SKİ ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı.
3. Behçet gingivitis ve sistemik sağlıklı gingivitis hastaları arasında tüm ağızdan alınan GI ortalaması açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı, ancak sistemik sağlıklı gingivitis grubunda tüm ağızdan alınan CD, KAS ve SKİ ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.
4. Tükürük IL-1 β seviyesinin, sistemik sağlıklı periodontitisli hastalarda, sistemik sağlıklı gingivitisli hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edildi.
5. Behçet periodontitis hastalarında ise, Behçet gingivitis hastalarına göre, tükürük IL-1 β seviyesinin yüksek olduğu, ancak farklılığın anlamlı olmadığı görüldü.
6. Tükürük IL-1 β seviyesinde, Behçet gingivitis ve sistemik sağlıklı gingivitis hastaları arasında fark görülmedi.
7. Tükürük IL-1 β seviyesinde, Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis hastaları arasında fark görülmedi.
8. Tükürük TNF- α seviyesinde, Behçet gingivitis ve Behçet periodontitis hastaları arasında herhangi bir fark görülmedi.
9. Tükürük TNF- α seviyesinde, Behçet gingivitis ve Behçet periodontitis hastaları arasında herhangi bir fark bulunmadı.
10. Tükürük TNF- α seviyesinin, Behçet gingivitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitisli hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.
11. Tükürük TNF- α seviyesinin, Behçet periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı periodontitisli hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.

12. Tükürük NO seviyesi, Behçet gingivitis ve periodontitis hastaları arasında bir farklılık göstermezken, sistemik sağlıklı gingivitis hastalarında sistemik sağlıklı periodontitis hastalarına göre anlamlı olmasa da yüksek bulundu.
13. Tükürük NO seviyesinin, Behçet gingivitis hastalarında sistemik sağlıklı gingivitisli hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi.
14. Tükürük NO seviyesinin, Behçet periodontitis hastalarında sistemik sağlıklı periodontitisli hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi.
15. Örneklem bölgesi CD, DOS hacmi ve DOS IL-1 β seviyesinin Behçet gingivitis ve periodontitisli hastalar arasında periodontitisli hastalarda daha yüksek olduğu bulundu.
16. Örneklem bölgesi CD, DOS hacmi ve DOS IL-1 β seviyesinin sistemik sağlıklı gingivitis ve periodontitisli hastalar arasında periodontitisli hastalarda daha yüksek olduğu görüldü.
17. DOS hacmi ve DOS IL-1 β seviyesi Behçet gingivitis ve sistemik sağlıklı gingivitisli hastalar arasında anlamlı bir fark göstermedi.
18. DOS hacmi ve DOS IL-1 β seviyesi Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitisli hastalar arasında anlamlı bir fark göstermedi.
19. DOS TNF- α seviyesinde, hem Behçet gingivitis ve periodontitis hastaları, hem sistemik sağlıklı gingivitis ve periodontitis hastaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
20. DOS TNF- α seviyesinde, Behçet gingivitis ve sistemik sağlıklı gingivitis hastaları arasında anlamlı bir fark görülmedi.
21. DOS TNF- α seviyesinde, Behçet periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitisli hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.
22. DOS NO seviyesi Behçet gingivitis ve periodontitis grupları arasında farklılık göstermezken, sistemik sağlıklı periodontitis ve gingivitis grupları arasında sistemik sağlıklı periodontitiste daha düşük bulundu.
23. DOS NO seviyesi sistemik sağlıklı ve Behçet gingivitis grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. Sistemik sağlıklı ve Behçet periodontitis grupları arasında ise, Behçet periodontitis hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi.
24. Behçet hastalarında tutulum tipiyle periodontal hastalığın klinik ve immünolojik bulguları arasındaki ilişkiye bakıldığında, damar tutulumu olan hastalarda olmayanlara kıyasla tükürük NO seviyesinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi.

25. Sistemik sağlıklı hastalarda yaşla birlikte tüm ağız CD, KAS değerleri ve tükürük IL-1 β seviyelerinin de arttığı gözlemlendi.
26. Behçet hastalarında yaşla birlikte, klinik parametrelerde bir değişiklik görülmezken, tükürük TNF- α seviyesinin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi.
27. Kolşisin kullanan hastalar, diğer ilaçları kullanan hastalar ve ilaç kullanmayan Behçet hastaları arasında, periodontal hastalığın klinik ve immünolojik bulguları arasında bir farklılık görülmedi.
28. Çalışmamıza katılan hastalarda kadınlar ve erkekler arasında tüm ağız PI değerleri açısından bir farklılık görülmedi. Tüm ağız CD, KAS ve SKİ değerlerinin ise, kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.

Çalışmamızın sonuçları klinik ve immünolojik açıdan değerlendirildiğinde, Behçet hastaları ve sistemik sağlıklı bireyler arasında farklılıklar olduğu tespit edildi. Çalışmamızda görülen immünolojik farklılıklar BH'de immüno-enflamatuar cevapta periodontal dokuları etkileyen değişimler olduğunu işaret etmektedir. Periodontal hastalıklar ve Behçet gibi immüno-enflamatuar hastalıkların mekanizmasının aydınlatılabilmesi için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Örneklem genişliği artırılarak, periodontal hastalığın takibinin yapıldığı çalışmalar yapılması ise, BH ve periodontal hastalığın patogenezinin incelenmesi açısından daha anlamlı sonuçlar verecektir. Ayrıca, periodontal hastalık muayenesi sırasında, oral aft sıklığı fazla olan hastaların romatoloji kliniğine yönlendirilmesi ve BH'li hastaların oral hijyen sağlanması konusunda diş hekimlerinin rehber olması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

- [1] Kurokawa M.S., Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004;4:10–20.
- [2] Mendes D., Correia M., Barbedo M., Vaio T., Mota M., Gonçalves O., et al. Behçet's disease - a contemporary review. *J Autoimmun* 2009;32:178–88.
- [3] Mat C., Yurdakul S., Sevim A., Özyazgan Y., Tüzün Y. Behçet's syndrome: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:352–61.
- [4] Ohno S., Ohguchi M., Hirose S., Matsuda H., Wakisaka A., Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455–8.
- [5] Akman A., Sallakci N., Kacaroglu H., Tosun O., Yavuzer U., Alpsoy E., et al. Relationship between periodontal findings and the TNF alpha Gene 1031T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2008;22:950–7.
- [6] Yabuki K., Mizuki N., Ota M., Katsuyama Y., Palimeris G., Stavropoulos C., et al. Association of MICA gene and HLA-B*5101 with Behcet's disease in Greece. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1921–6.
- [7] Karasneh J., Hajeer A.H., Barrett J., Ollier W.E.R., Thornhill M., Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:860–4.
- [8] Salvarani C., Boiardi L., Casali B., Olivieri I., Ciancio G., Cantini F., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002;29:535–40.
- [9] Mammo L., Al-Dalaan A., Bahabri S.S., Saour J.N. Association of factor V Leiden with Behçet's disease. *J Rheumatol* 1997;24:2196–8.
- [10] Boiardi L., Salvarani C., Casali B., Olivieri I., Ciancio G., Cantini F., et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's Disease. *J Rheumatol* 2001;28:1283–7.
- [11] Studd M., McCance D.J., Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991;34:39–43.
- [12] Kaneko F., Oyama N., Yanagihori H., Isogai E., Yokota K., Oguma K. The role of

- streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's disease. *Eur J Dermatology* 2008;18:489–98.
- [13] Armitage G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4(1):1–6.
- [14] Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., Carranza F.A. (2012). Carranza's Clinical Periodontology (11th Ed.), Elsevier Saunders, p.201.
- [15] Uğar-Çankal D., Özmeric N. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases. *Clin Chim Acta* 2006;366:90–100.
- [16] Taylor J.J., Preshaw P.M. Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontol* 2000 2016;70:7–10.
- [17] Løe H., Holm-Pedersen P. Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics* 1965;3:171–7.
- [18] Kaufman E., Lamster I.B. Analysis of saliva for periodontal diagnosis-a review. *J Clin Periodontol* 2000;27:453–65.
- [19] Akman A., Ekinçi N.C., Kacaroglu H., Yavuzer U., Alpsoy E., Yegin O. Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1alpha and -1beta in Turkish patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2008;300:19–26.
- [20] Hou L.T., Liu C.M., Liu B.Y., Lin S.J., Liao C.S., Rossomando E.F. Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res* 2003;38:247–54.
- [21] Zhu Z.Y., Liu G.Q. Changes of IL-8 and TNF-alpha in gingival crevicular fluid before and after treatment from chronic periodontitis (Abstract). *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2010;26:1111–2.
- [22] Hussain Q.A., McKay I.J., Gonzales-Marin C., Allaker R.P. Detection of adrenomedullin and nitric oxide in different forms of periodontal disease. *J Periodontal Res* 2016;51:16–25.
- [23] Yosipovitch G., Shohat B., Bshara J., Wysenbeek A., Weinberger A. Elevated serum interleukin 1 receptors and interleukin 1B in patients with Behçet's disease: correlations with disease activity and severity. *Isr J Med Sci* 1995;31:345–8.
- [24] Akdeniz N., Esrefoglu M., Keleş M.S., Karakuzu A., Atasoy M. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behcet's disease. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:596–9.

- [25] Çelenligil-Nazliel H, Kansu E, Ebersole JL. Periodontal findings and systemic antibody responses to oral microorganisms in Behçet's disease. *J Periodontol* 1999;70:1449–56.
- [26] Kinane D.F., Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000* 2007;43:278–93.
- [27] Kinane D.F., Marshall G.J. Periodontal manifestations of systemic disease. *Aust Dent J* 2001;46:2–12.
- [28] Zierhut M., Mizuki N., Ohno S., Inoko H., Gul A., Onoe K., et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1903–22.
- [29] Mumcu G., Ergun T., Inanc N., Fresko I. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology* 2004;43:1028–33.
- [30] Kinane D.F. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2001;25:8–20.
- [31] Schenekein H. Academy Reports- Pathogenesis of Periodontal Disease. *J Periodontol* 1999;70:457–70.
- [32] Page R.C., Schroeder H.E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976;34:235–49.
- [33] Page R.C., Offenbacher S., Schroeder H.E., Seymour G.J., Kornman K.S. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000* 1997;14:216–48.
- [34] Wiedemann W., Lahrsow J., Naujoks R. The effect of periodontal resistance on experimental gingivitis. *Dtsch Zahnarztl Z* 1979;34:6–9.
- [35] Newman M.G., Takei H., Klokkevold P.R., Carranza F.A. (2015). *Carranza's Clinical Periodontology (12th Ed.)*, Missouri, Elsevier Saunders, p 99.
- [36] Reddy M.S., Jeffcoat M.K. Periodontal disease progression. *Curr Opin Periodontol* 1993;52–9.
- [37] Moore W.E.C., Moore L.V.H. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2010;5:66–77.
- [38] van Winkelhoff A.J., Loos B.G., van der Reijden W.A., van der Velden U. Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 2002;29:1023–8.

- [39] Mizel SB. The interleukins. *FASEB J* 1989;3:2379–88.
- [40] Onoe Y., Miyaura C., Kaminakayashiki T, Nagai Y, Noguchi K, Chen QR, Seo H, Ohta H, Nozawa S, Kudo I, Suda T. IL-13 and IL-4 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts. *J Immunol.* 1996;156(2):758-64.
- [41] Sasaki H., Hou L., Belani A., Wang C.Y., Uchiyama T., Müller R., Stashenko P. IL-10, but not IL-4, suppresses infection-stimulated bone resorption in vivo. *J Immunol.* 2000;165(7):3626-30.
- [42] Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* 2008;79:1569–76.
- [43] Birkedal Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res* 1993;28:500–10.
- [44] Stadler A.F., Angst P.D.M., Arce R.M., Gomes S.C., Oppermann R.V., Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016 Sep;43(9):727-45.
- [45] Jaedicke K.M., Preshaw P.M., Taylor J.J. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2016;70:164–83.
- [46] Dinarello C.A. Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984;6:51–95.
- [47] McGee J.M., Tucci M.A., Edmundson T.P., Serio C.L., Johnson R.B. The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol* 1998;69:865–71.
- [48] Okada H., Murakami S. Cytokine Expression in Periodontal Health and Disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:248–66.
- [49] Salvi G.E., Yalda B., Collins J.G., Jones B.H., Smith F.W., Arnold R.R., et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* 1997;68:127–35.
- [50] Kaushik R., Yeltiwar R.K., Pushpanshu K. Salivary interleukin-1 β levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J Periodontol* 2011;82:1353–9.
- [51] Boronat-Catalá M., Catalá-Pizarro M., Bagán Sebastián J.V. Salivary and crevicular fluid interleukins in gingivitis. *J Clin Exp Dent* 2014;6:e175–9.
- [52] Bertolini D.R., Nedwin G.E., Bringman T.S., Smith D.D., Mundy G.R. Stimulation

- of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986;319:516–8.
- [53] Rossomando E.F., Kennedy J.E., Hadjimichael J. Tumor necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol* 1990;35:431–4.
- [54] Michel T., Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? *J Clin Invest* 1997;100:2146–52.
- [55] Brennan P.A., Thomas G.J., Langdon J.D. The role of nitric oxide in oral diseases. *Arch Oral Biol* 2003;48:93–100.
- [56] Weller R. Nitric oxide--a newly discovered chemical transmitter in human skin. *Br J Dermatol* 1997;137:665–72.
- [57] Güllü C, Ozmeric N, Tokman B, Elgün S, Balos K. Effectiveness of scaling and root planing versus modified Widman flap on nitric oxide synthase and arginase activity in patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2005;40:168–75.
- [58] Batista A.C., Silva T.A., Chun J.H., Lara V.S. Nitric oxide synthesis and severity of human periodontal disease. *Oral Dis* 2002;8:254–60.
- [59] Kendall H.K., Haase H.R., Li H., Xiao Y., Bartold P.M. Nitric oxide synthase type-II is synthesized by human gingival tissue and cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 2000;35:194–200.
- [60] Pan Z. (2009) Tip II Diyabeti Olan Kronik Periodontitisli Hastaların Dişeti Dokusunda Ve Dişeti Oluğu Sivisindaki Nitrik Oksit Seviyelerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [61] Andrukhov O., Haririan H., Bertl K., Rausch W.D., Bantleon H.P., Moritz A., et al. Nitric oxide production, systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: possible gender aspect. *J Clin Periodontol* 2013;40:916–23.
- [62] Ozer L., Elgun S., Ozdemir B., Pervane B., Ozmeric N. Arginine-nitric oxide-polyamine metabolism in periodontal disease. *J Periodontol* 2011;82:320–8.
- [63] Miller C., Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med* 2010;4:171–89.
- [64] Ebersole JL, Nagarajan R, Akers D, Miller CS. Targeted salivary biomarkers for discrimination of periodontal health and disease(s). *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;19:5:62.

- [65] Kaufman E., Lamster I.B. The diagnostic applications of saliva-a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:197–212.
- [66] Mumcu G, Cimilli H, Karacayli U, Inanc N, Ture-Ozdemir F, Eksioglu-Demiralp E, et al. Salivary levels of antimicrobial peptides Hnp 1-3, Ll-37 and S100 in Behcet's disease. *Arch Oral Biol* 2012;57:642–6.
- [67] Griffiths G.S. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 2003;31:32–42.
- [68] Goodson J.M. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000* 2003;31:43–54.
- [69] Wassall R.R., Preshaw P.M. Clinical and technical considerations in the analysis of gingival crevicular fluid. *Periodontol 2000* 2016;70:65–79.
- [70] Tezel A., Yucel O., Orbak R., Kara C., Kavrut F., Yagiz H., et al. The gingival crevicular fluid ciprofloxacin level in subjects with gingivitis and periodontitis, and its effects on clinical parameters. *J Periodontal Res* 2005;40:395–400.
- [71] Barros S.P., Williams R., Offenbacher S., Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000* 2016;70:53–64.
- [72] Kinane D.F. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol* 1999;4:54–64.
- [73] Hirschfeld J., Kawai T. Oral inflammation and bacteremia: implications for chronic and acute systemic diseases involving major organs. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2015;15:70–84.
- [74] Amabile N., Susini G., Pettenati-Soubayroux I., Bonello L., Gil J.M., Arques S., et al. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *J Intern Med* 2008;263:644–52.
- [75] López N.J., Smith P.C., Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002;73:911–24.
- [76] Vadiraj S., Nayak R., Choudhary G.K., Kudyar N, Spoorthi BR. Periodontal pathogens and respiratory diseases - evaluating their potential association: a clinical and microbiological study. *J Contemp Dent Pr* 2013;14:610–5.
- [77] Zeigler C.C., Wondimu B., Marcus C., Modéer T. Pathological periodontal pockets are associated with raised diastolic blood pressure in obese adolescents *BMC Oral*

- Health* 2015;15(41):2–7.
- [78] Nair S, Faizuddin M, Dharmapalan J. Role of Autoimmune Responses in Periodontal Disease. *Autoimmune Diseases* 2014;2014:1-7.
 - [79] Mercado F.B., Marshall R.I., Bartold P.M. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003;30:761–72.
 - [80] Fernandes E.G.C., Savioli C., Siqueira J.T.T., Silva C.A.A. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:713–9.
 - [81] Sharma A., Raman A., Pradeep A.R. Association of chronic periodontitis and psoriasis : periodontal status with severity of psoriasis. *Oral Diseases* 2015;21:314–19.
 - [82] Thorat M.S., Raju A., Pradeep A.R. Pemphigus vulgaris : effects on periodontal health. *J of Oral Science* 2010;52:449–54.
 - [83] Novo E., Garcia-macgregor E., Viera N., Chaparro N., Crozzoli Y. Periodontitis and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Comparative Study. *J Periodontol* 1999;70:185–8.
 - [84] Tricamo M.B., Rees T.D., Hallmon W.W., Wright J.M, Cueva M.A, Plemons J.M. Periodontal Status in Patients With Gingival Mucous Membrane Pemphigoid. *J Periodontol* 2006;77:398-405.
 - [85] Azizi A., Rezaee M. Comparison of Periodontal Status in Gingival Oral Lichen Planus Patients and Healthy Subjects. *Dermatology Research and Practice* 2012;2012:1-3.
 - [86] Skudutyte-Rysstad R., Slevolden E.M., Hansen B.F., Sandvik L., Preus H.R. Association between moderate to severe psoriasis and periodontitis in a Scandinavian population *BMC Oral Health* 2014;14(139):2-9.
 - [87] Choi I.A., Kim J.H., Kim Y.M., et al. Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: a study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea. *Korean J Intern Med* 2016;doi: 10.3904/kjim.2015.202.
 - [88] Ramesh Kumar S. G., Aswath Narayanan M. B. Comparative assessment of the prevalence of periodontal disease in subjects with and without systemic autoimmune diseases: A case–control study. *Contemp Clin Dent* 2016;7:170–5.
 - [89] İşcan Y., Yiğit U., Tuğcu B.Ç., Erdoğan M., Erdoğan D.A., Öner V., et al. Tear nitric oxide levels in Behçet's disease. *Med* 2012;48:559–62.
 - [90] Duygulu F., Evereklioglu C., Calis M., Borlu M., Cekmen M., Asciglu O. Synovial

nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: a pilot study. *Clinical Rheumatology* 2005;24(4):324-330.

- [91] Feigenbaum A. Description of Behçet's Syndrome in the Hippocratic Third Book of Endemic Diseases. *Br J Ophthalmol* 1956;40:355-7.
- [92] Üstün Ç. A famous Turkish dermatologist, Dr. Hulusi Behçet. *Eur J Dermatology* 2002;12:469-70.
- [93] Behcet H. Über rezidivierende, aphtose, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatologische Wochenschr* 1937;105:1152-7.
- [94] International Study Group for Behet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- [95] James D.G. Silk route disease. *Postgr Med J* 1986;62:151-3.
- [96] Demirhindi O., Yazıcı H., Binyıldız P., Al. E. Silivri Fener Koyu ve yoresinde Behcet Hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1981;12:509-14.
- [97] Yurdakul S., Gunaydin I., Tuzun Y., Tankurt Y., Pazarli H., Ozyazgan Y. Yazici H. The prevalence of Behcets syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15:820-2.
- [98] Idil A., Gürler A., Boyvat A., Caliskan D., Ozdemir O., Isik A., et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9:325-31.
- [99] Azizlerli G., Köse A.A., Sarica R., Gül A., Tutkun I.T., Kulaç M., Tunç R., Urgancıoğlu M., Dişçi R. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-6.
- [100] Çakır N., Derviş E., Benian O., Pamuk O.N., Sonmezates N., Rahimoglu R., Tuna S., Cetin T., Sarikaya Y. Prevalence of Behcets disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:53-5.
- [101] Çölgeçen E., Özyurt K., Ferahbaş A., Borlu M., Kulluk P., Öztürk A., Öner A.Ö., Gün İ., Aşçıoğlu Ö. The prevalence of Behçet's disease in a city in Central Anatolia in Turkey. *Int J Dermatol* 2015;54:286-9.

- [102] Krause I., Yankevich A., Fraser A., Rosner I., Mader R., Zisman D., et al. Prevalence and clinical aspects of Behçet's disease in the north of Israel. *Clin Rheumatol* 2007;26:555–60.
- [103] Olivieri I., Leccese P., Padula A., Nigro A., Palazzi C., Gilio M., et al. High prevalence of Behçet's disease in southern Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:28–31.
- [104] Chamberlain M.A. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977;36:491–9.
- [105] Calamia K.T., Wilson F., Icen M., Crowson C., Gabriel S., Kremers H. Epidemiology and Clinical Characteristics of Behçet's Disease in the US: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum* 2009;61:600–4.
- [106] Mohammad A., Mandl T., Sturfelt G., Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden. *Rheumatol* 2013;52:304–10.
- [107] Zouboulis C.C., Kotter I., Djawari D., Kirch W., Kohl P.K., Ochsendorf F.R., et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411–22.
- [108] Yazici H., Tüzün Y., Pazarli H., Yurdakul S., Ozyazgan Y., Ozdoğan H., et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783–9.
- [109] Kontogiannis V., Powell R.J. Behçet's Disease. *Postgr Med J* 2000;76:629–37.
- [110] Mendes D., Correia M., Barbedo M., Vaio T., Mota M., Gonçalves O., et al. Behçet's disease - a contemporary review. *J Autoimmun* 2009;32:178–88.
- [111] Nobuhisa M., Shigeaki O., Hiroshi T., Kazuhito S., Takeshi S., Nobuhiko M., et al. Association of HLA-B51 and lack of association of class II alleles with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1992;40:22–30.
- [112] Mizuki N., Inoko H., Ohno S. Pathogenic gene responsible for the predisposition of Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:33–48.
- [113] Verity D.H., Marr J.E., Ohno S., Wallace G.R., Stanford M.R. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999;54:213–20.
- [114] Ahmad T., Wallace G.R., James T., Neville M., Bunce M., Mulcahy-Hawes K., et al. Mapping the HLA association in Behçet's disease: A role for tumor necrosis factor

- polymorphisms. *Arthritis Rheum* 2003;48:807–13.
- [115] Sakane T., Takeno M., Suzuki N., Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1284-1291.
- [116] Akman A., Alpsoy E. Behçet Hastalığında Etiyopatogenezde Güncel Bilgiler Behcet's Disease : Current Aspects in the Etiopathogenesis. *Türkderm* 2009;43:32–8.
- [117] Mumcu G., Inanc N., Aydin S.Z., Ergun T., Direskeneli H. Association of salivary S. mutans colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:32–6.
- [118] Lee S., Bang D., Cho Y.H., Lee E.S., Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996;288:179–83.
- [119] Lehner T., Lavery E., Smith R., van der Zee R., Mizushima Y., Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434–41.
- [120] Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:21–32.
- [121] Direskeneli H. Innate and Adaptive Responses to Heat Shock Proteins in Behcet's Disease. *Genet Res Int* 2013;2013:249157.
- [122] Erdem V., Yildiz M., Erdem T. The evaluation of saliva flow rate, pH, buffer capacity, microbiological content and indice of decayed, missing and filled teeth in behçet's patients. *Balkan Med J* 2013;30:211–4.
- [123] Akkurt Z.M., Bozkurt M., Uçmak D., Yüksel H., Uçak H., Sula B., et al. Serum cytokine levels in Behçet's disease. *J Clin Lab Anal* 2014;320:317–20.
- [124] Pineton de Chambrun M., Wechsler B., Geri G., Cacoub P., Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2011;11:687–98.
- [125] Evereklioglu C., Er H., Türköz Y., Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11:87–93.
- [126] Doganay S., Evereklioglu C., Er H., Türköz Y., Sevinç A., Mehmet N., Şavli H. Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 2002;16:163–70.
- [127] Shen H., Xia L.P., Lu J. Elevated levels of interleukin-27 and effect on production of

- interferon- γ and interleukin-17 in patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2013;42:48–51.
- [128] Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297–350.
- [129] Onur E., Kabaroglu C., Inanir I., Var A., Guvenc Y., Gunay O., Gunduz K. Oxidative stress impairs endothelial nitric oxide levels in Behçet's disease. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2011;30(3):215-220.
- [130] Tursen U., Gurler A., Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346–51.
- [131] Ergun T., Gürbüz O., Doğusoy G., Mat C., Yazici H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998;37:194–6.
- [132] Bovyat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm* 2009;43:42–7.
- [133] Alpsoy E., Zouboulis C.C., Ehrlich G.E. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 2007;48:573–85.
- [134] Dalvi S.R., Yildirim R., Yazici Y. Behcet's Syndrome. *Drugs* 2012;72(17):2223–41.
- [135] Alpsoy E., Donmez L., Onder M., Gunasti S., Usta A., Karıncaoglu Y., et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007;157:901–6.
- [136] Özyazgan Y. Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. *Türkderm* 2009;43:48–54.
- [137] Can M., Direskeneli H. Behçet Hastalığında Kas, İskelet Sistemi Ve Damar Tutulumu. *Türkderm* 2009;43:54–60.
- [138] Gokoglu F., Ceceli E., Ramadan S.U., Yorgancioglu Z.R., Kosar U. Ultrasonographic Evaluation of Hand and Foot Tendons in Behcet's Disease. *Arch Med Res* 2008;39:709–13.
- [139] Diri E., Mat C., Hamuryudan V., Yurdakul S., Hizli N., Yazici H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: A controlled and masked study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1074–6.
- [140] Demir G.A. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum Neurological Involvement in Behcet's Disease. *Türkderm* 2009;43:61–5.
- [141] Akman-Demir G., Serdaroglu P., Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171–81.

- [142] Marshall S.E. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:291–311.
- [143] Espinosa G., Cervera R., Reverter J.C., Tassies D., Font J., Ingelmo M. Vascular Involvement in Behçet's Disease. *IMAJ* 2002;4:614–6.
- [144] Demirelli S., Degirmenci H., Inci S., Arisoy A. Cardiac manifestations in Behcet's disease. *Intractable Rare Dis Res* 2015;4:70–5.
- [145] Mat M.C., Sevim A., Fresko I., Tüzün Y. Behçet's disease as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014;32:435–42.
- [146] Koc Y., Gullu I., Akpek G., Akpolat T., Kansu E., Kiraz S., et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402–10.
- [147] Ebert E.C. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Dig Dis Sci* 2009;54:201–7.
- [148] Yurdakul S., Tuzuner N., Yurdakul I., Hamuryudan V., Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: A controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:208–10.
- [149] Örmeci N. Behçet Hastalığında Gastrointestinal Tutulum. *Türkderm* 2009;43:65–9.
- [150] Blobner F. Zur rezidivierenden hypopyon-iritis. *Zeitschrift Augenheilk* 1937;91:129–39.
- [151] Saleh Z., Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2014;5:112–34.
- [152] Mat C. Behçet Hastalığında Tedavi. *Türkderm* 2009;43:92–7.
- [153] Yazici H., Pazarli H., Barnes C.G., Tüzün Y., Ozyazgan Y., Silman A., et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1990;322:281–85.
- [154] Tabbara K., Al-Hemidan A. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:845–50.
- [155] Sarwar H., McGrath H.J., Espinoza L. Successful treatment of long-standing neuro-Behcet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181–3.
- [156] Akman A., Kacaroglu H., Donmez L., Bacanli A., Alpsoy E. Relationship between periodontal findings and Behçet's disease: A controlled study. *J Clin Periodontol* 2007;34:485–91.

- [157] Karacayli U., Mumcu G., Simsek I., Pay S., Kose O., Erdem H., et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in behcet's disease: A prospective clinical study. *J Oral Pathol Med* 2009;38:410–5.
- [158] Arabaci T., Kara C., Ciçek Y. Relationship between periodontal parameters and Behçet's disease and evaluation of different treatments for oral recurrent aphthous stomatitis. *J Periodontal Res* 2009;44:718–25.
- [159] Silness J., Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121–35.
- [160] Loe H., Silness J. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533–51.
- [161] Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975;25(4):229–35.
- [162] Loe H. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329–34.
- [163] Bissong M., Azodo C., Agbor M., Nkuo-Akenji T., Fon P. Oral health status of diabetes mellitus patients in Southwest Cameroon. *Odontostomatol Trop* 2015;38:49–57.
- [164] Carneiro V.L., Fraiz F.C., Ferreira F.D.M., Pintarelli T.P., Cristina A., Oliveira B., Boguszewski M.C. The influence of glycemic control on the oral health of children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59(6):535-40.
- [165] Park M.S., Frd C., Tenenbaum H.C., Perio D., Frd C., Dror Y., et al. Oral health comparison between children with neutropenia and healthy controls. *Spec Care Dentist* 2012;34(1):12–8.
- [166] Moimaz S., Zina L., Saliba O., Garbin C. Smoking and periodontal disease: clinical evidence for an association. *Oral Heal Prev Dent* 2009;7:369–76.
- [167] Johnson G.K., Guthmiller J.M. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment *Periodontology* 2000 2007;44:178–94.
- [168] Boström L, Linder LE, Bergström J. Clinical expression of TNF- α in smoking-associated periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1998;25:767–773.
- [169] Rawlinson, A., Grummit, J., Walsh, T. & Douglas, I. (2003) Interleukin-1 and receptor antagonist levels in gingival crevicular fluid in heavy smokers versus non-

- smokers. *J Clin Periodontol* 2003;30:42–48.
- [170] Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, Konstantinidis A. Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol* 2000;27:53–60.
- [171] Raghunatha K., George J.P. Periodontal Tissue and Serum Concentration of Clarithromycin After Systemic Administration in Patients Affected by Chronic Periodontitis *J Periodontol* 2013;84:17–22.
- [172] Vergani S.A., Silva E.B., Vinholis A.H., Marcantonio R.A. Systemic use of metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: a pilot study using clinical, microbiological, and enzymatic evaluation. *Braz Oral Res* 2004;18(2): 121-7.
- [173] O'Leary T.J., Robert B. Drake R.B, James E. Naylor J.E. The Plaque Control Record. *Journal of Periodontology* 1972;43(1):38-38.
- [174] Offenbacher S, Barros S, Mendoza L, Mauriello S, Preisser J, Moss K, et al. Changes in gingival crevicular fluid inflammatory mediator levels during the induction and resolution of experimental gingivitis in humans. *J Clin Periodontol* 2010;37:324–33.
- [175] Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in Gingival Crevicular Fluid and Serum of Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis Patients. *J Periodontol* 2013;84(1):84-93.
- [176] Öztaş M.O., Önder M., Gürer M.A., Bukan N., Sancak B. Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor- α levels are increased in Behcet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2005;30:61–63.
- [177] Özçimen A.A., Dilek K., Bingöl Ü., Sarıcaoğlu H., Sarandöl A., Taşkapılıoğlu Ö., Yurtkuran M., Yurtkuran M.A., Oral H.B. IL-1 cluster gene polymorphisms in Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Immunogenet* 2011;38:295–301.
- [178] Jandinski J.J., Stashenko P., Feder L.S., Leung C.C., Peros W.J., Rynar J.E., Deasy M.J. Localization of Interleukin-1 β in Human Periodontal Tissue. *J Periodontol* 1991;62(1):36-43.
- [179] Hanazawa S, Nakada K, Ohmori Y, Miyoshi T. Functional Role of Interleukin 1 in Periodontal Disease : Induction of Interleukin 1 Production by *Bacteroides gingivalis* Lipopolysaccharide in Peritoneal Macrophages from C3H / HeN and C3H / HeJ Mice. *Infect Immun* 1985;50:262–70.
- [180] Coskun M, Bacanlı A, Sallakci N, Alpsoy E, Yavuzer U, Yegin O. Specific

- interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behcet's disease *Exp Dermatol*. 2005;14(2):124-9.
- [181] Podzimek S., Vondrackova L., Duskova J., Janatova T., Broukal Z. Salivary Markers for Periodontal and General Diseases. *Disease Markers* 2016;2016:1-8.
- [182] Marques C.P., Victor E.C., Franco M.M., Fernandes J.M., Maor Y., de Andrade M.S., Rodrigues V.P., Benatti B.B. Salivary levels of inflammatory cytokines and their association to periodontal disease in systemic lupus erythematosus patients. A case-control study. *Cytokine* 2016 Sep;85:165-70.
- [183] Dakovic D., Colic M., Cakic S., Mileusnic I., Hajdukovic Z., Stamatovic N.J. Salivary interleukin-8 levels in children suffering from type 1 diabetes mellitus. *Clin Pediatr Dent* 2013;37(4):377-80.
- [184] Türkcü F.M., Şahin A., Cingü A.K., Kaya S., Yüksel H., Cinar Y., et al. Serum omentin, resistin and tumour necrosis factor- α levels in Behcet patients with and without ocular involvement. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1565–8.
- [185] Liang Y., Xu W.D., Zhang M., Qiu L.J., Ni J., Wang X.S., et al. Meta-analysis of association between cytokine gene polymorphisms and Behcet's disease risk. *Int J Rheum Dis* 2013;16:616–24.
- [186] Buldanlioglu S., Turkmen S., Ayabakan H.B., Yenice N., Vardar M., Dogan S., Mercan E. Nitric oxide , lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behcet's disease. *British Journal of Dermatology* 2005;153:526–530.
- [187] Örem A., Vanizor B., Cimşit G., Kiran E., Değer O., Malkoç M. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999;198:33–6.
- [188] Ertugrul A., Sahin H., Dikilitas A., Alpaslan N., Bozoğlan A. Comparison of CCL28, and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis , chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. *J Periodont Res* 2013;48:44–51.
- [189] Oh H., Hirano J., Takai H., Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on interleukin-1 β level in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters. *Journal of Oral Science* 2015;57:67–71.
- [190] Gokul K., Faizuddin M., Pradeep A. Estimation of the level of tumor necrosis factor- α in gingival crevicular fluid and serum in periodontal health and disease: A biochemical study. *Indian J Dent Res* 2012;23:348–52.

- [191] Guzeldemir E, Gunhan M, Ozcelik O, Tastan H. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Turkish patients with localized aggressive periodontitis. *J Oral Sci* 2008;50:151–9.
- [192] Özmeriç N., Elgün S., Uraz A. Salivary arginase in patients with adult periodontitis. *Clin Oral Invest* 2000;4:21–24.
- [193] Topcu A.O., Akalın F.A., Sahbazoglu K.B., Yamalik N., Kilinc K., Karabulut E., Tözüm T.F. Nitrite and nitrate levels of gingival crevicular fluid and saliva in subjects with gingivitis and chronic periodontitis. *J Oral Maxillofac Res* 2014;5:1-10.
- [194] Mani Sundar N, Krishnan V, Krishnaraj S, Hemalatha VT, Alam MN. Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: A biochemical study. *J Clin Diagnostic Res* 2013;7:1223–7.
- [195] Chakravortty D, Hensel M. Inducible nitric oxide synthase and control of intracellular bacterial pathogens. *Microbes Infect* 2003;5:621–7.
- [196] Lee YH, Song GG. Associations between eNOS polymorphisms and susceptibility to Behcet's disease: A meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012;26:1266–71.
- [197] Ignarro LJ. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: A historical overview. *J Physiol Pharmacol* 2002;53:503–14.
- [198] Sun W, Wu J, Lin L, Huang Y, Chen Q, Ji Y. Porphyromonas gingivalis stimulates the release of nitric oxide by inducing expression of inducible nitric oxide synthases and inhibiting endothelial nitric oxide synthases. *J Periodontal Res* 2010;45:381–8.
- [199] Dewhirst F.E., Stashenko P.P, Mole J.E., Tsurumachi T. Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1 beta. *J Immunol* 1985;135:2562–8.
- [200] Kwon S., Newcomb R.L., George S.C. Mechanisms of synergistic cytokine-induced nitric oxide production in human alveolar epithelial cells. *Nitric Oxide* 2001;5:534–46.
- [201] Eke P.I., Dye B.A., Wei L., Slade G.D., Thornton-Evans G.O., Borgnakke W.S., et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009-2012. *J Periodontol* 2015:1–18.
- [202] Mayer Y., Elimelech R, Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y., Machtei E.E. Periodontal condition of patients with autoimmune diseases and the effect of anti-

- tumor necrosis factor- α therapy. *J Periodontol* 2013;84:136–42.
- [203] Schulze A., Busse M. Gender Differences in Periodontal Status and Oral Hygiene of Non- Diabetic and Type 2 Diabetic Patients. *The Open Dentistry Journal* 2016;10:287–97.
- [204] Eke P.I., Wei L., Thornton-Evans G.O., Borrell L.N., Borgnakke W.S., Dye B., et al. Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009 – 2012. *J Periodontol* 2016;2020:1–18.
- [205] Meisel P., Krause T., Cascorbi I., Schroeder W., Herrmann F., John U., et al. Gender and smoking-related risk reduction of periodontal disease with variant myeloperoxidase alleles. *Genes Immun* 2002;3:102–6.
- [206] Norderyd O., Hugoson A., Grusovin G. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. *J Clin Periodontol* 1999;26:608–15.
- [207] Duan X., Gleason R.C., Li F., Hosur K.B., Duan X., Huang D., Wang H., Hajishengallis G., Liang S. Sex dimorphism in periodontitis in animal models *J Periodontal Res* 2016;51(2):196–202.





EK-1. Hasta Onam Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Behçet Hastalarında Periodontal Sağlığın Değerlendirilmesi ve Biyolojik Sıvılarda Biyobelirteçlerin İncelenmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Nurdan Özmeriç Kurtuluş

Diğer Araştırmacıların Adı: Dt. Fikriye Orduyılmaz

Dt. Sühan Gürbüz

Uzm. Dr. Berivan Bitik

Prof. Dr. Serenay Elgün

Prof. Dr. Berna Göker

Yan Dal Arş. Gör. Hamit Küçük

Doç Dr. Abdurrahman Tufan

“Behçet Hastalarında Periodontal Sağlığın Değerlendirilmesi ve Biyolojik Sıvılarda Biyobelirteçlerin İncelenmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde dişeti hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Periodontoloji Anabilim Dalında, Prof. Dr. Nurdan Özmeriç Kurtuluş sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmanın amacı Behçet hastalığı ve periodontal hastalık arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmektir. Çalışmaya 87 kişi dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Periodontal teşhiste rutin olarak kullanılan, plak, kanama, cep derinliği ve dişeti çekilmesini ölçmek amacıyla, indeks alınıp, ortalaması elde edilecektir.

Dişeti oluğu sıvısı ve tükürük örnekleri alınarak, hem dişeti hastalığı hem Behçet hastalığıyla ilgisi olduğu düşünülen biyobelirteçlerin seviyeleri değerlendirilecektir.

Dişeti oluğu sıvısı, dişeti ile diş arasında bulunan, serum kaynaklı, bir sıvıdır. Küçük kağıt yardımıyla dişeti ile diş arasına 1 mm derinliğinde yerleştirilip 30 sn bekletilerek kolayca elde edilir.

Tükürük örnekleri almak için, başınızı öne doğru eğerek bir bardağa tükürmeniz istenecektir. Tükürük örneklerinin alınmasında tükürük akış hızını arttıran veya tükürük salgısını uyaran herhangi bir ajan kullanılmayacaktır.

Yapılan araştırma rutin periodontal muayene işlemleri sırasında yapılacak ve herhangi bir takip ya da ek işlem gerektirmeyecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Behçet hastalığı ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışma ise bu konunun aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Fikriye Orduyılmaz
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON : 05419045170

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim dalında, Prof. Dr. Nurdan Özmeriç tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt. Fikriye Orduyılmaz, 05419045170 Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümü C Blok 4. Kat, Emek, Ankara ‘dan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

EK-2. Etik Kurul Raporu



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı: 25901600 --43
Konu: Toplantı Kararları

16/01/2015

Sayın *Prof. Dr. Nuran Özmeriç Kurtuluş*
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **22 Aralık 2014** tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi rica ederim.

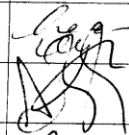
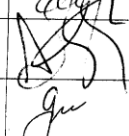
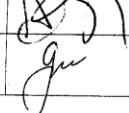

Prof. Dr. A. Sevcan EZGÜ BAKKALOĞLU
Dekan Yardımcısı

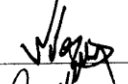
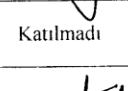
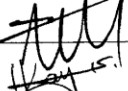
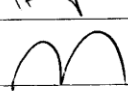
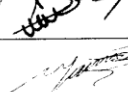
EK-1 Etik Kurul kararı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara			
	TELEFON	0312 202 69 58			
	FAKS	0312 202 46 73			
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Behçet Hastalarında Periodontal Sağlığın Değerlendirilmesi ve Biyolojik Sıvılarda Biyobelirteçlerin İncelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Diş Hekimliği Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya,mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar – Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	8.12.2014	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	8.12.2014	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒		
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐		
	DİĞER		☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 579	Toplantı tarihi: 22.12.2014
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve “bütçesi dışında” uygun bulunmuş olup araştırmacının dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına G.Ü.Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulunun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Canar ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Canar ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YARD.	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof.Dr.Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK ÜYE	İç Hastalıkları A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Elvan İŞERİ ÜYE	Çocuk Psikiyatrisi A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Sercan AKSOY ÜYE	İç Hastalıkları A.D	H.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.A.T.A	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av.Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

EK-3. Behçet Hastası Anamnez Formu

Tarih:

Ad - Soyad:

Telefon:

Doğum Yılı:

Cinsiyet:

Sigara kullanımı:

Eşlik eden başka hastalığınız var mı?:

Ağzınızda ne sıklıkla aft çıkıyor? (Her hafta/ her ay /yılda 3-4 /yok)

Genital bölgede aft çıkar mı?:

Göz tutulumunuz var mı?:

Damar tutulumunuz var mı?

Sinir tutulumunuz var mı?:

Eklem tutulumunuz var mı?:

Behçet hastalığı tanı tarihi:

Kullanılan ilaçlar:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Orduyılmaz, Fikriye
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 29.08.1988 / İzmir
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (541) 904 51 70
 e-mail : fikriye@hotmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet
Uzmanlık	Gazi Üniversitesi/ Diş Hekimliği Fakültesi/ Periodontoloji Anabilim Dalı	2016
Lisans	Ankara Üniversitesi/ Diş Hekimliği Fakültesi	2011
Lise	İzmir Karşıyaka Anadolu Lisesi	2006
İlköğretim	İzmir Zihni Üstün İlköğretim Okulu	2002

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Katıldığı Bilimsel Toplantılar

1. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Kongresi, İstanbul, 21-23 Kasım 2013
2. Dentsply İmplant Kongresi, İzmir, 5-7 Kasım 2015
6. Uluslararası Bilimsel



GAZİ GELECEKTİR

