T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LİKEN PLANUS HASTALARININ PERİODONTAL, BİYOKİMYASAL VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELENMESİ

A. SEÇKİN ERTUĞRUL

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Sema S. HAKKI

KONYA-2008

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LİKEN PLANUS HASTALARININ PERİODONTAL, BİYOKİMYASAL VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELENMESİ

A. SEÇKİN ERTUĞRUL

DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Sema S. HAKKI

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğün'den (proje no: 06202034) ve Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırmalar Kurumu'ndan (proje no: 106S340) alınan proje desteği ile gerçekleştirilmektedir.

KONYA-2008

ÖNSÖZ

Çalışmamızın gerçekleşmesinde emeği geçen, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa C. AVUNDUK ve ekibine, Başkent Üniversitesi Konya Araştırma Hastanesi'nde görevli Uzm. Dr. Recep DURSUN ve Dermatoloji bölümündeki bütün çalışanlara, Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi çalışanlarından Niyazi DÜNDAR'a, Selçuk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Matematik Anabilim Dalı'ndaki Ahmet TEKGÖR'e, her türlü desteği eksik etmeyen Periodontoloji çalışanlarına, sevgileri, hoşgörüleri ve fedakârlıkları için anneme, babama ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğün'den (proje no: 06202034) ve Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırmalar Kurumu'ndan (proje no: 106S340) alınan proje desteği ile gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ **1**

1.1. Periodontal Hastalıklar 1

1.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması 2

1.1.2. Periodontal Hastalıkların Klinik Özellikleri 4

Gingivitis 4

Periodontitis 5

Kronik Periodontitis 5

Agresif Periodontitis 7

1.2. Dermatozların ağız bulguları 8

1.2.1. Mukokutanoz Hastalıklar. 8

Liken Planus 9

Kütanoz Liken Planus 11

Oral Liken Planus 11

Pemfigoid 15

Büllöz Pemfigoid 15

Sikatrisyel Pemfigoid 15

Pemfigus 16

Pemfigus Vulgaris 17

Pemfigus Vegetans 18

Pemfigus Foliacus 18

Pemfigus Eritamatozus 18

Erithema Multiforme 19

Sistemik Lupus Eritematozis 20

Psöriazis 21

1.3. Periodontal Dokularda Epitel ve Bağ Dokusu 22

1.3.1. Epitel 22

Hücreler Arası Bağlantı 23

1.3.2. Bağ Dokusu 24

Bağ Dokusu Fibrilleri 25

Kollajen Fibrilleri 25

1.4. Matriks Metalloproteinazlar 28

1.4.1. MMP Alt Tipleri 28

1.5. LP Histopatolojisi 32

1.6. Apoptosis 37

1.6.1. Fas İlişkili Hücre Ölümü 40

2. BİREYLER ve YÖNTEM 44

2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması 44

2.2. Medikal Anamnez ve Klinik Muayene 47

2.3. Radyografik Değerlendirme 47

2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Örneklerinin Elde Edilmesi 48

2.5. Periodontal Kayıtların Alınması (klinik değerlendirme) 48

2.6. Dişeti Biyopsilerinin Alınması 50

2.7. Periodontal Tedavi Uygulaması 50

2.8. Biyokimyasal ve Histopatolojik Laboratuvar Çalışmaları 50

2.8.1. Dişeti Oluğu Sıvısı MMP-1, MMP-9 ve TIMP-1 Düzeylerinin Belirlenmesi 50

2.8.2. Dişeti Biyopsilerinde MMP-1, MMP-9, TIMP-1, CD95 Ekspresyonunun 51

Belirlenmesi

2.8. İstatistiksel Analiz 53

3. BULGULAR **54**

3.1. Klinik Bulgular 54

3.1.1. Ortalama Klinik İndeks Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması 55

3.2. Laboratuvar Bulguları 57

3.2.1. DOS MMP-1, TIMP-1 ve MMP-9 Enzim Seviyelerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması 57

3.2.2 Dişeti Dokusu MMP-1, TIMP-1, MMP-9ve CD95 Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması 61

3.3 Laboratuar Bulguları ve Klinik İndeks Değerleri Arası Korelasyonların Değerlendirilmesi 65

3.3.1 Klinik ve Radyolojik Değerlendirmeler ile DOS MMP-1, MMP-9 ve TIMP-1 Düzeylerinin Korelasyonu 66

3.3.2 Klinik ve Radyolojik Değerlendirmeler ile Doku MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 Düzeylerinin Korelasyonu 67

3.3.3 DOS MMP-1, MMP-9, TIMP-1 Düzeyleri ile Doku MMP-1, MMP-9, TIMP-1, CD95 Düzeylerinin Korelasyonu 66

4. TARTIŞMA **68**

4.1 Yaş Ortalaması, Diş Sayısı, Cinsiyet 69

4.2 Klinik Periodontal Parametreler 69

4.3 Biyokimyasal ve Patolojik Bulgular 70

5. SONUÇ ve ÖNERİLER **79**

6. ÖZET **82**

7. SUMMARY **83**

8. KAYNAKLAR **84**

9. ÖZGEÇMİŞ **100**

SİMGELER VE KISALTMALAR

Aa	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
AKK	Alveoler kemik kaybı
BP	Büllöz pemfigoid
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
ELISA	Enzyme linked-immuno-sorbent assay
ECM	Ekstrasellüler matriks
EM	Eritema multiforme
GAP	Generalize agresif periodontitis
GI	Gingival indeks
GAG	Glikozaminoglikanlar
GVH	Graft versus Host
HIV	Human immunodefinsi virus
KAK	Klinik ataçman kaybı
KLP	Kutanöz liken planus
LP	Liken planus
LAP	Lokalize agresif periodontitis
MH	Mukokutanöz hastalıklar
MMP	Matriks metalloproteinaz
OLP	Oral liken planus
PI	Plak indeksi
SCD	Sondlanabilir cep derinliği

SLE	Sistemik lupus eritematoz
SP	Sikatrisyel pemfigoid
TIMP	Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri

1. GİRİŞ

1.1. Periodontal Hastalıklar

İltihabi periodontal hastalıklara mikrobiyal dental plak içerisindeki mikroorganizmalar ve bunların metabolitlerinin sebep olduğu bilinmektedir (Haffajee ve ark 1997, Offenbacher 1996). Periodontal hastalığın etiyolojisi ve patogenezi ile ilgili çalışmalar uzun zamandır literatürde izlenmektedir (Offenbacher 1996, Socransky ve Haffaje 1991).

Başlangıçta yıkım miktarı ile plakta yer alan ya da plak içeriğinde bulunan mikroorganizmaların tamamı arasında direkt bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Mikrobiyal dental plağın asit, endotoksin ve antijenik irritanlar üreterek dişlerde ve destek dokularda yıkıma yol açtığı görülmüştür. Farklı hastalardan veya aynı hastada sağlıklı ve hastalıklı alanlardan alınan bakteriyel eklentiler arasındaki farklılığı incelemeye gerek duyulmamıştır. Dental plağı biyokitle olarak tanımlayan bu düşünce "non-spesifik plak hipotezi" olarak adlandırılmıştır. Daha sonraları her gingivitisin periodontitise dönüşmemesi veya periodontal lezyonlarda meydana gelen yıkımların farklı seyir göstermesi bu tip olgularda belirli tipteki mikroorganizmaların sayısının artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda periodontal hastalıklı ve sağlıklı bireylerden alınan subgingival plağın mikrobiyal içerikleri arasında farklılık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca periodontal hastalıklı bir bireyin sağlıklı ve hastalıklı bölgelerinden alınan subgingival plak içeriklerinin birbirinden farklı olduğunu gösteren çalışmalar, spesifik mikroorganizmaların periodontal hastalık etiyolojisindeki rollerini vurgulayan "spesifik plak hipotezi" ni ön plana çıkarmıştır (Haake ve ark 2002).

Dokularda mikrobiyal dental plağa karşı oluşan iltihabi ve immün cevap gingivitis ve periodontitisin en önemli özelliğidir. İltihabi reaksiyonlar mikrobiyal dental plak ve onun ürünlerine karşı konağın yanıtı olarak ortaya çıkmakta ve hem klinik hem de subklinik düzeyde izlenmektedir (Genco 1992). İmmün cevap dişeti dokusunu lokal mikrobiyal ataklara karşı korumak ve mikroorganizmaların daha derin dokulara invazyonunu önlemek için gerçekleşmektedir (Genco 1992, Kinane ve ark 1999, Offenbacher 1996). İmmün yanıt vücudun herhangi bir bölümünde görülen reaksiyonlarla benzer olmasına karşın anlamlı farklılıklar göstermektedir. Bu

farklılıkların çoğunun periodonsiyumun anatomisi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu reaksiyonlar tek bir mikroorganizmaya karşı değil çok sayıda mikroorganizma ve onların ürünlerine karşı ortaya çıkmaktadır (Haake ve ark 2002).

Yapılan araştırmalar, konak mikroflorası ve konak bileşenlerinden oluşan lokal çevre şartlarının da bakterilerin patojenitelerini ortaya koyabilmeleri için gerekli olduğunu göstermektedir (Kinane ve ark 1999, Page ve ark 1983).

1.1.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Periodontal hastalıklar geçmişte farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Günümüzde uluslararası düzeyde kabul gören sınıflandırma, 1999 yılında "The International Workshop For a Classification of Periodontal Diseases and Conditions" kongresinde bildirilmiştir (Armitage 1999).

Tablo 1.1.Periodontal Hastalık ve Durumların Sınıflandırılması (Armitage 1999)

I. Gingival Hastalıklar		**II. Kronik Periodontitis**
A. Dental Plağa Bağlı Dişeti Hastalıkları	B. Plaktan Bağımsız Gingival Lezyonlar	**A) Lokalize, B) Generalize**
1. Sadece dental plakla ilişkili gingivitis	**1. Spesifik bakteri orijinli gingival hastalıklar**	**III. Agresif Periodontitis**
a) Lokal faktörler olmaksızın	**a) *Neisseria gonorrhea* ile ilişkili lezyonlar**	**A) Lokalize, B) Generalize**
b) Lokal faktörlerle birlikte	**b) *Treponema pallidum* ile ilişkili lezyonlar**	**IV. Sistemik Hastalıkların Bulgusu Olarak Periodontitis**
2. Sistemik faktörlerle modifiye olan gingival hastalıklar	**c) *Streptococcal* türler ile ilişkili lezyonlar**	**A) Hematolojik hastalıklarla ilişkili**
a) Endokrin sistemle ilişkili olanlar	**d) Diğerleri**	1) Nötropeni, 2) Lösemi, 3) Diğerleri
1) Puberte ile ilişkili gingivitis	**2. Viral orjinli gingival hastalıklar**	**B) Genetik Hastalıklarla ilişkili**
2) Menstrüal siklus ile ilişkili gingivitis	**a) *Herpesvirüs* enfeksiyonlar**	**V. Nekrotize Periodontal Hastalıklar**
3) Hamilelik ile ilişkili gingivitis	1) Primer herpetik gingivostomatitis	**A) Nekrotize Ülseratif Gingivitis**
a) Gingivitis	2) Rekürrent oral herpes	**B) Nekrotize Ulseratif Periodontitis**
b) Pyojenik granüloma	3) Varicella-zoster enfeksiyonu	**VI. Periodonsiyumda Oluşan Abseler**
4) Diabet ile ilişkili gingivitis	**b) Diğerleri**	**A) Gingival Abse, B) Peridontal Abse**
b) Kan hastalıkları ile ilişkili	**3. Mantar (fungal) orijinli gingival hastalıklar**	**C) Perikronal Abse**
1) Lösemi ile ilişkili gingivitis	**a) *Candida*-türleri ile oluşan enfeksiyonlar**	**VII. Endodontik Lezyonlarla ilişkili periodontitis**
2) Diğerleri	**b) Lineer gingival eritem, c) Histoplasmosis**	**A) Kombine periodontal-endodontik lezyon**
3. İlaç alımı ile ilişkili gingivitis	**d) Diğerleri**	**VIII. Gelişimsel veya Kazanılmış Deformiteler**
a) İlaçların etkilediği gingival hastalıklar	**4. Genetik orijinli gingival lezyonlar**	**A) Plakla indüklenmiş gingival hastalıkları modifiye eden lokalize dişlerle ilişkili faktörler**
1) İlaç alımı ile oluşan dişeti büyümeleri	a) **Herediter gingival fibromatozis**	1) Dişle ilgili anatomik faktörler
2) İlaçların etkilediği gingivitis	**b) Diğerleri**	2) Dental restorasyonlar
b) Oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili gingivitis	**5. Sistemik hastalıklarin gingival belirtileri**	3) Kök fraktürleri
c) Diğerleri	**a) Mukokütanöz rahatsızlıklar**	4) Servikal kök rezorbsiyonu
4. Kötü beslenme ile ilişkili gingival hastalıklar	1) Liken planus	**B) Dişler etrafında mukogingival problemler**
a) Askorbik asit yetersizliği ile oluşan gingivitis	2) Pemfigoid	1) Dişeti yumuşak doku çekilmesi
b) Diğerleri	3) Pemfigus vulgaris	2) Keratinize dişetinin olmaması
	4) Erithema multiforme	3) Azalmış vestibüler derinlik
	5) Lupus eritematosus	4) Aşırı kas frenilum ataçmanları
	6) İlaçla indüklenen	5) Dişeti büyümesi
	7) Diğerleri	**C) Dişsiz bölgede mukogingival problemler**
	b) Alerjik reaksiyonlar	1) Vertikal ve/veya horizontal kret problemleri
	1) Dental restoratif materyaller	2) Dişeti/keratinize doku yokluğu
	a) Civa, b) Nikel, c) Akrilik, d) Diğerleri	3) Dişeti yumuşak doku büyümesi
	2) Aşağıdakilere bağlı reaksiyonlar	4) Aşırı kas ataçmanları
	a) Diş macunu, b) Ağız gargaraları,	5) Azalmış vestibüler derinlik
	c) Sakızlar, d) Yiyecekler	**D) Okluzal travma**
	3) Diğerleri	1) Primer okluzal travma, 2) Sekonder okluzal travma
	6. Travmatik lezyonlar	**IV. Diğerleri**
	a) Kimyasal yaralanma	
	b) Fiziksel yaralanma	
	c) Termal yaralanma	
	7. Yabancı cisim reaksiyonları	
	8. Digerleri	

1.1.2. Periodontal Hastalıkların Klinik Özellikleri

Gingivitis

Gingivitisler ortaya çıkış nedenlerine göre öncelikle plağa bağlı olan ve olmayan formları ile ikiye ayrılmıştır ve bunlar da pek çok alt grupta toplanmıştır. Plağa bağlı dişeti hastalıkları yalnızca plağa bağlı gingivitis ve çeşitli durum ve hastalıklarla ilişkili gingivitis olarak sınıflandırılmıştır (örneğin, hormonal durum, diabet, kan hastalıkları, ilaçlarla ilişkili vb) (Armitage 1999). Periodontal hastalıklar arasında plağa bağlı gingivitisin en sık gözlenen gingivitis tipi olduğu bildirilmiştir (Mariotti 1999). Gingivitisin en yaygın belirtileri ödem, eritem, kanama ve dişeti büyümesidir. Gingivitis, gingival sulkusta bulunan plak nedeni ile başlamaktadır. Ataçman ve kemik kaybı yoktur. Gingivitis gelişiminde mikrobiyal dental plak yanı sıra lokal hazırlayıcı faktörler de etkili olmaktadır (Haake ve ark 2002). Literatürde gingivitisin etiyolojisi ile ilgili çalışmalarda iki farklı yaklaşım vardır. Birincisi bireyde doğal yoldan gelişim gösteren gingivitis olgularının incelenmesi, diğeri ise deneysel olarak oluşturulmuş gingivitis olgularının incelenmesidir (Haake ve ark 2002, Seymour ve ark 1983). Çalışmalarda insan ve hayvanlar üzerinde oluşturulan deneysel gingivitis modellerinde gingivitisin patogenezinde başlangıç, erken ve yerleşmiş lezyon olmak üzere 3 aşama izlenmiştir (Haake ve ark 2002).

Gingivitisin histopatolojik değişikliklerin temelinde damarsal enflamasyon, nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu yer almaktadır. Erken dönem lenfosit infiltrasyonunda T hücreleri ağırlıklıdır ancak B hücrelerinin varlığı düşük oranda bildirilmiştir. Yerleşmiş lezyon bağ dokusuna plazma hücrelerinin göçü ile karakterizedir. Birleşim epitelinde nötrofiller ağırlıklıdır ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) akışı belirgin olarak artmıştır. Dokuda kollajen kaybı gingivitisin erken dönemine ait bir bulgudur (Brecx ve ark 1988 a, Brecx ve ark 1988 b, Haake ve ark 2002). Deneysel gingivitis modellerinde 700'den fazla farklı mikroorganizmaya sahip plakta, gram (-) anaeroblar yüksek oranda bulunmuştur (Aas ve ark 2005). Doğal yolla gelişen gingivitisin mikrobiyolojisi ile ilgili çalışmalarda, mikrobiyal dental plak içeriğinde gram (+) fakültatif ve gram (-) anaerobların eşit ağırlıkta olduğu bildirilmektedir. Gingivitiste, bağ dokusu ataçman kaybı olmamasına rağmen

histolojik olarak bağ dokusu içinde bir miktar kollajen kaybı meydana gelebildiği bildirilmektedir (Asikainen ve ark 1996, Haake ve ark 2002).

Sınıflandırmada dişeti hastalıklarını oluşturan diğer grup ise plağa bağlı olmayan dişeti hastalıklarıdır. Bunlar bakteriyel kaynaklı (*Niesseria gonorrhea* ile ilişkili lezyonlar, *Streptococus* ile ilişkili lezyonlar vb), viral kaynaklı dişeti hastalıkları (primer herpetik gingivostomatitis, *Varicella-zoster* inkeksiyonları vb), fungal kaynaklı dişeti hastalıkları (*Candida* infeksiyonlan vb), genetik kökenli dişeti hastalıkları, travmatik lezyonlar vb. olarak sınıflandırılmaktadır (Mariotti 1999).

Periodontitis

Kronik Periodontitis

Periodontal hastalıklardan kronik periodontitis dişin destek dokularında iltihab, ataçman ve alveol kemiğinin kaybı ile karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır. En sık görülen periodontitis tipi olduğu bildirilmiştir. Erişkinlerde daha sık görülmesine karşın çocuklarda ve gençlerde de ortaya çıkabilmektedir. Yaygınlık açısından; lokalize kronik periodontitis (mevcut dişlerin %30'u veya daha azı etkilenmiştir) ve generalize kronik periodontitis (mevcut dişlerin %30'undan fazlası etkilenmiştir) olarak ikiye ayrılmıştır. Periodonsiyum etkilenme oranına bakıldığında ise; hafif (klinik ataçman kaybı 1-2 mm), orta (klinik ataçman kaybı 3-4 mm) ve şiddetli (klinik ataçman kaybı 4 mm'den fazla) olarak üçe ayrılmıştır (Flemmig 1999).

Gingivitis ve periodontitiste görülen iltihabın klinik belirtileri benzemektedir. Ancak periodontitiste gingivitisten farklı olarak klinik ataçman kaybı, periodontal cep oluşumu ve alveol kemiği kaybı gibi doku yıkımının klinik olarak tespit edilebilir belirtileri gözlenmektedir (Flemmig 1999).

Periodontitisin en yaygın formu mikrobiyal dental plak ve diştaşı gibi lokal etiyolojik faktörlerle bağlantılı olarak doku yıkımı görülen kronik periodontitistir (Flemmig 1999). Periodontitis klinik olarak yavaş veya orta düzeyde ilerleme göstermekle birlikte bazen hızlı ilerleme periyotları da gösterebilmektedir (Goodson ve ark 1982). Literatürde periodontal hastalıkların mikrobiyolojisinde çok sayıda mikroorganizmadan söz edilmesine karşın periodontitis ile ilişkilendirilenlerin sayısı

oldukça sınırlıdır. Özellikle periodontal tedaviye verilen yanıtın değerlendirildiği çalışmalar bu mikroorganizmaların periodontal hastalığın oluşumu ve seyrindeki rolünü daha iyi göstermektedir (Cugini ve ark 2000, Dzink ve ark 1985, Haffajee ve ark 1997, Loesche ve ark 1985). Bu mikroorganizmalar; *Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis), Tannerella forsythia (T. forsythia), Provetella intermedia (P. intermedia), Campylobacter rectus (C. rectus), Eikenella corrodens (E. corrodens), Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum), Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa), Peptostreptococcus micros (P. micros), ve Treponema denticola (T. denticola)* olarak sıralanmaktadır. (Kremer ve ark 2000, Macuch ve Tanner 2000, Socransky ve Haffajee 1991). *P. gingivalis, Aa, P. intermedia, E. corrodens, F. nucleatum ve C. rectus* gibi farklı periodontopatojenlere karşı konak yanıtında meydana gelen değişiklikleri inceleyen çalışmalar, periodontitisli bireylerde bu patojenlere karşı serum ve DOS antikor düzeylerinin arttığını göstermektedir (Kinane ve ark 2000).

Periodontitiste kollajenaz aktivitesi aktif periodontal yıkım ile ilişkili bulunmuştur (Lee ve ark 1995). Ayrıca matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) düzeyinin de kronik periodontitiste ve agresif periodonttiste arttığı gösterilmiştir (Ingman ve ark 1996). Kronik periodontitisli hastaların DOS'daki kollajenaz aktivitesinin gingivitisli hastalara göre daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Sorsa ve ark 1995, Tuter ve ark 2002). Literatürde periodontal hastalıklar ile ilgili çalışmaların bir bölümü de hastalık oluşumu ve şiddetindeki farklılıkların nedenleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu konu ile ilgili çalışmaların sonuçları konak ve çevre ile ilgili faktörlerin periodontal hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi üzerine etkili olduğunu desteklemektedir (Socransky ve Haffajee 1991).

Sistemik hastalıklardan diyabet, HIV (Human Immunodefficency Virüs) infeksiyonu, stres gibi pek çok faktör periodontitise yatkınlığı etkilemektedir (Kinane ve ark 1999). Periodontitisin sıklığının ve şiddetinin diyabetli bireylerde arttığı ve özellikle iyi kontrol edilemeyen diyabetli bireylerde daha fazla risk oluştuğu bildirilmiştir (Safkan-Seppala ve Ainamo 1992). Diyabetin son olarak tanımlanan 6 komplikasyonundan birinin periodontitis olduğu kabul edilmiştir (Novak 1999). Erken dönem çalışmalarda HIV(+) bireylerde periodontal hastalığın daha sık ve şiddetli olduğu bildirilmektedir (Socransky ve Haffajee 1991). Bu

bireylerde özellikle nekrotizan periodontal hastalıklar daha çok görülmektedir (Kinane ve ark 1999, Novak 1999).

Agresif Periodontitis

Agresif periodontitis hızlı ataçman ve alveol kemiği kaybı ile karakterizedir. Mikrobiyal eklenti birikim miktarı ile doku yıkımı arasında bir orantı yoktur. *Aa*'ya karşı serum antikor düzeyinde artış, fagositik aktivitede bozukluk, prostaglandin-E_2 ve interlökin-1'in serum düzeylerinde yükselme agresif periodontitisin diğer önemli özelliklerindendir. Oral dokularda agresif periodontitisin lokalize agresif periodontitis (LAP) ve generalize agresif periodontitis (GAP) olmak üzere iki klinik formu olduğu bildirilmiştir. Literatürde LAP'ın puberte döneminde başladığı ve infeksiyon ajanına karşı güçlü antikor yanıtı oluştuğu bildirilmiştir. LAP 1. büyük azı ve kesici dişlerde lokalizedir. Tanı için biri 1. büyük azı olmak üzere en az iki sürekli dişte interproksimal ataçman kaybı olması gerekmektedir (Tonetti ve Mombelli 1999). Erken dönem mikrobiyolojik çalışmalar LAP'ta özellikle *Aa*'nın ağırlıklı olduğu belirli bir mikrobiyal kompleks arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (Haake ve ark 2002). Bu mikrobiyal kompleks içerisindeki diğer mikroorganizmalar; *P. gingivalis, C. rectus, E. corrodens, F. nucleatum, Bacteroides capillus (B. capillus), Capnocytophaga türleri* ve *Spiroketler* olarak sıralanmaktadır (Kornman ve Robartson 1985, Haake ve ark 2002). Bununla birlikte çalışmalar LAP'ta primer etiyolojik mikroorganizmanın Aa olduğunu bildirmektedir (Fives-Taylor ve ark 1999, Johansson ve ark 2000). Bu çalışmalarda ağırlıklı olarak Aa'nın virülans faktörleri belirtilmiştir (Johansson ve ark 2000, Lally ve ark 1997). Bu virülans faktörlerinden en önemlilerinden lökotoksinler konak savunmasının en önemli bölümünü oluşturan fagositozu baskılamaktadır (Lally ve ark 1997, Shenker ve ark 2000). Hastalıkta ailesel yatkınlık olması *Aa*'nın aile bireyleri arasında herhangi bir geçişi olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Aile bireylerinden izole edilen *Aa* tiplerinin genetik analizinin yapıldığı çalışmada incelenen ailelerin yaklaşık üçte birine ebeveynler ile çocuklar arasında geçiş olduğu gösterilmiştir (Asikainen ve ark 1996).

LAP'lı hastalarda *Aa*'ya karşı yüksek serum antikor düzeyi tespit edilmiştir. Bu serum antikorlarında; *Aa*'nın yüzey antijenine spesifik IgG izotipi ağırlıklıdır (Wilson ve Hamilton 1995). GAP ise genellikle 30 yaşın altındaki bireyleri

etkilemekte ancak daha ileri yaşlarda da ortaya çıkabilmektedir. Enfeksiyon ajanlarına karşı zayıf bir antikor yanıtı olduğu bildirilmiştir. 1. büyük azı ve kesicilerden başka en az üç dişi etkileyen interproksimal ataçman kaybı olması gerekmektedir (Tonetti ve Mombelli 1999). GAP önceki sınıflandırmada hızlı ilerleyen periodontitis ile örtüşmektedir. Mikrobiyal plağı oluşturan mikroorganizmalar kronik periodontitis ile yakından ilişkilidir. GAP'ta konak savunmasında nötrofil ve monositlerdeki defektler olduğu bildirilmiştir. Periodontal hastalıklarda özellikle periodontitisli hastalarda bağ dokusunda ve kemikte şiddetli yıkım gözlenmektedir. Epitel hücreleri arasında ayrılma ya da epitel ile bağ dokusu arasında ayrılma ile karakterize dermatozlar ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkisinin incelenmesinin, her iki hastalık etiyolojisinin tanımlanmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Page ve ark 1983).

1.2. Dermatozların Ağız Bulguları

1.2.1. Mukokütanöz Hastalıklar

Mukokutanöz hastalık (MH)'lar eritamatöz değişim, epitelyal deskuamasyon ya da vezikülobüllöz lezyonlar ile karakterize multifaktöriyal etiyolojiye sahip olgular olup, uzun yıllar tek başına bir hastalık olarak değerlendirilmişlerdir (Aguirre ve ark 2002). Oniki yıllık bir sürede 40 MH vakasının incelenmesi yapılan bir çalışmada kronik MH'lerin tek başına bir hastalık olmadığını, birçok sistemik hastalığın oral bulgusu olduğunu belirtilmiştir. Bu görüşü destekleyen pekçok araştırma, bu lezyonların etiyolojisinde sistemik dermatozlar, endokrin düzensizlikler, metabolik bozukluklar, irritasyona karşı anormal cevap, idiopatik nedenler, kronik enfeksiyonlar ve ilaç etkileşimleri gibi durumların rol oynadığını göstermektedir. Mukokutanöz hastalıkların oral klinik özellikleri değişkenlik gösterebilmektedir. Birçok vakada açığa çıkmış bağ dokusu alanlarına sahip geniş yüzeyler izlenirken, daha şiddetli formlarında ise dişetinin soyulduğu, kırmızı düzensiz şekilli dağınık alanlar gözlenebilmektedir. Bu alanları ayıran dişeti grimsi-mavi olduğundan tüm dişeti benekli görülmektedir ve lezyonlar oldukça ağrılıdır (Aguirre ve ark 2002). Semptomatik olgularda hastalar, çoğunlukla yanma hissinden şikayetçidir. Lezyonlar kadınlarda erkeklerden sık gözlenmektedir. Puberteden itibaren her yaşta görülmekle beraber genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (Nisengard 1996).

Bu MH'lerin başlıcaları, liken planus, pemfigoid (büllöz, sikatrisyel), pemfigus, eritema multiforme, lupus eritematozus ve psöriazis'dir.

Liken Planus

Tanım olarak Likenler, simbiyotik yosun ve mantarlardan oluşmuş primitif bitkilerdir. Planus ise latince "düz" anlamına gelir. Liken planus (LP) terimi, kelime anlamı olarak düz-fungal bir patolojik lezyonu akla getirse de günümüzde immünolojik patogeneze sahip mukokutanöz bir hastalığı tanımlamaktadır (Bhaskar 1986, Scully ve El-Com 1985).

Liken planus, ağızda çeşitli klinik tipler sergileyen, deriyi tuttuğunda tek bir klinik formu olan, kronik, enflamatuvar, etiyolojisi tam olarak aydınlanamamış, mukokutanöz bir hastalıktır. İlk kez 1869'da Erasmus Wilson tarafından tanımlanmıştır. Oral lezyonların histolojik açıdan tanımlanması ise 1906'da Dubreuilh tarafından gerçekleştirilmiştir (Bhaskar 1986, Scully ve El-Com 1985). Çeşitli demografik araştırmalarda farklı insidanslar bulunmuşsa da, LP'nin popülasyonda görülme sıklığı, %0.5-%2.2 arasındadır (Axell ve Rundquist 1987, Scully ve El-Com 1985). Dental kliniklerde gözlenme prevalansı %0.5-0.6 olarak rapor edilmiştir (Scully ve El-Com 1985). Liken planus, daha çok 30-70 yaş arasında görülmektedir. Hastaların %35'i 50 yaş ve üzerindedir. Yani LP, esas olarak orta yaşlı ve yaşlıların hastalığıdır. Literatürde 90 yaş üzeri gözlenmiş olgular da bulunmaktadır (Perry ve Fazel 2006). Nadiren çocuklar da bu hastalıktan etkilenmektedir. Literatürde altı aylıktan küçük bir bebekte bile LP bildirilmiştir (Axell ve Rundquist 1987, Bhaskar 1986, Brown ve ark 1993, Scully ve El-Com 1985, Silverman ve ark 1985). Literatürde tüm ırklarda bildirilmiş bir olgu olmasına rağmen prevalans açısından ırklar arasında farklılık göstermektedir. Çeşitli araştırmalarda saptanan oranlar Amerika'da siyah ırkta %0.29, Hindistan'da %0.2-%1, Macarlarda %0.2 olarak belirlenmiştir. Liken planus, deri, saç, tırnak dışında oral mukoza ve diğer müköz membranlarda da gelişebilmektedir (Scully ve El-Com 1985). Liken planus her iki cinsi de etkilemesine rağmen hastaların %65'i kadındır (Bazı çalışmalara göre LP'li erkeklerde LP'li kadınlara göre hastalığın başlama yaşı on yıl daha genç olduğu belirlenmiştir) (Axell ve Rundquist 1987, Brown ve ark 1993, Scully ve El-com 1985, Silverman ve ark 1985, Silverman ve ark 1991).

Liken planusun etiyopatogenezini aydınlatmak üzere çalışmalar yapılmasına rağmen bu konu halen netlik kazanmamıştır. Literatür incelendiğinde, LP'nin etiyolojisinde, psikolojik faktörlerin (Alien ve ark 1986), tütün çiğneme (Christophers ve Mrowietz 2004) sigara içme alışkanlığının (Axell ve Rundquist 1987, Silverman ve ark 1985), genetik faktörlerin (Lacy ve ark 1983), kandida enfeksiyonlarının (Lundstrom 1983), ağızdaki galvanik akımın (Banoczy ve ark 1979), dental materyallere karşı allerjik faktörlerin (Bhaskar 1986, Garsia-Bravo ve ark 1992), hematolojik anomalilerin (Challacombe 1986), immünolojik faktörler ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların (Bjerke 1982, Konttinen ve ark 1989, Lin ve ark 1988, Mauduit ve ark 1984, Scully ve El-Com 1985, Sklavounou ve ark 2000, Sugerman ve ark 1992, Takeuchi ve ark 1988, Williemze ve ark 1983, Gunes ve ark 2006) rol oynadığı rapor edilmiştir. Bu faktörlerin çoğunun, primer faktör olmaktan ziyade, olaya eklenen ve alevlendiren sekonder faktörler olduğu. Literatürde ayrıca, LP'nin sıklıkla, diabetes mellitus, artrit, romatizma, kronik stres sendromu, viral enfeksiyonlar, hipertansiyon, böbrek ve karaciğer hastalıkları, özellikle de hepatit gibi kronik karaciğer hastalıkları, ülseratif kolit gibi hastalıklarla birarada bulunmasına dikkat çekilmiş, bu hastalıkların bulunduğu kişilerde, benzer mekanizmalarla LP'ye de yatkınlık bulunabileceği savunulmuştur (Albrecht ve ark 1992, Bagan-Sebastian ve ark 1992, Lundstom 1983, Strauss ve ark 1989). Ayrıca LP lezyonlarına benzer lezyonların graft-versus-host hastalığı (GVHD: Graft-versus-host disease)'nda da gözlendiği bildirilmiştir (Mattsson ve ark 1992). LP'nin etiyopatogenezinde son yıllarda en çok üzerinde durulan konu, LP'nin oluşmasında otoimmüninitenin etkisi olduğudur (Mattsson ve ark 1992, Mauduit ve ark 1984, Schiodt ve ark 1981, Simon ve Keller 1984, Sugerman ve ark 1992, Willemze ve ark 1983, Wenzel ve ark 2006). Liken planus, deri, tırnak, oral mukozayı ve diğer müköz membranları tek tek veya herhangi bir kombinasyonda tutabilir; hatta ciltteki bir epidermoid kistin epitelinde bile LP tutulumu bildirilmiştir (Bork ve Hoede 1983, Scully ve El-Com 1985, Woo 1985). Liken planusun oral lezyonları ciltteki lezyonlardan daha sık gözlenmektedir (Bhaskar 1986). Hastalık deri ve oral mukozayı birlikte tutabildiği gibi, hastaların %25'inde deri lezyonu olmadan yalnızca oral mukoza tutulumu vardır. Liken planus, oral mukoza dışında nadiren larinks, özefagus, mide, burun, konjuktiva, vulvavaginal, vulva, glans penis ve anal mukozayı da tutabilmektedir (Edwards 1989, Scully ve El-Com 1985, Quispel ve ark

2006, Pakravan ve ark 2006, Schwartz ve ark 2006, Moutasim ve ark 2008, Minicucci ve ark 2008, Lo Russo ve ark 2008).

Kutanöz Liken Planus (KLP):

Kutanöz liken planusun klinik lezyonu tek parçalı yaklaşık 2-4 mm çapında, üzeri düz, kırmızı veya menekşe renginde bir papül olarak bildirilmiştir. Papül (poligonal), kaşıntılı veya asemptonatiktir ve yüzeyinde beyaz çizgiler (Wickham çizgileri) olabilmektedir. Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde, tek veya birden fazla sayıda bulunabilir. En sık, lumbar bölge, bileklerin fleksör yüzleri ve bacakların ön yüzünü etkilemektedir. Lezyonlar genellikle simetriktir (Bhaskar 1986, Scully ve El-Com 1985). Kutanöz liken planusun nadir olan genital organ ve gözkapağındaki tutulum bölgelerine ilişkin vakalar bildirilmiştir. (Itin 1992). Kutanöz liken planusun tipik özelliği, bir miktar kahverengi iz bırakarak, yaklaşık iki yıl içinde kendiliğinden ortadan kalkmasıdır. Olguların %20'sinde relaps olmaktadır. Tam olarak 10-15 yıl spontan remisyonu olduğu bildirilmiştir (Scully ve El-Com 1985).

Oral Liken Planus (OLP):

Oral liken planus, oral mukozanın tüm beyaz lezyonların yaklaşık olarak % 9'unu oluşturmaktadır. Oral liken planus, KLP gibi kendiliğinden iyileşme şansı yüksek olmayan; yani çok daha kronik seyreden ve yaklaşık 25 yıl sürebilen lezyonlardan oluşmaktadır (Scully ve El-Com 1985). Oral liken planusun spontan remisyon oranı düşüktür. Literatürde bu oranı % 6.5 olarak bildirmiştir (Silverman ve ark 1991). Lezyonların yaklaşık % 70'i bukkal mukozada, % 9'u palatinal mukozada, % 9'u dilde, %12'si de dudak mukozası, alveoler mukoza, gingiva ve ağız tabanında gözlenmektedir (Axell ve Rundquist 1987, Bagan-Sebastian 1992, Bhaskar 1986, Brown ve ark 1993, Scully ve El-Com 1985, Silverman ve ark 1991).

Oral liken planusun lezyonlarını çeşitli sınıflamalarla incelemek mümkündür. Oral liken planusun çeşitli formları tanımlanmıştır ve bunlar aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (Scully ve El-Com 1985);

a) plak,

b) retiküler,

c) papüler,

d) büllöz,

e) atrofik,

f) hipertrofik,

g) eroziv,

h) ülseratif.

Bu klinik tiplerin keratozis ile seyredenleri non-eroziv iken, bazıları da erozyonla seyreder ve birkaç klinik form aynı anda izlenebilmektedir. Retiküler tip, OLP'nin en yaygın tipidir. Birbirine bağlanan dairesel, beyazımsı çizgilere "Wickman çizgileri", dantelimsi yapıya da "Honiton danteli" denmektedir. Retiküler tip esas olarak bukkal mukozayı etkilemektedir (Scully ve El-Com 1985). Retiküler liken planus eroziv forma göre daha fazla izlenmektedir. Ancak birçok çalışmada, semptonatik olması nedeniyle hastaları hekime yönlendirmesi sonucunda eroziv form sık gözlenmektedir. Retiküler form, asemptomatiktir ve oral kavitede en çok posterior bukkal mukozada bilateral olarak izlenmektedir. Bunu sırasıyla, dilin lateral ve dorsal yüzü, dişeti ve palatinal bölge izlemektedir. Bazı bölgelerde belirgin çizgilenme göstermeyen bu form, dil dorsumunda papilla atrofisi sonucunda keratotik plak görünümü vermektedir (Duijvestijin ve Hamann 1989).

Oral liken planus büyük çoğunlukla asemptomatiktir. Semptonlar orta dereceli rahatsızlıktan şiddetli yanma ve ağrı arasında değişmektedir (Duijvestijin ve Hamann 1989). Oral lezyonların genellikle vücudun diğer bölgelerinde gözlenen lezyonlarla birlikte gözlendiği bildirilmiştir. Örneğin vulval liken planuslu bireylerde oral lezyonların da görülme oranının %57 olduğu bildirilmiştir (Belfiore ve ark 2006). Retiküler ve papüler lezyon nadiren bir semptomla ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık, eroziv form ile atrofik ve büllöz lezyonlar ağrı ve yanma hissi gibi

şikâyetlere neden olmaktadır (De Panfilis ve ark 1983). Plak formu, lökoplakiye çok benzeyen beyaz plaklar şeklindedir. Dilin dorsumu ve bukkal mukoza en çok etkilenen bölgelerdir. Papüler form, diffüz kırmızı veya eritroplakiye benzer görünümdedir. Büllöz form, en nadir görülen tipidir. Büllerin çapı birkaç mm'den birkaç cm'ye kadar değişebilmektedir (Duijvestijin ve Hamann 1989).

Liken planus benzer klinik görünüme sahip lezyonların ayırıcı tanıda değerlendirilmesi önemlidir. Liken planusun, lökoplaki, kandidiazis, pemfigus, skatrisyal pemfigoid, rekürrent aft, lupus eritematozus, keratozis gibi lezyonlarla ayırıcı tanısına mikroskobik değerlendirme ile gidilmektedir (Duijvestijin ve Hamann 1989, Garcia-Bravo ve ark 1992, Zhang ve ark 2006).

Liken planus Wilson tarafından ilk tanımladığında etiyolojik faktör olarak histeri, anksiyete ve depresyondan söz etmiştir. Daha sonra hem kutanöz hem de OLP'de psikolojik faktörlerin önemli olduğu öne sürülmüştür (Gorsky ve Raviv 1992). Mental stresin yanı sıra malnütrizyon, enfeksiyon (viral), mekanik travma, kontak, tütün kullanımı da etiyolojik faktörler arasında gösterilmiştir (Gorsky ve Raviv 1992, Carrozzo 2008). Hastalığın etiyolojisinin anlaşılmasında psikolojik değerlendirmenin yapılması gerekmektedir (Lundqvist ve ark 2005). Sistemik ilaçlar ve kimyasal ajanlar da OLP etiyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Birçok ilaç ve kimyasal, liken planus ya da LP benzeri reaksiyona yol açabilmektedir. Altın, organik arsenikler, heparin ve streptomisin bunlardan bazılarıdır (Gorsky ve Raviv 1992). Oral liken planusun etiyolojisiyle ilgili olarak, bazı hastalıklarla birlikteliği öne sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda lezyonların diabetli ve hipertansif hastalara verilen ilaçlara bağlı bir likenoid erüpsiyon fenomeni olduğu, sendromun söz konusu olmadığı ortaya çıkmıştır (Daoud ve ark 1997). Likenoid reaksiyonların histolojisi ve immünfloresan paterni idiopatik liken planustan ayırt edilememektedir. Ancak, ilaca bağlı reaksiyonlar geri dönüşümlü olmaları nedeni ile idiopatik liken planustan ayrılabilmektedir (Duijvestijin ve Hamann 1989, Garsia ve Bravo 1992).

Bugüne kadar literatürde OLP'nin yassı hücreli karsinomaya dönüşümünü bildiren pek çok rapor yayınlanmış, en çok eroziv formun (%60'dan fazla oranda) malign transformasyon gösterdiği bildirilmiştir. Transformasyon sürecinde lezyonların ağızda 6 ay-40 yıl arasında (ortalama 12 yıl) kaldığına dikkat çekilmiş ve araştırıcılar tarafından %0.3-%10 arasında değişen malign transformasyon oranı

kaydedilmiştir (Brown ve ark 1993, Holmstrup ve Soborg 1992, Kaplan ve Barnes 1985, Silverman ve ark 1985, Silverman ve ark 1991, Singh ve ark 2006, Mignogna ve ark 2006, Krasowska ve ark 2007). Schwartz ve arkadaşlarının (2006) sunduğu iki kardeşte gözlenen liken planusun karsinomaya dönüşmesi hastalığın kalıtsal olabileceği düşüncesini de desteklemektedir.

Liken planusun etiyolojisi tam olarak aydınlatılamadığından bugüne kadar kesin bir tedavisi de bulunamamıştır. Öncelikle etken olabilecek faktörlerin eliminasyonunun ardından semptomatik durumlarda çeşitli teropatik ajanlar kullanılabilmektedir. Asemptomatik lezyonlarda genellikle tedaviye gereksinim duyulmamaktadır (Vincent ve ark 1990). Liken planusta en çok uygulanan ajanlar, lokal veya sistemik olarak uygulanan kortikosteroidler (Doyle ve ark 1985, Thongprason ve ark 1992, Vincent ve ark 1990, Voute ve ark 1993) vitamin-A analogları (retinoidler) (Baudet-Pommel ve ark 1991, Camisa ve Alien 1986, Gorsky ve Raviv 1992, Woo 1985, Scully ve Carrozo 2008), antifungal ajanlar (Aufdemorte ve ark 1983, Brown ve ark 1993, Eisen ve ark 1990, Mattsson ve ark 1992, Naylor 1990), aloe vera gel (Choonhakarn ve ark 2008) ve immünosupresif ilaçlardır (Brown ve ark 1993, Eisen ve ark 1990, Naylor 1990). Kullanılan ilaçların etkisiyle oluşan fırsatçı enfeksiyonların örneğin kandida oluştuğu belirtilmiştir (Jainkittivong ve ark 2007). Bazı çalışmalarda takrolimus ve türevleri, lezyon içine triamcinolone enjeksiyonunu, sulfasalazine ve sistemik düşük doz heparinoid, pimecrolimus krem ve versus triamcinolone gibi medikal ajanlar acetonide oral liken planus tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Cedro ve ark 2006, Xia ve ark 2006, Barankin ve ark 2006, Bauza ve ark 2006, Erkek ve ark 2007, Corrocher ve ark 2008, Summey ve ark 2008, Radfar ve ark 2008). Daha dramatik ve destrüktif seyreden lezyonlarda, cerrahi eksizyon, gerekirse greftleme teknikleri uygulanmaktadır (Tamizi ve Moayedi 1992, Daoud ve ark 1997). Bunlardan başka, son yıllarda geniş uygulama alanları bulan lazer cerrahisi ve kriyocerrahi yöntemleri, fotodinamik terapi de tercih edilebilmektedir (Horch ve ark 1986, Scully ve El-Com 1985, Kvall ve Warloe 2007, Ebrahimi ve ark 2008). Sempton veren eroziv formların asemptomatik olan non-eroziv şekle dönüşmesi tedavide başarının kriteri olarak kabul edilmektedir. Ancak çok az sayıdaki spontan remisyon vakaları dışında bu tedavilerin hiçbirisi ile kalıcı bir başarı elde edilememektedir (Scully ve El-Com 1985, Vincent ve ark 1990).

Pemfigoid

Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid (BP) 1953 yılında ilk kez Lever tarafından tanımlanmıştır. Hastalık ürtikere benzer eritematöz lezyonlarla başlamakta, daha sonra büyük gergin büller gelişmektedir. Büllöz pemfigoid genellikle 65-75 yaşları arasında başlamaktadır (Stanley 1995). Fakat 40 yaşın altında ve nadiren çocuklarda da görülebilmektedir (Trueb ve ark 1999). Her iki cins de eşit etkilenmektedir. Patogenezi tam anlaşılamamıştır. Etiyolojisinde romatoid artrit, ülseratif kolit, otoimmun hastalıklar, myasthenia gravis, diabetes mellitus gibi hastalıklar, penisilin ve florourasil gibi ilaçların etkili olduğu belirtilmiştir. Malignite ile birlikteliğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (Stanley 1995).

Ağız mukozasının etkilenmesi BP'de çok gözlenmektedir. BP'nin oral lezyonlarının küçük olduğu gözlenmektedir ve pemfigus vulgaris lezyonlarına göre daha az ağrılıdır. Pemfigustan farkı dudak tutulumu gözlenmemesidir. Oral semptonları genellikle ödem, enflamasyon ve deskuamasyondur. Yumuşak damak bukkal mukoza ve ağız tabanı lezyonların görüldüğü diğer yerlerdir. Ağız lezyonları genelde çabuk iyileşmektedir (Stanley 1995).

Tedavide sistemik kortikosteroidlerin kullanımı BP için uygundur. Lezyonların kontrol altına alınabilmesi için oral prednizolon kullanılmaktadır. Bül oluşumu durunca doz yavaş yavaş azaltılmaktadır. Ender de olsa bazı olgular kortikosteroidlere cevap vermemektedir. Son yıllardaki çalışmalar, düşük dozlu kortikosteroidler ile immunosupresif ilaçların beraberce kullanılmasının tedavide daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir (Fine 1995, Stanley 1995).

Sikatrisyel Pemfigoid (Mukoz Membran Pemfigoid)

Benign mukozal pemfigoid, oküler pemfigus gibi isimleri bulunan sikatrisyel pemfigoid, subepidermal bül ve sikatris oluşumu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Sikatrisyel pemfigoid (SP) sık gözlenmeyen bir hastalık olup kadınlarda daha sık karşılaşılmaktadır. Orta veya ileri yaşlarda, 60 yaş civarında ortaya çıkar fakat, ender olarak çocuklarda da görülebilmektedir (Ahmed 1983). Hastalığın başlangıç yeri konjunktiva, ağız mukozası, burun, larinks, farinks, özofagus, penis, vulva, vajina ve

anüs gibi herhangi bir müköz membran olabilmektedir. Yıllarca süren aktivasyon ve remisyonlar sırasında skar oluşmaktadır (Yencey 2004).

Sikatrisyel pemfigoitte oral mukoza lezyonları çeşitli farklılıklar göstermektedir. Bunlar erozyon, yapışık dişetinin deskuamasyonu, alveolar mukozanın vezikülo-büllöz erupsiyonlarıdır. En karakteristik oral lezyon desquamatif gingivitistir. Vezikülo-büllöz lezyonlar damak, yanak mukozası, dil ve ağız tabanında da izlenmektedir. Yüzey deskuamasyonunun şiddeti genellikle hastalık seyri ile paraleldir. Sikatrisyel pemfigoidli hastaların %95'inde gingival lezyonlar bulunmaktadır (Heilborn ve ark 1999).

Lokal mukoza lezyonlarının tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin kullanımına gerek yoktur. Prednison en sık kullanılan kortikosteroittir. Göz lezyonları için subkunjonktival kortikosteroid injeksiyonları yararlı olabilmektedir. Ancak ne lokal ne de sistemik kortikosteroidlerin lezyonları durduramadığı bildirilmiştir. Gözde yapışıklıkların giderilmesi ve kontakt lens kullanılması hastanın görme süresini uzatabilmektedir. Hastalık tablosu aktivasyon ve remisyonlarla yıllarca sürmektedir (Aufdemorte 1985, Foster ve Ahmed 1999, Yencey 2004).

Pemfigus

Pemfigus tanısı 1791 yılında büllü lezyonlarla karakterize ölümle sonuçlanan bir hastada ilk defa Wichman tarafından konulmuştur. Lever ise pemfigusu bülün epidermis içindeki yerleşim yerine göre iki grup halinde sınıflandırmıştır (Stanley 2004).

1. Suprabazal bül formasyonuna neden olanlar

Pemfigus vulgaris

Pemfigus vejetans

2. Subbazal bül formasyonuna neden olanlar

Pemfigus foliacus

Pemfigus eritematozus

Pemfigus Vulgaris:

Pemfigus vulgaris genellikle yetişkinlerde gözlenmektedir. Her iki cinste de eşit olarak ortaya çıkmaktadır. Pemfigus vulgarisin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmün yapıda bir hastalık olduğu üzerinde durulmaktadır. Hastalıkta rol oynayan otoantikorlar ilk defa 1964'te tanımlanmıştır. Pemfigus vulgarisdeki karakteristik histopatolojik bulgular; akantolizis ve bunun sonucu olarak özellikle subrabazal seviyede ayrışma ve bül gelişmesidir. Bazal hücreler dermise yapışık olarak kalmaktadır. Büyük ölçüde enflamatuvar bir infiltrasyon olmadığı bildirilmiştir. Bül sıvısında ve bül tabanından yapılan smearlerde iri, hiperkromatik, tek nükleuslu ve dar, bazofilik sitoplazmalı, *Tzanck* hücreleri de denilen, akantolitik keratinositler bulunmaktadır (Hashimoto ve ark 1983).

Pemfigus vulgaris, hastaların çoğunda oral mukozadaki büllerle başlamakta ve belli bir süreden sonra deri lezyonları oluşmaktadır. Vulva, konjuktiva, serviks uteri, ösefagus veya rektal mukozada da lezyonlar gelişebilmektedir. Olguların % 95'inde muköz membranların tutulduğu bildirilmiştir. Oral mukozada oluşan büller kısa zamanda rüptüre olarak yerini geç iyileşen ağrılı erozyonlara bırakmaktadır. Bu erozyonların travma ile spontan olarak büyüdüğü bildirilmiştir. Zamanla bütün vücut derisinde, saçlı deri ve yüzde büller oluşmaktadır. Büller genellikle normal görünen deri üzerinde meydana gelmekte ve gevşek yapıdadırlar (Stanley 2004).

Pemfigus Vejetans:

Pemfigus vulgarisle kıyaslandığında seyrek rastlanan, daha hafif klinik seyir gösteren bir pemphigus çeşidi olarak kabul edilmektedir. Hastalık pemfigus vulgaris gibi başlamakta ve pekçok özelliği benzerlik göstermektedir. Ancak biraz daha erken yaşlarda izlenmesi ve lezyonların iyileşirken gösterdiği formasyon farklı olmaktadır. İyileşme döneminde rüptüre olan büllerin bıraktığı eroze alanlar üzerinde hipertrofik vejetatif granülomatöz lezyonlar oluşmaktadır (Stanley 2004).

Pempfigus Foliakus:

Çok yüzeyel büllerle karakterize olan pemfigus foliacusta erozyonlar çok yüzeyeldir ve üzeri çok kısa sürede eritem ile kaplanmaktadır. Mukoza lezyonlarına rastlanmamakta, genellikle saçlı deri, yüz ve gövdenin ön-arka üst yarısı gibi seboreik bölgeler tutulmaktadır. Bazen tüm vücuda yayılarak eksfoliatif dermatite neden olmaktadır (Stanley 2004).

Pemfigus Eritematozus (Senear-Usher Sendromu):

Pemfigus foliacusun lokalize formu olarak kabul edilmektedir. Lezyonlar yüzeyeldir, bül ve eritem oluşmaktadır. Kelebek tarzında lupus eritematozusa benzer yerleşim göstermesi, seboreik bölgelerin tutulması ve seboreik dermatite benzemesi klinik özelliklerindendir (Fine 1995).

Pemfigus tedavisinde, kortikosteroidlerin kullanılmasından önce prognozunun kötü olduğu düşünülmekteydi (Carson ve ark 1996). Kortikosteroid tedavisiyle son yıllarda, mortalite oranının %8-l0 olduğu bildirilmiştir. Bunun da genellikle uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımının yan etkileri sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Pemfiguslu hastalar için en önemlisi erken teşhisdir. Bazı araştırmacılar sistemik kortikositeroid kullanımında düşük dozda ilaç kullanmayı savunurken bazıları da yüksek doz ilaç kullanmayı savunmaktadır (Fine 1995). Ağız içi lezyonlarda yara iyileştirici pomadlar da kullanılmaktadır. Deri lezyonlarında antibiyotikli pomatların kullanımı ağrıyı azaltabilmektedir. Ağız lezyonlarında sık olarak kandida infeksiyonu meydana gelebilmektedir (Stanley 2004).

Erithema Multiforme

Erithema Multiforme (EM) ilk defa 1814 yılında Bateman tarafında tarif edilmiştir. 1860 yılında Ferdinant Von Hebra EM'nin multiform karekterine dikkat çekmiş ve değişik hastalıklar olarak kabul edilen bir grup hastalığı tek bir olgu olarak gruplamıştır. Günümüzde EM başlığı altında, EM minör, EM majör olarak sınıflandırılmaktadır. Sınıflamadaki esas sıkıntı bu tabloların her zaman belirgin hatlarla birbirinden ayrılamamasıdır (Fritsch ve Maldonado 2003).

Erithema Multiforme minör orta şiddette ve periyodik olarak tekrarlayan bir durumdur. Mukozal tutulma hemen hemen hiç görülmemektedir. Erithema Multiforme majör ise EM minörden daha ciddi bir tablodur. Yüksek ateş, artrit, artralji, miyalji ve daha az sıklıkta hepatit, bronkopulmoner hastalık ve glomerulonefrit görülebilmektedir. Tipik EM majör lezyonlar EM minörden daha az sayıdadır. Lezyonların dağılımı daha generalizedir. Birden fazla mukozal yüzey tutulabilmektedir (oral, konjuktival ve anogenital mukozalar gibi). Sıklıkla yaygın nekrotizan deri lezyonları ile seyretmektedir. Erithema Multiforme majörde iç organ tutulumu olabilmektedir. Dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %1'den fazlasını EM'li hastalar oluşturmaktadır. Erithema Multiforme, tüm yaş gruplarında görülebilir, en çok adölesan ve genç erişkinlerde ortaya çıkmaktadır. Erithema Multiforme, 10 yaşından küçüklerde ve 50 yaşından büyüklerde seyrek olarak görülebilmektedir. Hastaların %75'i 40 yaşından genç olarak rapor edilmiştir. Önceleri erkeklerde daha fazla görüldüğü ileri sürülmekteyken son zamanlarda her iki cins arasında fark olmadığı bildirilmiştir (Nisengard 1996).

Hafif olgularda tedavi semptomatiktir ve ağız hijyeninin düzeltilmesi önem sağlamaktadır. Topikal anestezikli ağız gargaraları verilir ve yumuşak gıdalarla tedavi desteklenmeye çalışılmalıdır. Lezyonlar iki haftada spontan olarak geçebilmektedir. Hastalığı başlatıcı faktör belirlenir ve ortadan kaldırılır. Orta şiddetteki olgularda, antifungal ilaçlarla desteklenmiş topikal kortikosteroidler hastalığı kontrol altına alabilmektedir. Eritema Multiforme çok ağır olgular hariç hayatı tehdit eden bir hastalık değildir. Nüksler en çok herpes simpleks tarafından başlatılmaktadır (Assier ve ark 1995, Inachi ve ark 1997).

Sistemik Lupus Eritematozis

Lupus tıbbi bir terim olarak ilk kez, 1830 yılında Rogenus tarafından, yüzde hayvan ısırığına benzeyen eritemli ve ülsere lezyonları tanımlamak için kullanılmıştır. Latincede kurt anlamına gelmektedir. Literatürde, ilk sistemik lupus eritematoz (SLE) olgusu, 1838 yılında Oazenave tarafından bildirilmiştir. SLE'nin klinik belirtileri ve seyri büyük farklılıklar göstermektedir. Klinik belirtileri; miyalji ve atraiji ile birlikte yorgunluk, ateş ve kilo kaybı olarak sıralanabilmektedir. Hastaların çoğunda yüzde klasik kızarıklık ve kelebek şeklindeki kırmızılık görülmektedir. Sistemik lupus eritematozda böbrek tutulumunun varlığı ve yaygınlığı hastalığın uzun süreli sonuçları üzerine büyük ölçüde etkilidir. Hastaların yaklaşık yarısında böbrek tutulumu görülmektedir. Merkezi sinir sistemi tutulumu SLE'nin en yaygın belirtilerinden birisidir (Mellemkjaer ve ark 1997).

Sistemik lupus eritematozda en sık tanımlanan ağız bulguları, ülserasyona eğilimi olan kenarları koyu kırmızı-mor halka ile çevrili çok sayıda beyaz plak oluşumudur (Mellemkjaer ve ark 1997). Ağızdaki lezyonlarda, ülserasyon, eritem ve hiperkeratozis çeşitli derecelerde görülmektedir. Bazı lezyonlar lökoplaki veya liken planusa benzeyebilmektedir. Diğer mukozal lezyonlar ödem ve peteşilerdir. Bazen dudak kenarları tamamen hemorajik kabuklarla kaplıdır. Ağız içindeki ülserasyonlar aftlara çok benzemektedir. Ağız içi lezyonlarındaki tipik görüntü, ortada kırmızı atrofik bir saha çevresinde 2-4 mm yüksekliğinde keratotik bölgelerdir (Burge ve ark 1989, Keeling ve ark 1993).

Sistemik lupus eritematoz kesin tedavisi olmamakla beraber kortikosteroidlerle yüz güldürücü neticeler alınmaktadır. Bu hastaların güneş ışığından uzak durmaları gerekmektedir. Çünkü güneş ışığı olayı provoke etmektedir. Hastalığın akut dönemlerinde sistemik kortikosteroidler immunosupresif ilaçlarla kombine kullanılmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin oral lezyonların tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir (Yamasaki ve ark 2004). SLE'de böbrek tutulması kesinlikle kortizon kullanılmasını gerektirmektedir (Nisengard 1996).

Psöriazis

Psöriazis; etiyolojisi bilinmeyen, enflamasyon ve hiperproliferasyon ile karakterize, remisyon ve relapslarla seyreden, kronik bir deri hastalığıdır. Sıklıkla diz, dirsek, sakral bölge, eklemlerin dış yüzleri ve saçlı deride simetrik yerleşimli, keskin sınırlı, eritemli, üzerleri sedefi beyaz skuamlarla kaplı papül veya plak tarzında lezyonlarla seyretmektedir. Bilinen en eski deri hastalıklarından olan psöriazis, ilk kez Hippocrates tarafından tanımlanmıştır (Christophers ve Mrowietz 2004). Psöriazisin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli faktörler düşünülmektedir. Etiyopatogenezde sorumlu olan faktörler; genetik, tetikleyici faktörler, epidermal kinetik, lökosit kemotaktik faktörler, büyüme faktorleri, proto-onkogenler, poliaminler, siklik nükleotidler, fosfatidil-inositol siklusu kalmodulin, proteinazlar ve immünolojik değişikliklerin olduğu düşünülmektedir (Barankin ve ark 2002).

Psöriazis tanısında lezyonların tipik görüntüsünün yanı sıra fenomenlerin tespit edilmesi de önemlidir. Hastalar subjektif olarak kaşıntı yanma hissinden şikayet etmektedir. Psöriazis lezyonlarının olduğu yerlerde deride terleme kaybolmuştur ve iyileşmeden sonra da uzun süre geri gelmediği bildirilmiştir (Suite 2006).

Ağız mukozasında psöriazis lezyonlarının görülmesi birçok araştırıcı tarafından benimsenmiştir. Ağız lezyonları görülme sırasına göre en çok yanak mukozasında, sert damak, dudaklar, dişetleri ve ağız tabanında olduğu belirtilmiştir. Bu lezyonlar eritematöz bir zemine oturmuş gri-gümüşümsü veya beyaz renkli ve pul pul dökülen plaklar olarak görünmektedirler. Çok ender olarak hiçbir cilt lezyonu olmadan sadece ağız içinde psöriazis bulgusu gözlenen olgular bildirilmiştir. Yapılan araştırmalarda, psöriazisli hastalarda fissürlü dil, coğrafik dil ve dilde fungi form papillalarda büyüme tespit edilmiştir. Ayrıca coğrafik dilin, oral psöriazisin bir bulgusu olduğu da kabul edilmektedir (Liu ve ark 2006).

Psöriazisin etiyolojisi belli olmadığından tedaviler nedene yönelik olamamaktadır. Tedavi hastanın yaş, cinsiyet, meslek, lezyon tipi ve şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Hafif olgularda tedavi gerekmeyebilir. Orta şiddetteki

olgularda topikal kortikosteroidler, keratolitik ajanların faydalı olduğu bildirilmiştir (Suite 2006).

Güneş ışığı birçok olguda hastalığın şiddetini azaltmaktadır. Psikosomatik faktörlerin etkisi çok olduğu için hastayı bu yönden de rahatlatmak gerekmektedir (Liu ve ark 2006). Katranlar, psöriazis tedavisinde kullanılan ve etkinliğine inanılan ilaçlardır. Son zamanlarda oral retinoik asidin tedavi edici olduğu görülmüştür (Christophers ve Mrowietz 2004).

1.3. Periodontal Dokularda Epitel ve Bağ Dokusu

1.3.1. Epitel

Karmaşıklığına karşın insan vücudu yalnızca 4 temel dokudan meydana gelmiştir: Bunlar; epitel, bağ dokusu, kas dokusu ve sinir dokusudur. Hücrelerin ve hücreler arası matriksin oluşturduğu bu dokular yalıtılmış alt birimler olarak değil, birbiriyle ilişkili durumda ve değişken oranlarda vücudun çeşitli organ ve sistemlerini oluşturmaktadır (Seltzer ve ark 2005).

Epitel dokusunun başlıca fonksiyonları, yüzeyleri örtmek ve döşemek (örn. deri), emilim (örn. barsaklar), salgılama (örn. bezlerin epitelyal hücreleri) duyu algısı (örn. nöroepitef) ve kasılmadır (örn. miyoepitelyal hücreler). Bütün epitel hücreleri, altlarında bulunan bağ dokusu ile temas halindedir. Bunların bazal yüzeyindeki, tabaka benzeri ekstrasellüler yapı, bazal lamina olarak isimlendirilmektedir. Bazal lamina bir ince fibrillerin oluşturduğu narin bir ağdan meydana gelen 300-400 Å kalınlığında yoğun bir tabaka olarak bilinmektedir. Bazal laminadaki yoğun tabakanın tek ya da her iki yanında elektron geçirgen tabakalar bulunabilmektedir. Bazal laminanın ana bileşenleri tip IV kollajen ile laminin denen bir glikoprotein ve proteoglikandır (heparan sülfat). Bazal lamina yalnızca epitelyal dokularda değil, aynı zamanda bağ dokusu ile temas eden diğer hücre tiplerinde de bulunmaktadır. Dolayısıyla kas, yağ hücrelerinde bazal lamina yer almaktadır. Bu bazal laminalar, bağ dokusu ve diğer dokular arasında makromoleküllerin değiş tokuşunu sınırlayan ya da düzenleyen bir bariyer oluşturmaktadır. Bazal laminanın bileşenleri epitel, kas, yağ hücreleri tarafından salgılanmaktadır (Seltzer ve ark 2005).

Hücreler Arası Bağlantı

Birçok epitelde karşılaşılan bağlantı tipi zonula adherens'dir. Bu bağlantı, hücreyi çepeçevre sarar ve komşu hücreleri birbirlerine bağlamaktadır. Bu bağlantının önemli bir özelliği aktin içeren çok sayıda mikrofilamanın, bağlantı bölgesi membranlarının stoplazmik yüzeyinde bulunan yoğun plaklarin içine girmiş olmasıdır. Plaklar miyozin, tropomiyosin, ve vinkülin içermektedir. Mikrofilamanlar apikal stoplazmada bulunan çeşitli tip filamanlardan oluşan terminal ağdan uzanmaktadır. Sitoplazmik organellerin bulunmadığı bu bölgede terminal ağ hücrenin tepesine belirli bir direnç sağlamaktadır (Seltzer ve ark 2005).

Diğer bir hücreler arası bağlantı şekli *gap junction neksus*'dur. Epitel hücrelerinin çoğunda lateral membranlar boyunca hemen hemen her yerde bulunabilmektedir. Yapıyı oluşturan esas protein bir polipeptittir. *Gap junction* proteinleri, merkezlerinde yaklaşık 1.5 nm çapında hidrofilik bir delik içeren altıgenler yapmaktadırlar (Seltzer ve ark 2005).

Son bağlantı tipi desmozom ya da *maküla adherens*'tir. Desmozom hücrenin yüzeyinde disk şeklinde kompleks bir yapıdır. Komşu hücrenin yüzeyinde buna özdeş bir yapı ile bağlantı kurmaktadır. Bu bölgede hücre membranları oldukça düzdür. Buna ek olarak bazı desmozomlar, hücrelerarası alanda çizgi halinde yoğun materyale sahiptir. Herbir hücre membranının iç tarafıyla onun kısa bir mesafe ötesinde bulunan diğer hücrenin membranı arasında bulunan sirküler plak şeklindeki yapı tutunma plağı olarak isimlendirilmektedir. Desmozomlar epitelyal hücrelerin çoğunun lateral membranları boyunca yamalar halinde dağılmışlardır ve derinin çok katlı yassı epitelinde yalnızca bu tip bağlantı bulunmaktadır. Epitelyal hücreler ile bazal laminanın temas ettiği yüzeyde çoğunlukla hemidesmozomlar gözlenmektedir. Morfolojik olarak bu yapılar, epitel hücre üzerinde bir yarı desmozom şeklini almaktadırlar. Bunlar muhtemelen epitel hücrelerin hemen altındaki bazal laminaya tutunmasını sağlamaktadır (Stanley 1995).

İşlevsel açıdan bakıldığında hücreler arasındaki bağlantılar şöyle sınıflandırılmaktadır; tutucu bağlantılar (zonule adherensler, hemidesmosomlar ve desmosomlar) ve iletişim sağlayan bağlantılar (gap junctions) (Seltzer ve ark 2005).

1.3.2. Bağ Dokusu

Bağ dokuları vücuttaki şeklin sağlanmasından ve devamlılığından sorumludur. Diğer doku tiplerinden (epitel, kas ve sinir) farklı olarak bağ dokusunun ana bileşeni, hücrelerarası matriks olup bu madde protein lifleri, amorf bir temel madde ve doku sıvısından oluşmaktadır. Hücre dışı madde içinde gömülü olarak bağ dokusu hücreleri bulunmaktadır. Yapısal bileşeni bakımından bağ dokusu hücreler, lifler ve temel madde üç alt bileşene ayrılmaktadır. Vücut içinde çok çeşitli şekillerde bulunan bağ dokusunun tipleri, bu üç bileşenin kompozisyonu ve miktarındaki farklılıklarla belirlenmektedir. Bu farklılıklar dokular arasındaki yapısal, işlevsel ve patolojik ayrımdan sorumludur (Seltzer ve ark 2005).

Bağ dokusunun yapısal işlevleri bulunmaktadır. Vücudun organlarını ve onların hücrelerini destekleyen iç kurguyu çevreleyen kapsüller, bağ dokusundan oluşmaktadır. Bu doku aynı zamanda tendonlar, ligamentler ve organların arasındaki boşlukları dolduran dokuları da oluşturmaktadır. Fagositik hücreler vücuda giren yabancı partükül ve mikroorganizmaları yutmaktadır. Antikorlar adı verilen özgül proteinler bağ dokuları içindeki plazma hücreleri tarafından üretilmektedir. Antikorlar yabancı bakteri ve virüs proteinleri ya da bakteriler tarafından üretilen toksinler ile birleşirler ve bu zararlı ajanların biyolojik aktiviteleri ile savaşmaktadır. Ayrıca bağ dokusu matriksinin bileşenleri epitelden geçen mikroorganizmaların yayılmasını önleyen fiziksel bir engel oluşturmaktadır (Seltzer ve ark 2005).

Amorf hücrelerarası ekstrasellüler matriks (ECM), hücreleri bağ dokusunun liflerine bağlamada rol alan glikoproteinlerin ve proteoglikanların kompleks bir karışımı olup renksiz, saydam ve homojen bir maddedir. Bu madde bağ dokusunun hücre ve lifleri arasındaki boşlukları doldurur, visközdür ve kayganlaştırıcı işlev yanısıra dokulara yabancı partüküllerin girmesine karşı bir engel teşkil etmektedir. Uzun yıllar ECM sadece hücreler arası madde olarak bilinmekteydi. Daha sonraki yıllarda Hauschka ve Konigsberg, ECM içeriğinde kollajen ve glikozaminglikanların (GAG) olduğu ve ECM'nin morfogenezinde önemli rolü olduğunu tanımlamışlardır. ECM, morfogenez yanında reseptör etkileşimleri, hücre etkileşimleri, adezyon, migrasyon, hücre büyümesi gibi hayati işlemlerde önemli rol oynamaktadır. Kollajen, GAG, elastin, fibronektin, laminin, dengesinin sağlanmasında ECM önemli

görevleri vardır. MMP'ler bu dengenin sağlanması ve idamesinde önemli rolü olan enzimlerdir (Seltzer ve ark 2005).

Bağ dokusunda amorf maddeye ek olarak iyon ve difüze olabilen maddeler açısından içeriği kan plazmasına benzeyen ve doku sıvısı denilen çok az miktarda bir sıvı da mevcuttur. Doku sıvısı kanın hidrostatik basıncı sonucu kapiller duvarlardan geçen, düşük molekül ağırlıklı plazma proteinlerini de az miktarda içermektedir (Seltzer ve ark 2005).

Bag Dokusu Fibrilleri

Bağ dokusunun lifleri ince uzun protein polimerleri olup değişik tipteki bağ dokularında farklı oranlarda bulunmaktadır. Kollajen, retiküler ve elastik olmak üzere üç ana tip bağ dokusu lifi vardır (Seltzer ve ark 2005).

Kollajen Fibriller

Kollajen, insan vücudunda en bol bulunan proteindir ve insan ağırlığın % 30'unu teşkil etmektedir. Omurgalıların kollajeni yapısal proteinlerin oluşturduğu bir grup olup, kimyasal bileşimlerinin farklılıkları, morfolojik özellikleri, dağılımları, işlevleri ve patolojileri ile farklılaşan birkaç hücre tipi tarafından üretilmektedir. Birçok kollajen tipi tanımlanmış olmasına karşın en yaygın, en önemli ve üzerinde en çok çalışılan I, II, III, IV ve V tipleridir (Seltzer ve ark 2005).

Tip-1 kollajen, en bol ve en yaygın olan kollajendir. Dokularda klasik olarak kollajen lif adı verilen yapılar halinde bulunmakta ve kemik, dentin, tendon organ kapsülleri, dermis gibi dokular oluşturmaktadır. Tip-II kollajen, hyalin ve elastik kıkırdak içinde esas olarak bulunmaktadır. Sadece çok ince fibriller oluşturmaktadır. Tip-III kollajen, genellikle dokularda kollajen Tip-I ile birlikte bulunmaktadır ve retiküler liflerin ana bileşenini oluşturmaktadır. Tip-IV kollajen, bazal laminada bulunmaktadır. Tip-V kollajen fötal membranlarda, kan damarlarında ve az miktarlarda da diğer dokularda bulunmaktadır (Seltzer ve ark 2005).

Kollajen biyolojisine dönük araştırmalar, daha önceleri fibroblast, kondroblast, osteoblast ve odontoblastlarla sınırlı olan bir aktivite olduğu düşünülen kollajen sentezinin gerçekte çok yaygın olduğu ve birçok hücre tipinin kollajeni

ürettiğini göstermektedir. Kollajeni meydana getiren esas aminoasitler glisin (% 33.5), prolin (% 12) ve hidroksiprolindir (% 10). Kollajende bu proteine özgü olan Hidroksiprolin ve hidroksilizin isimli iki amino asit bulunmaktadır (Seltzer ve ark 2005). Kollajen fibrillerini meydana getirmek üzere polimerize olan protein birimi, uzunluğu 280 nm, genişliği 1.5 nm olan ve tropokollajen ismini alan uzamış moleküldür. Tropokollajen üçlü bir sarmal halinde örülmüş üç polipeptid zinciri altbiriminden oluşmaktadır. Bu polipeptid zincirlerinin kimyasal yapısındaki farklılıklar kollajenin değişik tiplerinin ortaya çıkmasından sorumludur (Seltzer ve ark 2005).

Tip-I, II, III kollajenlerde tropokollajen molekülleri mikrofibril alt birimleri halinde kümelenerek fibrilleri meydana getirmek üzere paketlenmektedir. Bu ünitelerin paketlenme ve birleşmelerinde hidrojen bağları ve hidrofobik ilişkiler önemlidir. Bir sonraki adımda bu yapı lizil oksidaz enzimi aktivitesi ile katalize edilen bir işlem olan kovalent çapraz bağlanmanın oluşması ile güçlendirilmektedir. Kollajen fibriller ince uzun yapılar olup çapları 20-90 nm arasında değişiklik gösterir. Tipik olarak 64 nm'lik aralıklarla enine çizgilenmeler göstermektedir. Kollajen fibrillerin enine çizgilenmeleri alt birimi oluşturan tropokollajen moleküllerinin birbiri üzerine örtüşerek düzenlenmesi ile oluşmaktadır. Koyu bantlar elektronmikroskop araştırmalarında kullanılan kurşun bazlı boyayı daha iyi tutmakta, çünkü bunların daha fazla sayıda bulunan serbest kimyasal grupları açık bantlara göre kurşun çözeltisi ile daha şiddetli reaksiyona girmektedir. Tip-I kollajende lifler demetler oluşturacak şekilde biraraya gelmektedir. Tip-II kollajen (kıkırdakta bulunur) fibriller şeklinde ortaya çıkmakta ancak lif meydana getirmemektedir. Tip-IV kollajen bazal laminada bulunur, fibrilleri ya da lifleri meydana getirir ve muhtemelen polimerize olmayan ya da ender olarak polimerize olan prokollajen molekülleri halinde görülmektedir (Seltzer ve ark 2005).

Polipeptid alfa zincirleri kaba endoplazma retikutumu membranlarına bağlı poliribozomlar üzerinde biraraya getirilmektedir ve sisternalar içine preprokollajen molekülleri haline gelmektedir. Hidroksilasyon, peptid zinciri belirli asgari uzunluğa ulaştıktan sonra ve hala ribozomlara bağlı iken başlamaktadır. Burada rol alan 2 enzim peptidil prolin hidroksilaz ve peptidil lizin hidroksilazdır. Hidroksilizinin glikozilasyonu onun hidroksilasyonundan sonra meydana gelmektedir.

Hidroksiprolin kalıntıları polipeptid zincirleri arasında hidrojen bağları meydana getirerek üçlü tropokollajen sarmalının dayanıklılığına yardımcı olmaktadır. Prokollajen bu haliyle hücreden hücre dışına aktarılmaktadır. Hidroksiprolin kalıntıları polipeptid zincirleri arasında hidrojen bağları meydana getirerek üçlü tropokollajen sarmalının dayanıklılığına yardımcı olmaktadır. Proteoglikanlar ve yapısal glikoproteinler fibrillerin oluşması için tropokollajen kümeleşmesinde ve fibrillerden liflerin meydana getirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Fibriler yapı tropokollajen molekülleri arasındaki kovalent çapraz bağların oluşması ile güçlendirilmektedir. Orjinal prokollajen polipeptidin özgün bir biçimdenden sonraki biyokimyasal değişikliklerin bir sonucu olarak kollajen sentezi gerçekleşir. Bütün bu değişiklikler normal erişkin kollajeninin fonksiyon ve yapısında çok büyük bir öneme sahiptir. Bu değişiklikler bir seri farklı enzim ve faktör tarafından yürütülür. Kollajen yıkımı sentezinden daha basittir ve bu kollajenazlar adı verilen özet enzimler tarafından başlatılır. Bu enzimlerin kollajen molekülünü parçaladıkları bilinmektedir. Bu parçalama spesifik olmayan proteazlar tarafından daha fazla parçalara ayrılmaktadır. Bu proteazlar matriks metalloproteinazlarin alt üyeleridir (Seltzer ve ark 2005).

1.4. Matriks Metalloproteinaz (MMP)

İnsan dokularının yaşam sürecinin devamı için hücreler arası matriks makromoleküllerinin, kollajenlerin, elastinin, glikozaminglikanların ve glikoproteinlerin bütünlüğünün bozulmaması gerektiği bilinmektedir. Hücreler arası matriks morfonogenez, anjiyogenez ve doku iyileşmesinde hayati önem taşımaktadır. Patolojik durumlar, tümor, fibrotik hastalıklar, enflamatuvar hastalıkların hücreler arası matriks yenilenme ve yıkım arasındaki dengeyi bozduğu bilinmektedir. Bu mekanizma bazı moleküller tarafından kontrol edilmektedir. Matriks Metalloproteinazlar hücreler arası matriks yenilenme ve yıkım arasındaki dengeyi belirleyen enzimlerdir (Seltzer ve ark 2005). ECM makromolekülleri gelişme ve morfogenez için gerekli hücresel çevrenin oluşturulmasında önem taşımakladır. Matriks metalloproteinazlar ECM yıkımına katılan proteazlardır (Yong ve ark 2001, Visse ve Nagase 2003). Bu aile ECM'nin düzenlenmesinde birçok fizyolojik ve patolojik süreçte görev alan proteolitik enzimlerden oluşmaktadır (Yong ve ark 2001, Bode ve ark 1999).

Matriks metalloproteinazların doku inhibitörü (TIMP)'lar, MMP'lerin doku kökenli spesifik inhibitörleridir (Gomez ve ark 1997, Brew ve ark 2000). Saptanan ilk MMP aktivitesi metamorfoz sürecindeki bir tadpole kuyruğunda yerleşmiş bir kollajenazdır. Günümüzde vertebralarda 24 adet farklı MMP tanımlanmıştır. Bunların 23'ü insanlarda mevcuttur. (Visse ve Nagase 2003).

1.4.1. MMP Alt Tipleri

Kollajenazlar: MMP-1, MMP-8, MMP-13, ve MMP-18 bu grup içinde yer almaktadır. Bu enzimlerin temel özellikleri intertisyel tip I, II, III kollajeni özel bir bölgeden parçalayabilmeleridir (Alien ve ark 1995).

Jelatinazlar: Bu grupta jelatinaz A (MMP- 2) ve jelatinaz B (MMP-9) yer almaktadır. Denatüre kollajen ve jelatini sindirme özelliği taşımaktadır. Bu enzimlerin katalitik bölgelerinde yerleşmiş olan ve jelatin, kollajen ve laminine bağlanan tip II fibronektin bölgesine ait üçlü tekrar alanları vardır. MMP-9'un tersine MMP-2, tip I, II, III kollajeni yıkıma uğratmaktadır (Alien ve ark 1995).

Stromelisinler: Stromelisin 1 (MMP-3) ve stromelisin 2 (MMP-10)'nin kullandığı substrat özellikleri benzer olmakla beraber genelde MMP-3'ün proteolitik etkinliği MMP-10'a göre daha fazladır. ECM yapılarının yıkımı yanı sıra MMP-3, aynı zamanda, bazı pro MMP leri aktive etmekte ve özellikle de MMP-1'in aktif hale gelmesine neden olmaktadır. MMP-11 stromelisin 3 olarak da isimlendirilmektedir ancak, genellikle diğer MMP'ler başlığı altında yer almaktadır, çünkü sıralama ve substrat özellikleri açısından MMP-3'den oldukça farklıdır (Suzuki ve ark 1990).

Matrilisinler: Matrilizinler hemopeksin yapısı taşımamaları ile karakterizedir. Bu grupta matrilisin 1 (MMP-7) ve matrilisin 2 (MMP-26) bulunmaktadır. eksracellüler matriks yanı sıra MMP-7 aynı zamanda pro-α-defensin, Fas-ligand, TNF-α, ve B-kadherin gibi molekülleri de parçalama yeteneği taşımaktadır. Matrilisin 2 (MMP-26) de bazı eksracellüler matriks komponentlerini de yıkıma uğratmaktadır (Ejeil ve ark 2003, Lee ve ark 2006).

Membran tipi MMP'ler: Altı adet membran tipi MMP bulunmaktadır: Bunlardan dördü tip I transmembran MMP yapısında olup (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-24), diğer ikisi ise glikozilfosfotidilinozitol yapılı proteinlerdir (MMP-17, MMP-25). Bu grubun özelliği pro-MMP-2'yi aktive edebilme yeteneği taşımalarıdır. Bu enzimler ayrıca, bazı eksracellüler matriks molekülleri ile tip I, II, III kollajen üzerinde litik etki taşımaktadırlar (Bar-Or ve ark 2003).

Diğer MMP'ler: Günümüze kadar yedi MMP henüz kategorize edilememiştir. Metalloelastaz (MMP-12) temel olarak makrofajlar tarafından eksprese edilmektedir ve makrofaj migrasyonu için son derece önemlidir. Elastinin yanı sıra farklı proteinleri de yıkıma ugratmaktadır. MMP-19 karaciğerde tanımlanmıştır ve romatoid artrit tanısı almış hastalarda T hücre kaynaklı bir otoantijen olarak tanımlanmıştır. Bu grupta ayrıca MMP-20, MMP-22, MMP-23 ve MMP-28 yer almaktadır (Shipley ve ark 1996).

Tablo 2.2: Matriks Metalloproteinazlar Ailesi (MMP) (Visse ve Nagase 2003).

ENZİM	MMP	Matriks substratı
Kollajenazlar:		
Intertisyel kollajenaz; Kollajenaz 1	MMP-1	Kollajen tipleri III>I>II,VII,X Jelatin
Nötrofil Kollajenaz; Kollajenaz 2	MMP-8	Kollajen tipleri I>II>III>VII,X Jelatin Entaktin
Kollajenaz 3	MMP- 13	Kollajen tipleri II>III>I>VII,X Jelatin
Kollajenaz 4	MMP-18	Kollajen tipleri I,II,III, Jelatin
Jelatinazlar:		
Jelatinaz A	MMP-2	Denatüre kollajenler (jelatin) Elastin, Fibronektin
JelatİnazB	MMP-9	Denatüre kollajenler (jelatin), Elastin Fibronektin
Stronıelisinler:		
Stromelisin 1	MMP-3	Agrekan Laminin Fibronektin
Stromelisin 2	MM P- 10	
Stromelisin 3	MMP- 11	Agrekan Laminin, Fibronektin
Matrilizinler:		
Malrilisim 1	MMP-7	Agrekan, Laminin, Fibronektin
Matrilisin 2	MMP-26	Kollajen tip IV, Jelatin, Fibronektin
Mcmbrane-tipi (MT) MMPler:		
Transmembran		
MT1-MMP	MMP-14	Kollajen tipleri I,II,III, Jelatin
MT2-MMP	MMP-15	Proteoglikan
MT3-MMP	MMP-16	Kollajen tip III, Fibronektin
MT5-MMP	MMP-24	Fibronektin Proteoglikanlar Jelatin
GPI ankor		
MT4-MMP	MMP- 17	Jelatin Fibrin Fibrinojen
MT6-MMP	MMP-25	Jelatin Kollajen tip IV Fibrin
Diğerleri:		
Makrolaj elastaz	MMP- 12	Elastin Fibronektin Fibrin/fibrinojen
	MMP-19	Jelatin Fibronektin Tenaskin Kollajen tip IV Laminin Entaktin Fibrin/fibrinojen Agrekan COMP
Enamelisin	MMP-20	
XMMP(Xenopus)	MMP-21	
CA-MMP	MMP-23	Jelatin
CMMP (Gallus)	MMP-27	
Epilisin	MMP-28	

Matriks metalloproteinazlar fizyolojik ve patolojik koşullarda farklı fonksiyonlara sahiptirler. Fizyolojik olarak yara iyileşmesi, ovulasyon, blastosit implantasyonu, kemik büyümesi ve anjiogenezde rol oynamaktadırlar. Patolojik durumlarda MMP'ler tümör invazyonu, metastaz, romatoid artirit periodontal hastalıklar ve ateroskleroz gibi hastalık süreçlerinde etkilidirler. Matriks metalloproteinazların aktivitesi için en önemli basamak enzimlerin iyi regüle edilmesidir. İnhibitörler lehine dengedeki bozulma fibrotik aktivite gelişimine yol açabilirken enzimatik aktivitedeki artış doku yıkımı, ya da hücre invazyonuna neden olmaktadır (Yong ve ark 2001, Bode ve ark 1999).

Matriks metalloproteinaz ekstrasellüler matriksde tüm proteinleri katalizleyebileceği için aktivitesinin kontrol altında tutulması önerilir. MMP aklivitesi üç yolla regüle edilebilmektedir:

1- Gen transkripsiyonu: Birçok MMP düzenli olarak eksprese edilmektedir. Fakat, gen transkripsiyonu, stimulus ile indüklenen forbol esterleri, büyüme faktörleri, enflamatuvar sitokinler (özellikle TNF-α, IL -1β, TGF), onkojen ürünleri, eikozanoidler ve hücre-ECM ya da hücre-hücre etkileşimleri ile indüklenebilmektedir. Bir çok durumda bu stimuluslar ve c-jun protoonkojen ailelerinin üyelerinin ekspresyonlarını artırırlar. Bunların ürünleri, aktivator protein l (AP-1) transkripsiyon faktörünün homo ve heterodimerik formlarını oluşturmaktadır. AP-1 faktörleri, gen promotorlarında özgün DNA sekanslarına bağlanarak transkripsiyonu etkileyebilmektedir. MMP-9, stromelisin-1 (MMP-3) ve kollajenazların promotor bölgeleri AP-1 içerirlerken jelatinaz- A (MMP-2) AP-1 içermemektedir. Bu da MMP-2'nin sürekli olarak eksprese olduğunu düşündürmektedir (Ingman ve ark 1996, Yong ve ark 2001).

2- Koenzim aktivasyonu: MMP'ler öncelikli olarak inaktif zimojenler olarak eksprese edilmektedirler. Katalitik bölgelerinde çinko atomu bulunur ve bu çinko atomu sıkı olarak sistein birimine bağlanmaktadır. Aktive edici faktörler sistein-çinko ilişkisini bozabilirler ve katalitik bölgeyi ortaya çıkarabilmektedirler. Sonuç enzimin kısmen aktif olduğu ara formu olup, bu form propeptid bölgesini otokataliz ile kesebilir ve enzimi tamamen aktif hale getirebilmektedir. Pro-MMP'lerin fizyolojik olarak önemli bir aktivatörü plazminojenden doku ya da ürokinaz-plazminojen aktivatörünün aktivitesi ile elde edilen plazmindir. Matriks

metalloproteinazların aktivasyonu bir serin proteaz olan furin ile katalize edilen propeptidin çıkarılmasını gerektirmektedir. Matriks metalloproteinazların aktivasyonunu sağlayan yapılar hücrelerin yüzeylerinde lokalizedir. Bunun yararı, hücre-hücre ve hücre-ECM ilişkilerinde MMP aktivitesinin koenzim aktivasyonu ile sıkı kontrolünün sağlanmasıdır (Yong ve ark 2001).

3- Matriks metalloproteinaz doku inhibitörlerinin (TIMP) aktivitesi: Fizyolojik şartlar altında MMP aktivitesi sıkı kontrol altındadır. Fazla MMP oluşumu ve aktivasyonunun birçok enflamatuvar ve malign hastalık için anahtar özelliği olduğu belirtilmiştir. Aktivasyonu takiben MMP'ler, TIMP'lar ile sıkı kovalan olmayan bağların oluşumu ile regüle edilebilmektedirlerler. TIMP ve MMP'ler arası ilişki oldukça komplekstir. TIMP'lar inaktif proenzim ile kompleks oluşturmaktadırlar (Pro-MMP-9/TIMP-l ya da pro-MMP-2/TIMP-2 gibi). Oluşan kompleksler MMP'leri aktive eden fizyolojik faktörleri kontrol etmektedir. Düşük TIMP-2 konsantrasyonu pro-MMP-2 aktivasyonunu düzenlerken, yüksek konsantrasyonlar tüm uygun MT-MMP bağlanma bölgelerini nötralize edebilmektedir (Yong ve ark 2001).

Matriks metalloproteinazların ekstrasellüler matriks yıkımı periodontal hastalıklar, romatoid artrit, kanser ve cilt hastalıklarından dermatozlarda gözlenmektedir. Yapılan incelemeler sistemik dermatozlar ile deskuamatif gingival lezyonlar arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermekte ve bu olguların yaklaşık %75'inin sistemik dermatozların oral belirtileri olduğunu göstermektedir (Genco ve ark 1992).

1.5. Liken Planusun Histopatolojisi

Liken planusun klinik formlarının tümünün histopatolojisi hemen hemen aynı bulguları vermektedir. Liken planusdaki histopatolojik bulgular; epitelde hiperortokeratozis veya hiperparakeratozis, akantozis, granüler hücre tabakasının kalınlaşması, bazal hücrelerde ve rete-peglerde testere dişi konfigürasyonu, lamina propriada bant şeklinde, yoğun enflamatuvar hücre infiltrasyonu şeklinde izlenmektedir (Bhaskar 1986, Krogh ve ark 1987, Scully ve El-Com 1985). Hiperparakeratozis, LP'de KLP'dan daha yaygındır. Fakat LP'de rete-peglerin testere dişi şeklinde olması daha az rastlanan bir bulgudur. Liken planusun her iki

tutulumundaki immünolojik bulguların da paralel olduğu gözlenmektedir. Başlangıçta, LP'ye sekonder epitelyal değişikliklerin geliştiği, primer olarak mezenşimal bir hastalık olduğu öne sürülmesine rağmen, bugün LP'de erken dönemdeki değişikliklerin bazal epitelde olduğu ve lamina propriada değişim olmadan da bunların oluşabileceği belirlenmiştirr. Liken planusda epitelin bazal hücrelerinde yassılaşma, çekirdek hasarı, hücrelerde ayrılma, yani desmozom ve hemidesmozom kayıpları vardır. Epitel hücrelerinde "fibronektin" adlı protein birikir. Diğer dermatozlarda olduğu gibi LP'de de, sitoid, globuler, hyalin, Civatte veya Sabouraud cisimleri olarak da adlandırılan komloid cisimleri, epitelin malpighian tabakası ve lamina propriada görülmektedir. Bu komloid cisimlerin ortaya çıkması; fibriler transformasyon, dejenerasyon ve bazal keratinositlerin prematüre hücre ölümüne yol açmaktadır. Eğer nekrotik materyal lamina propria'nın içine doğru itilirse, "apoptozis" olayı oluşmaktadır. Materyal fagositler tarafından alınabilmekte veya immün komponentleri içeren serum proteinlerinin birikmesi için bir matriks sağlayabilmektedir. Komloid cisimlerin formasyonuna, üstteki lamina propriadan kaynaklanan hücreler de katkıda bulunabilmektedirler. Elektron mikroskobu ile komloid cisimlerin ipliksi bir yapısı olduğu saptanmıştır (Scully ve El-Com 1985). Liken planusda langerhans hücrelerinin sayısı önemli ölçüde artmaktadır. Langerhans hücrelerinin, lezyonun çok erken dönemlerinde, hatta bant şeklindeki lenfosit infiltrasyonunun gözlenmesinden de önce görülmesi teşhiste yardımcıdır. Bunlar, elektron mikroskopisi, histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerle saptanmaktadır (Kaplan ve Barnes 1985, Rich ve Rrade 1989, Scully ve El-Com 1985).

Liken planus, etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen ancak immünpatogenezle geliştiği kabul edilen bir dermatozdur. Liken planusdaki temel olay mononükleer immün enflamatuvar hücrelerin çok katlı yassı epitelin bazal tabakasına ve bazal membrana saldırısıdır. Bu olgu epitel altında bant tarzında yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve bazal tabaka hücrelerinin kaybıyla karakterize histolojik görünümden sorumludur (Walsh ve ark 1990).

Liken planus, immünhistokimyasal olarak, gecikmiş tip hipersensitivite ve kronik *Graft versus Host (GVH)* hastalığında tanımlanmış duruma benzemektedir. Bunun yanısıra GVH hastalığındaki oral lezyonlar sıklıkla OLP lezyonlarına

benzerlik göstermektedir. Her iki lezyonda da dominant hücre olan T lenfositin patogenezde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. LP ile ilgili araştırmalar hücresel infiltrasyondaki dominant hücrelerin CD4+T ve CD8+T hücreler olduğunu, dolayısıyla LP gelişimindeki temel mekanizmanın hücre aracılı immün cevap olduğunu ortaya koymuştur. Bu lezyonlarda T hücre subtipleri olan yardımcı CD4+T ve baskılayıcı CD8+T hücre oranları göreceli olarak değişebilmektedir. Hastalığın erken fazında CD4+T, ileri fazında CD8+T hücreler ağırlıktadır (Walsh ve ark 1990).

Liken planus immünpatogenezinde indüksiyon fazı ve efektör faz olarak iki evreden bahsedilmektedir (Farthing ve ark 1992).

İndüksiyon fazı: Endojen antijenlerin ve allerjen, ilaç, virüs gibi ekzojen ajanların keratinositlerle etkileşimi anahtar olaydır ve LP immünpatogenezi ile ilgili hipotezde indüksiyon fazını oluşturmaktadır. Keratinosit yüzey antijenlerinin değişiminde, bazal epitelyal hücrelerin yakınındaki mukozal sinirler rol oynamaktadır. Bu aşamada hücresel immün cevap, muhtemelen keratinositlere karşı sitotoksik hücreleri indükleyen langerhans hücreler tarafından başlatılmaktadır. Bu da Greft Versus Host hastalığında ve gecikmiş tip hipersensitivitede görülen duruma benzerlik göstermektedir. CD8+T lenfositler ve muhtemelen langerhans hücreleri tarafından gamma interferonun lokal üretimi MHC Class I'i düzenlemekte ve aynı zamanda, keratinositler tarafından MHC Class II ekspresyonunu indüklemektedir (Farthing ve ark 1992). Deri ve mukozadaki hastalıklarla ilgili birçok çalışmada epitel hücresinin Class II HLA-DR eksprese ettiği saptanmıştır (Farthing ve ark 1992, Brown ve ark 1993). Değişen keratinosit antijenleri langerhans hücreleri için immünolojik stimulus sağlamaktadır. Langerhans hücresi antijeni hedef hücreye lokal olarak veya, afferent lenfatikler yoluyla lenf noduna geçişlerini takiben sunmaktadır (Farthing ve ark 1992). Yapılan çalışmalarda langerhans hücrelerinin dağılımı keratinositin HLA-DR ekspresyonu ile ilgili görülmüş ve langerhans hücresinin bu alanlarda skuamöz epitele giriş yaptığı öne sürülmüştür. Bu girişin CD4+T/HLA-DR etkileşimi ile gerçekleşmesi mümkünse de diğer birçok molekülün langerhans hücresinin oral mukozaya girişinin kontrol edilmesinde önemli olmaları olasıdır (Farthing ve ark 1992). LP'deki keratinositler sitoplazmik membranlarında Class II molekül eksprese edebilme özellikleriyle, antijen sunan immün hücrelerle

aynı yüzey özelliğini paylaşmış olmaktadır (Takeuchi ve ark 1988). Mukozal sinirlerin vasküler yapılar ve skuamöz epitel hücrelerinin yanısıra mast hücreleriyle de yakın komşulukta olduğuna dair bilgilerimiz çoğalmaktadır. Bu sinirlerin kronik stimülasyonu, substans P gibi nöropeptidlerin salgılanmasına, sonuçta da mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olmaktadır (Walsh ve ark 1990). Mast hücresinden degranülasyon sonucunda TNF (tümör nekroz faktör) salgılanır. Bu da endotel lökosit adezyon molekülü (ELAM-1), intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler adezyon molekülü (VCAM-1) gibi endotel hücresi adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur ve bu şekilde lenfosit migrasyonu için vasküler yapı hazırlanır. Bu aşama LP için karakteristik olan lenfositik infiltrasyonunun başlamasında önemli bir basamaktır (Osborn 1996).

Efektör fazı: Hücresel immün sistemin elemanları periferal kandan postkapiller venüller yoluyla bölgeye göç ederek efektör fazı başlatırlar (Nickoloff 1988, Walsh ve ark 1990). LP'de lezyona ait lenfositik popülasyonun büyük çoğunluğu T cell receptor (CD45RO, CD29, TCR) ve lenfosit fonksiyon antijen-1 (LFA-1) ile lökosit adezyon molekülü (LAM-1) gibi molekülleri eksprese eder. Bunlar, antijen için spesifik "hafıza" hücrelere ait belirteçlerdir (Nickoloff 1988, Walsh ve ark 1990).

T lenfositlerin olasılıkla lenf nodu gibi bazı distal bölgelerde aktive olması, daha sonra oral mukozaya göçü ve değişime uğramış mikrovasküler endotelden bağ dokuya migrasyonu sözkonusudur. Patogenezinde aktive T lenfositlerin tutunma ve migrasyon aşamaları için adezyon moleküllerinin hazırlanması önemli bir yer tutmaktadır. Gerçekten de perivasküler alanda artan T lenfosit hareketi epitel hücresi tarafından kemotaktik sitokin ürünleri ve adeziv etkileşim aracılığıyla yönlendirilmektedir. Adezyon LFA-1 / ICAM-1; CD3/T hücre reseptör / antijen; CD8 / MHC Class l ve CD4 / MHC Class II arasında gerçekleşmektedir (Nickoloff 1988, Walsh ve ark 1990). Endotelin artan adeziv özellikleri lenfosit ürünleri tarafından devam ettirilir. Lenfosit kökenli *histamin relasing factor* mast hücre degranülasyonunun promosyonunu ve yanısıra ICAM-1 endotel adezyon molekülünün ekspresyonunun devam etmesine neden olmaktadır. Benzer şekilde, lenfosit kökenli IFN-T (gamma inlerferon) endotel hücrelerinden ICAM-1'in ekspresyonunu stimüle eder. Aynı zamanda epitel hücreleri üzerinde önemli etkilere

sahiptir. Keratinositlerde ICAM-1 ve MHC Class H HLA-DR ekspresyonunu indükler ve intraepidermal langerhans hücrelerinde MHC Class II ve CD4 antijen ekspresyonunu düzenler (Nickoloff 1988, Walsh ve ark 1990). Bu olayların fonksiyonel anlamı T lenfositlerin ekstravasküler alandan, skuamöz epitele göç etmesidir. Bu LFA-1+T hücreler ile keratinosit ve langerhas hücrelerinden eksprese olan ICAM-1 ile devam etmektedir. Bu durum artmış non-spesifik ve MHC Class II sitotoksitesi ile birliktedir. Langerhans hücrelerinin antijen sunumundaki kapasitesi artabilir. Böylece, bu fenomen lezyonun gelişimini ve genişlemesine neden olmaktadır (Walsh ve ark 1990). OLP'de sitotoksik lenfositler ve keratinositler arasındaki efektör-hedef hücre etkileşimiyle oluşan lezyondaki bazal keratinosit hasarı sekonder etkilerle oluşan bazal keratinosit hasarından daha önemlidir. Oral mukozal keratinositlere karşı lenfosit aracılı MHC Class I ve Class II reaksiyonları muhtemelen bu hücrelerden IL-1 gibi önceden sentezlenmiş mediatörlerin salınmasına neden olmaktadır. Bu olaylar sonucu bağ dokusundan epitelin ayrılması ve yıkımla karakterize tablo gözlenmektedir (Walsh ve ark 1990).

Liken planus etyolojisinde herpes virusler, bazı streptokok suşları gibi değişik mikroorganizmalar da sorumlu tutulmuştur (Marini ve ark 2007). Hastalık aktivitesine paralel olarak oligoklonal T-hücre ekspansiyonlarının görülmesi de lenfositlerin bir antijen tarafından uyarıldığı görüşünü desteklemektedir. LP özellikle T-hücre popülasyonunda olmak üzere lenfosit proliferasyonuna yol açan 65 kD ısı şoku proteinlerinin patogenezde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bakteri, virus ve insan HSP'leri arasında büyük benzerlik vardır ve bu moleküler benzerlik sonucu self-reaktif T-hücrelerinin aktive olduğu düşünülmektedir. Apoptotik hücre ölümümün yabancı antijenler ve kendine ait antijenlerle karşılaşmış lenfositlerin ortadan kaldırılmasının düzenlenmesinde ve immün sistemde homeostazın devamının sağlanmasında önemli bir mekanizma olduğu bilinmektedir. Liken planus patogenezinde önemli rol aldığı düşünülen artmış nötrofil aktivitesinin de, genetik faktörlerle birlikte uyarılmış mononükleer hücrelerden artmış sitokin salınımında sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sitokinlerin aşırı salınımı ve organizma için zararlı düzeylere ulaşmasını önlemek için T-hücrelerinin proliferasyonunun kontrol altında tutulması gerekmektedir. T-hücrelerinde aktivasyonla indüklenen hücre ölümünün Fas-FasL etkileşimi sonucu geliştiği bilinmekte, kontrolsüz immün yanıtı önlemede kullanılan bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (Wyllie 1997).

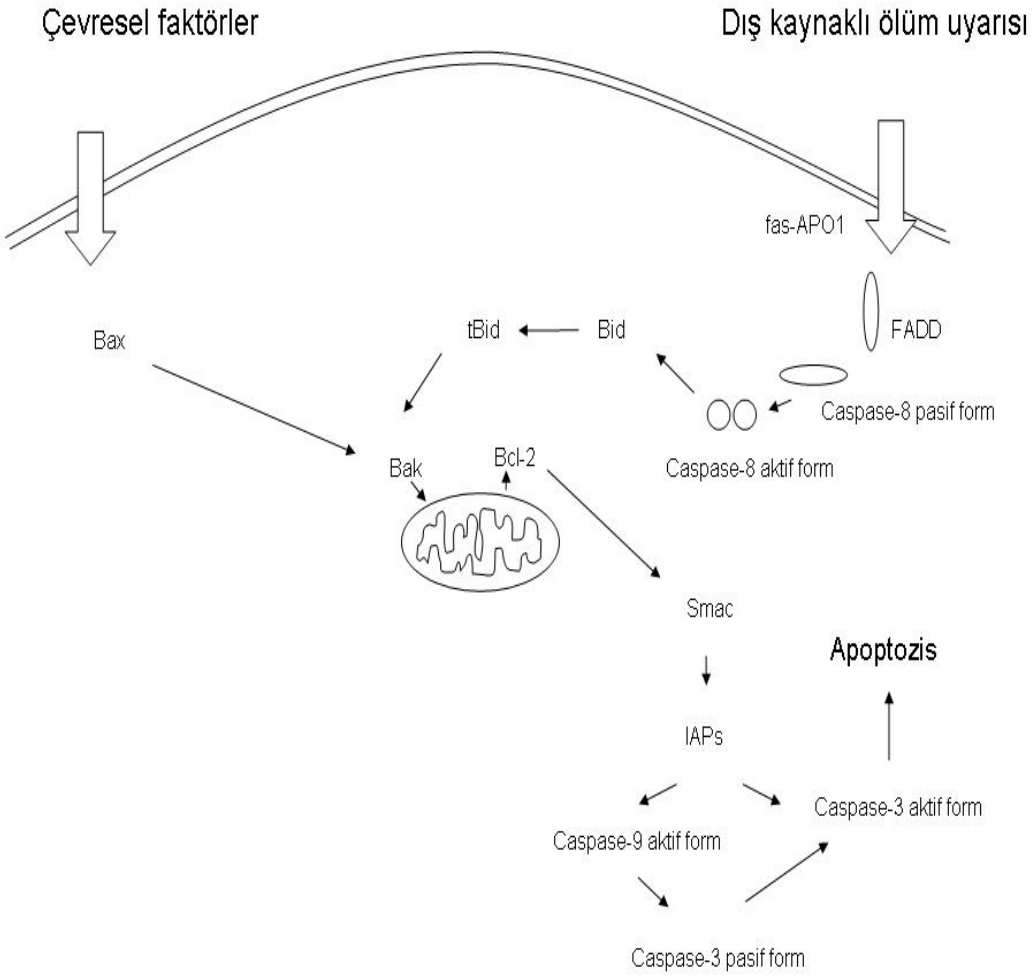
Apoptozis, çok sayıda düzenleyici mekanizmanın işe karıştığı kompleks bir süreçtir. İmmün sistemde apopitozu düzenleyen mekanizmalar günümüzde hızla açıklığa kavuşmakta, lenfositlerde apoptozisi indükleyen veya inhibe eden birçok sinyal tanımlanmaktadır. Fas(CD95), apoptozisi indüklenmesinde anahtar rol oynayan, TNF reseptör ailesinden bir hücre yüzey reseptörüdür (Nagata ve Golstein 1995). Fas ilişkili apopitoz, bir reseptör-ligand ilişkisi yoluyla oluşan hücre ölümüdür. Fas ve Fas ligand (FasL) moleküllerinin etkileşimi sonucu, yüzeyinde Fas bulunan hücrede, proteazların da aktivasyonu ile apoptozis meydana gelmektedir. Fas-FasL etkileşimi, organizmada antijenik uyarım sonrası görülen aşırı immün aktivasyonun sonlandırılması ve "self reaktif" lenfositlerin apoptozisinda büyük önem taşır ve timustaki delesyondan çok, periferik klonal delesyonda önemli olduğu gösterilmiştir (Van Parijs ve Abbas 1996). Sitokinlerin organizma için zararlı olabilecek düzeylere ulaşmasını önlemek için aktif T hücrelerinin çoğalmasının kontrol altında tutulması gerekmektedir. Bu da aktif T hücrelerinde apopitozun indüklenmesi yoluyla olmaktadır. Çeşitli çalışmalarda T hücrelerinde aktivasyonla indüklenen hücre ölümünün (AICD) Fas-FasL etkileşimi sonucu geliştiği gösterilmiştir (Ju ve ark 1995). Sitotoksik T hücrelerinin, hedef hücreleri öldürmesi de Fas-FasL etkileşimi ve o hücrede apoptozisin indüklenmesi yoluyla olmaktadır (Kagi ve ark 1994).

1.6 Apoptozis

Bir organizmada homeostazın sağlanması, hücre sayısının kontrolü, hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki dengenin devamı ile sağlanmaktadır. Hücre proliferasyonunun kontrolü hakkında oldukça ayrıntılı bilgiye sahip olmamıza rağmen, hücre ölümü ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Fizyolojik hücre ölümü uzun yıllardır bilinen bir kavram olmasına rağmen, apoptozis terimi ilk kez, 1972'de Kerr ve ark'nın ölen hücrede gelişen karakteristik yapısal değişiklikleri belirlemeleri ve bu süreci apoptozis olarak tanımlamaları ile kullanılmaya başlanmıştır (Kerr ve ark 1972).

Hücre ölümü, nekroz ve apoptozis olmak üzere başlıca iki şekilde meydana gelmektedir. Apoptozis, zarar görmüş, istenmeyen hücrelerin yok edilmesini kontrol eden programlanmış hücre ölümüdür. Apoptoziste, ölen hücrede belirli morfolojik değişiklikler gelişmektedir ve bu nekrozdan tamamen farklıdır. Nekrozda hücre

membranı ve sitoplazmik organeller geri dönülmez şekilde hasarlanmıştır. Bu hücre ölümünü çok defa enflamatuvar bir cevap izlemektedir. Apoptotik hücrede, nekrozun aksine en çarpıcı değişiklik nükleusta meydana gelmektedir. Hücre küçülür, yüzeyinde sitoplazmik çıkıntılar meydana gelmektedir. Sitoplazmada yoğunlaşma, hücre densitesinde artmasına, kromatinde yoğunlaşma görülmektedir. Daha sonra tüm nükleus kondanse olmakta ve DNA'nın yaklaşık 180 bp multimerleri büyuklüğünde fragmantasyonu meydana gelmektedir. Hücre her biri membranla kaplı birçok apoptotik partiküle ayrılmaktadır. Komşu hücreler ya da fagositler tarafından bu apoptotik partiküller fagosite edilerek dokudan hızla uzaklaştırıldığı için enflamatuvar cevap görülmemektedir. Bu nedenle apoptozis sakin bir ölüm şeklini ifade etmektedir. Enflamasyonun olmaması önemli bir özelliktir ve komşu hücrelere zarar verilmeden hücre ölümü gerçekleşmektedir (Cohen 1993).



Şekil 1.1. apoptozisin hücre içinde ileti sistemi ile gerçekleşme yolu (www.scq.ubc.ca).

Apoptozis çok çeşitli internal ve eksternal uyarı ile tetiklenebilmektedir. Ölüm sinyalinin hücreye verilmesi ile sistem proteazlar aktive olmakta, bunların aktivasyonu ile kromatin kondensasyonu, DNA fragmantasyonu gibi apoptozisa ait karakteristik morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler oluşmaktadır (Cohen 1993, Wyllie 1997).

Apoptozis organizmada normal gelişiminin bir parçası olarak ve aynı zamanda değişik fizyolojik, patofizyolojik uyarılara cevap olarak ortaya çıkmakta

olan bir olayıdır. Apoptozis immün sistemin gelişmesi, regülasyonu ve fonksiyonları için anahtar rol oynamaktadır. İmmün sistem fonksiyonlarında gelişecek bir bozulma, bu programlanmış hücre ölümünde artma veya azalmaya neden olabileceği gibi tersine apoptozisin regülasyonundaki defektler otoimmün hastalıklar, immün yetmezlik ve lenfoproliferatif maligniteler gibi değişik spektrumda hastalıkların patogenezinden sorumlu olabilmektedir (Ekert ve Vaux 1997). İmmün sistemde apoptozisin düzenlenmesinde, bu süreci indükleyen veya baskılayan spesifik genler vardır. Apoptozisle ilgili bu genler, ligandlar ve onların reseptörlerini, sinyal iletici molekülleri kodlarlar. Bunlar arasında lenfoid sistemde en çok üzerinde durulanlar, sıklıkla üzerinde çalışılanlar Bcl 2 ve Fas (CD95) olmuştur (Osborne 1996).

Tablo 1.3. Apoptozis Düzenleyicileri (Osborne 1996)

Pozitif düzenleyiciler	Negatif düzenleyiciler
p53 **nur77** **Glucocorticoid receptor** **Fas/APO-1** **FADD/MORT1 /CAP 1,2** **RIP** **CAP-3** **CAP-4** **Bax** **ICE** **CPP32** **ICE-LAP3** **GranzymeB**	**BcI2** **BcI-x_L**

1.5.1. Fas İlişkili Hücre Ölümü

CD95 (Fas/APO-1), tümör nekrozis faktör (TNF) ailesine ait bir hücre yüzey reseptörüdür. Bu ailenin üyeleri, hücre proliferasyonu ve programlanmış hücre ölümünü denetleyen transmembran proteinlerdir. Bu gruptaki proteinlerin ekstrasellüler, transmembranöz ve intrasellüler olmak üzere üç kısmı vardır. FasL ise Fas molekülünün doğal ligantıdır. Fas ligantın kendi reseptörü olan Fas ile etkileşimi sonucu apoptozis sinyali, yüzeyinde Fas molekülü bulunan hücrenin nükleusuna iletilmekte ve Fas ekspresyonu olan hücrede apoptozis ile ölüm meydana gelmektedir (Nagata ve Golstein 1995).

Bir antijenik uyarımda (yabancı veya self antijen), T hücre reseptör (TCR) yoluyla alınan sinyaller ile aktive olan T hücresinde aynı zamanda Fas ekspresyonu artmakta ve FasL ekspresyonu gelişmekte, hücre hızla apoptozise gitmektedir. Fas-FasL etkileşimi ya aynı hücrede olmakta ve hücre kendi ölümünü hazırlamakta (hücrenin intiharı), ya da iki ayrı hücrede etkileşim gerçekleşmektedir. Hücre içinde Fas'ın intrasellüler proteinler olan FADD, RIP, CASP 3-4 ile ilişkisi ve proteazların aktivasyonu ile apoptozis gerçekleşmektedir (Osborne 1996).

Fas-Fas ligand genlerinde spontan mutasyonlar taşıyan Ipr ve gid farelerinde, fas ilişkili hücre ölümündeki bozulma ve lenfositlerin birikimine bağlı olarak lenfadenopati, splenomegali, otoantikor oluşumu, hipergamaglobülinemi ve immün kompleks nefriti gibi sistemik otoimmünite bulguları ortaya çıkmaktadır (Takahashi ve ark 1994). Bu farelerde yapılan çalışmalarda timusta pozitif ve negatif seleksiyonun etkilenmediği, asıl patolojinin periferde ortaya çıktığı, Fas-Fas ligand sisteminin otoreaktif T hücrelerinin klonal delesyonunda ve aktif olmuş T hücrelerinin eliminasyonunda etkili olduğu görülmüştür. Sitokinlerin organizma için zararlı olabilecek düzeylere ulaşmasını önlemek için, aktif T hücrelerinin çoğalmasının kontrol altında tutulması gerekmektedir. Bu da aktive T hücresinde apoptozisin indüklenmesi yoluyla olmaktadır. T hücrelerinde aktivasyonun indüklediği ölüm, Fas-Fas ligand etkileşimi sonucu gerçekleşmektedir (Brunner ve ark 1995).

Fas-Fas ligand etkileşimi sitotoksik T hücrelerinin hedef hücreyi öldürmesi, örneğin virüsle enfekte hücrenin yok edilmesinde etkili olmaktadır. Sitotoksik T hücresinin hedef hücreyi öldürmesi iki yolla olmaktadır. Birinci yol perforin ve enzim içeren granüllerin eksositozu ve diğeri ise Fas ligand ile sinyallerin iletilmesidir (Nagata ve Golstein 1995). Sitotoksik T hücresi, hedef hücreyi spesifik olarak tanımakta, bu sitotoksik T hücresinde Fas ligand ekspresyonu olmakta ve hedef hücredeki Fas ile etkileşime girerek, hücre ölmektedir. CD8 sitotoksik hücreler (profosyenel sitotoksik T hücreleri) her iki mekanizmayı kullanırken CD4 T hücre sitotoksisitesinde başlıca Fas-FasL sistemini kullanmaktadır (Ju ST ve ark 1995).

Fas ilişkili hücre ölümünün otoreaktif B hücrelerinin yok edilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. T ve B hücrelerinde Fas ekspresyonu antijen reseptör ilişkili aktivasyon ile artmaktadır. Tersine ise Fas ligand ekspresyonu sınırlıdır ve yalnızca

aktive T hücrelerinde eksprese edilirken B hücrelerinde eksprese edilmemektedir. CD4 T hücrelerinde eksprese edilen Fas ligand, aktive olmuş otoreaktif B hücrelerinde eksprese edilen Fas reseptör ile etkileşime girmekte, bu hücredeki apoptotik süreçi başlatmaktadır (Schattner ve Friedman 1996).

Dişhekimliğinde ve Periodontolojide de son yıllarda apoptozis konusunda araştırmalar yapılmıştır ve ağız dokularının programlanmış hücre ölümü ile ilişkileri araştırılmıştır (Tunalı 2005).

Kumamoto ve ark (2001) yaptıkları çalışmada diş germlerinde, benign ve malign ameloblastomaları apoptozis ilişkisini değerlendirmişler ve apoptotik reaksiyonların malignant ameloblastomalarda, benignlere göre daha az sıklıkta olduğu gözlenmiştir. Bu araştırmanın sonuçları, apoptozis ile ilişkili faktörlerin, epitelyal odontojenik tümörlerin onkogenezi ve hücre farklılaşmasında rol oynadıklarını ispatlamaktadır.

Ratlarda yapılan başka bir çalışmada, ortodontik remodelasyon sonrasında osteoklastların çoğunlukla apoptozis ile yıkıma uğradıkları gösterilmiştir (Noxon ve ark 2001). Tünel yöntemiyle apoptozisin değerlendirildiği bir çalışmada sağlıklı bireylerde kronik periodontitisli bireylere göre apoptozisin daha az gözlenmiştir (Gamonal ve ark 2001).

Konak savunma mekanizmasının ilk hattını oluşturan hücrelerin nötrofiller olmaları ve periodontal hastalıklarda üstlendikleri önemli roller nedeniyle periodontolojide çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. Apoptozis ile ilgili olarak da nötrofillerle ilgili çalışmalar yapılmıştır, fakat günümüze kadar kesin bir sonuç alınamamıştır. Apoptozis mekanizmalarının anlaşılması ve apoptozisin rollerinin açıklanabilmesi için daha çok sayıda araştırmanın gerekliliği ortaya konulmuştur (Crawford ve ark 2000). Apoptosis fizyolojik seyirde izlenen bir süreçtir. Sistemik bir hastalık olan LP'de apoptoziste artış izlenmektedir. Ancak LP'nin periodontal hastalık ile birlikte izlendiğinde apoptoziste artış olup olmadığına dair literatürde çok sınırlı sayıda çalışma vardır (Sakai ve ark 1999, Crawford ve ark 2000, Gamonal ve ark 2001)

Sistemik bir faktöre bağlı olarak gelişen veya lokal faktörlerin tetikleyebildiği, oral liken planusun teşhis ve tedavi planı dişhekiminin sorumluluğu altına girmemektedir. Ancak lezyonların çoğunun intraoral olarak başlaması nedeniyle dişhekimi ilk başvurulan kişi olma niteliği taşımaktadır. Bu nedenle lezyonların karakterinin belirlenmesinde dişhekimi; hastaları yönlendirip bir ekip çalışması içinde tanıya ulaşılmasında da büyük katkılar sağlayabilmektedir. Bu doğrultuda özellikle lezyonların dişeti ve oral mukozada olduğu bireylerde periodontal durumun incelenmesinin büyük önem taşıdığı düşünülmektedir. LP'li bireylerde ekstrasellüler matriksin yıkımı, yıkımın inhibisyonu ve apoptozis gibi periodontal patogenezde önemli rolü olan olaylar hakkında edinilecek bilgilerin, hastanın dental ve periodontal prognozunun değerlendirilmesinde, idame fazında hasta takibi sürecinin belirlenmesinde rehberlik teşkil edeceği düşünülmekedir.

Bu çalışmanın amacı,

-LP'li bireylerin periodontal durumunun incelenmesi,

-LP'li bireylerde periodontitis ve gingivitis varlığında DOS ve dişeti bağ dokusu yıkım enzimleri (MMP-1, 9), inhibitörü (TIMP-1) ve apoptozis için belirleyici olabilecek CD95'in incelenmesi,

-LP'li bireylerin sistemik olarak sağlıklı olup periodontitisli ve gingivitisli olan bireyler ile karşılaştırma yapılmasidir.

2. BİREYLER ve YÖNTEM

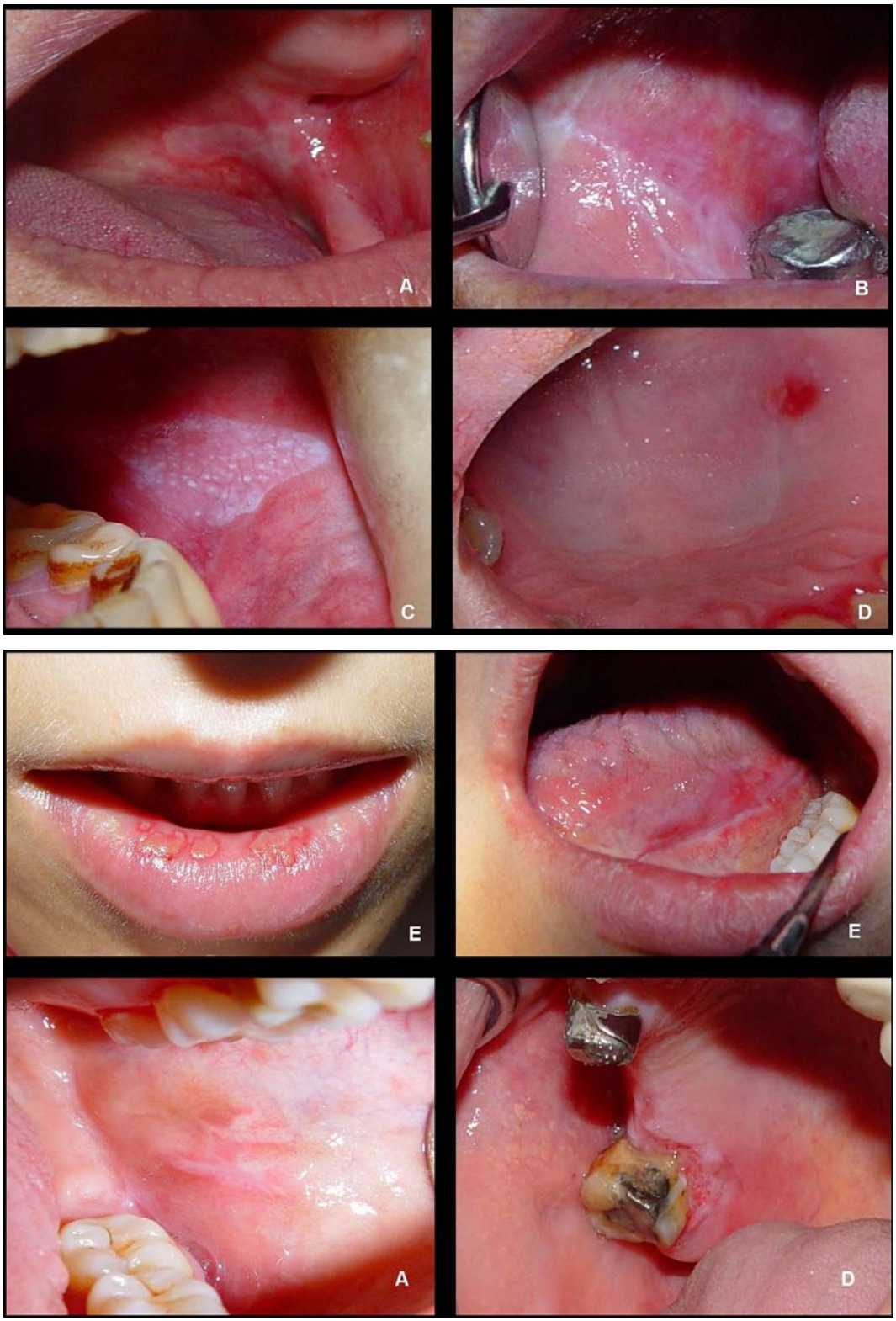
2.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya Başkent Üniversitesi, Uygulama Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı'ndan LP tanısı ile Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na gönderilen ve Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na 10.11.2005–01.03.2007 tarihleri arasında başvuran bilgilendirilmiş onayları alındıktan sonra gönüllü olan hastalar dahil edildi. Çalışma Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay (2005-51) alınarak yürütüldü.

Liken Planus Grubu (Test grubu): Tanıları histopatolojik olarak doğrulanan LP'li 27 birey test grubunu oluşturdu. LP hastalarından oluşan test grubunda yer alan 18 bireye periodontitis, 9 bireye ise gingivitis teşhisi konuldu. Klinik değerlendirmede, periodontitisli hastaların en az 5 bölgesinde ≥5 mm cep derinliği ve ≥3 mm ataçman kaybının olmasına dikkat edildi. Test grubundaki LP hastalarının 9'unun eroziv tip, 15'inin retiküler tip, 3'ünün plak tip olarak tespit edildi.

Dermatolojik Olarak Sağlıklı Grup (Kontrol grubu): Sistemik olarak sağlıklı 45 bireyden oluşan kontrol grubuna 15 kronik periodontitis, 15 gingivitis, 15 periodontal olarak sağlıklı birey dahil edildi.

Test ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ve cinsiyet olarak benzer olmalarına dikkat edildi.



Şekil 2.1. A: Eroziv tip bukkal mukoza lezyonları, B: Retiküler tip bukkal mukoza lezyonları, C: Plak tip bukkal mukoza lezyonları, D: Eroziv tip palatinal bölge lezyonları, E: Eroziv tip bukkal dil lezyonları



Şekil 2.2. A: Retiküler tip bukkal mukoza lezyonları, B: Retiküler tip bukkal mukoza lezyonları, C: Retiküler tip bukkal mukoza lezyonları, D: Plak tip dil lezyonları.

Çalışma protokolü şu başlıklar altında toplandı;

1- Medikal anamnez ve klinik muayene

2- Radyolojik değerlendirme

3- DOS örneklerinin elde edilmesi

4- Periodontal kayıtların alınması (klinik değerlendirme)

5- Dişeti biyopsilerinin alınması

6- Periodontal tedavi uygulaması

7- Biyokimyasal ve histopatolojik laboratuvar çalışmaları

8- İstatistiksel değerlendirme

2.2. Medikal Anamnez ve Klinik Muayene:

Çalışmaya dâhil olan bireylerden detaylı anamnez alınarak, dâhil edilme kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.

-Sistemik bir hastalığının olmaması

-Son 6 ay içinde herhangi ilaç kullanmamış olması

-Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olmaları

2.3. Radyografik Değerlendirme:

Hastalardan alınan panoramik radyograflarda alveoler kemik kaybının (AKK) yüzdesi Shei cetveliyle ölçüldü. Periodontal olarak sağlıklı bir ağızda alveoler kemik kretinin yaklaşık olarak mine sement sınırının 1.5-2 mm apikalinde olduğu dikkate alınarak, radyografik olarak AKK bulunmayan bir dişin meziyal ve distalinde alveoler kretin mine-sement sınırına olan uzaklığı ölçüldü. Ölçülen değerlerin ortalaması hesaplandı. Hastaların panoramik radyografları üzerinde her dişin mezial ve distalinde mine-sement sınırının elde edilen ortalama değeri kadar apikali sabit kalemle işaretlendi ve bu noktalar esas alınarak AKK'nin yüzdesi saptandı.

2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Örneklerinin Elde Edilmesi:

Hastaların mevcut periodontal durumlarını etkilememek amacıyla, DOS örneklerinin alımı öncesi hastalara herhangi bir periodontal işlemde bulunulmadı ve DOS toplamak için özellikle günün belirli saatleri tercih edildi. Her bir bireyde dört bölgeden örnek alındı. DOS örnekleri standart boyutlarda hazırlanmış Periopaper® yardımıyla toplandı. Bölgeler işlem öncesi steril tamponlarla tükrükten izole edilerek, supragingival plak uzaklaştırıldı. Örneklenen diş yüzeyleri hafifçe hava sıkılarak kurutuldu. Periopaper® sulkusta hafif direnç hissedilene kadar ilerletilerek 30 saniye beklendi. Kan ile kontamine olan stripler değerlendirmeye alınmadı. Bu işlemle hastadan elde edilen dört strip, 500 µl fosfat tampon (Phosphate Buffer Saline; PBS-pH 7.4) içeren ve her birinde iki Periopaper® olan iki Eppendorf tüp içerisine konularak, -80 C'de muhafaza edildi. Kullanmadan önce örnekler havuzlandı.

2.5. Periodontal Kayıtların Alınması (Klinik Değerlendirme)

Hastaların periodontal durumlarının değerlendirilmesi amacıyla faz 1 periodontal tedavi öncesi, plak indeksi (PI) (Silness ve Löe 1964), gingival indeks (GI) (Löe 1967), sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataçman kaybı (KAK) kayıtları alındı. Cep derinliği ölçümleri sırasında Williams periodontal sondun* basınç yapılmaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak uygulanmasına özen gösterildi. Klinik ölçümlerin tümü tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Cep derinliği ölçümünde, gingival marjinden cep tabanına kadar olan uzaklığın milimetrik ölçümü, ataçman kaybı ölçümünde ise mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafenin milimetrik ölçümü yapıldı.

* Williams probe Hu-Friedy,Chicago, USA

Klinik İndeksler

PI ölçümlerinde (Silness ve Löe 1964):

0 : Plak bulunmadığını,

1 : Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş ince bir film şeklinde, sond ile belirlenebilen plak varlığını,

2 : Dişeti bölgesinde inceden orta kalınlığa kadar değişen ve çıplak gözle izlenebilen plak varlığını,

3 : Sulkusu dolduran fazla miktarda plak olduğunu ifade etmektedir.

GI ölçümlerinde (Löe 1967):

0 : Sağlıklı dişetini,

1 : Hafif iltihap ve renk değişikliği, hafif ödem varlığını sondlamada kanama olmadığını

2 : Orta dereceli iltihap, dişetinin parlak, kırmızı olduğunu ve sonlamada kanama olduğunu,

3 : Şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya eğilim ve ülserasyon olduğunu ifade etmektedir.

Sondlama Cep Derinliği: Dişeti kenarı ile sondlanabilir cep tabanı arasındaki mesafe Williams periodontal sondu ile milimetrik olarak ölçüldü. Dişlerin meziobukkal, bukkal, distobukkal, distolingual (veya distopalatinal), lingual (veya palatinal), meziolingual (veya meziopalatinal) olmak üzere toplam altı noktasındaki sondlama değerleri kaydedilerek ortalamaları alındı.

Klinik Ataçman Kaybı: Mine-sement sınırı ile sondlanabilir cep tabanı arasındaki mesafe Williams periodontal sondu kullanılarak milimetrik olarak ölçüldü. Dişlerin meziobukkal, bukkal, distobukkal, distolingual (veya distopalatinal), lingual (veya

palatinal), meziolingual (veya meziopalatinal) olmak üzere toplam altı bölgesinden ölçüm yapılarak ortalamaları alındı.

2.6. Dişeti Biyopsilerinin Alınması:

Dişeti biyopsileri lokal anesteziyi takiben steril aletlerle lezyondan olmamak koşulu ile, liken lezyonlarına en yakın dişetinden alındı. Elde edilen dokular immünohistokimyasal analiz için içerisinde %10'luk formol bulunan steril kaplara yerleştirilerek oda sıcaklığında deney gününe kadar saklandı.

2.7. Periodontal Tedavi Uygulaması:

Dişeti oluğu sıvısı alımı sonrası hastalara, hastalık etkeni olan dental plağın elimine edildiği faz 1 periodontal tedavi yapıldı ve periodontal hastalıklardan korunma için gerekli olan diş fırçalama ve arayüz temizliğini içeren mekanik temizlik yöntemlerinin öğretildiği bir oral hijyen eğitimi verildi. Faz 1 periodontal tedavi sonucu elimine edilemeyen periodontal cep bulunan bireyler Faz 2 periodontal tedavi planına alındı.

2.8. Biyokimyasal ve Histopatolojik Laboratuvar Çalışmaları

2.8.1. Dişeti Oluğu Sıvısı MMP-1, MMP-9 ve TIMP-1 Düzeylerinin Belirlenmesi

Dişeti oluğu sıvısı MMP-1, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Merkezi'nde enzim bağlı immün absorban yöntemi "Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay" (ELISA) ile gerçekleştirildi. Çalışma standartlarının hazırlanması amacıyla MMP-1 kiti[#] içerisindeki standart solusyonu (3.6 ng/ml) kullanıldı ve 0.11 ng/ml-3.6 ng/ml arasında ½'lik seri sulandırmalar yapıldı. Mikro plaklara 100'er µl standart ve 100'er µl de örnekler ilave edildi. TIMP-1 kiti[#] içerisindeki standart (1.6 ng/ml) solusyonu da 0.05 ng/ml-1.6 ng/ml arasında ½'lik seri sulandırmalar yapılarak hazırlandı. Mikro plaklara 100'er µl standart ve 100'er µl de örnekler ilave edildi. MMP-9 kiti[#] içerisindeki standart (20 ng/ml) 0.625 ng/ml-20 ng/ml arasında ½'lik seri sulandırmalar yapılarak, MMP-9 mikro plaklarına her örnekten iki adet olacak şekilde 50 µl standart ve 50 µl de örnek ilave edildi. Örnek ve

[#]Calbiochem, ELISA , USA

standart inkübasyonlarının ardından 100 µl "HRP konjugatı" mikro plaklara eklendi ve plastik film ile örtülerek +4°C'de MMP-1 için iki saat, TIMP-1 için bir saat, MMP-9 için ise iki saat inkübasyona bırakıldı. Mikro plaklar bağlanmayan antijenlerin uzaklaştırılması için tampon solusyonu ile dört veya beş kez yıkandı. Daha sonra 100µl kromojenik TMB ajanı eklenerek 30 dakika beklendi. Daha sonra 100µl 2.5 N sülfirik asit stop solüsyonu eklendi ve 450 nm'de okumalar yapılarak enzim düzeyleri belirlendi. Okunan DOS MMP-1, TIMP-1 ve MMP-9 değerleri (pg/ml) sulandırma miktarı (1 ml) ile çarpıldı ve dörde bölünerek 30 saniyede toplanan MMP-1, TIMP-1 ve MMP-9 total miktarı (pg/30s) belirlendi. Birim hacimdeki MMP-1, TIMP-1 ve MMP-9 (pg/µl) konsantrasyonları 500 µl sulandırma miktarı ile çarpıldı ve DOS (µl) hacmine bölünerek hesaplandı.

2.8.2. Dişeti Biyopsilerinde MMP-1, MMP-9, TIMP-1, CD95 Ekspresyonunun Belirlenmesi.

Hastalardan alınan biyopsilerden elde edilen 72 adet parafin bloktan hazırlanan kesitler MMP-1, MMP-9, TIMP-1, CD95 boyası[Φ] ile immünhistokimyasal olarak boyandı.

İmmünhistokimyasal boyama yöntemi

İmmünhistokimyasal boyama, streptavidin biyotin peroksidoz tekniğiyle yapıldı. Buna göre sırasıyla:

-Bloklardan 4 ayrı antikor için 4'er adet elde edilen 6 mikronluk kesitler polilizinli camlara alındı.

-Kesitler 56 °C'lik etüvde bekletildi.

-Kesitler 30 dakika ksilolde, 15 dakika % 96'lık etil alkolde bekletilerek deparafinize ve dehidrate edildi.

-Kesitler çeşme suyunda bir dakika süre ile yıkandı ve kurulandı.

-Hidrojen peroksitte 10 dakika bekletildi.

[Φ] Labvision Neomarkers, USA

-Kesitler PBS ile püskürtme tarzında üç kez yıkandı.

-Antijen mikrodalga fırın içinde 15 dakika bırakıldı.

-Oda ısısında 30 dakika bekletildi.

-Kesitler distile su ile üç kez yıkandı ve kurulandı.

-Her bir kesit için 1-3 damla protein bloklama serumundan damlatılarak 20 dakika bekletildi. Bu aşamada kurutma işlemi yapılmadı.

-Primer antikorlar; MMP-1, MMP-9, TIMP-1, CD95 için birer kesite 1-3 damla uygulanarak oda ısısında iki saat bekletildi ve PBS ile üç kez yıkanarak kurulandı.

-Kesitlere biyotine bağlanmış sekonder antikor damlatılarak 20 dakika bekletildi.

-Kesitler PBS ile üç kez yıkandı ve kurulandı.

-Kesitler Ultratek HRP uygulanarak 30 dakika bekletildi.

-PBS ile yıkandı ve kurulandı.

-Görüntüleme için AEC (Chromogen Signet VIALA-AEC Butfer Signet) kullanılarak renk görülünceye kadar (ortalama 5-10 dakika) bekletildi.

-Kesitler bir iki defa distile suyla yıkandı.

-Zemin boyaması için Mayers hematoksilen ile 5-10 saniye boyandı.

-Kesitler distile suyla yıkandı ve beş dakika distile suda bekletildi.

-Mavi renk görülünceye kadar PBS de bekletildi.

-Kesitler kurulandı ve kapatıldı.

Boyanan preparatlar Nikon E400 ışık mikroskopu ile olguların özellikleri bilinmeden incelendi. Her örnekten mümkün olduğunca aynı bölgeler seçilerek

mikroskopa bağlı Nikon Coolpix 5000 fotograf makinesı ile aynı büyütmelerde görüntüler alındı. Bu görüntüler ile birlikte uzunluk kalibrasyonu için aynı büyütmede Nikon Objective Mikrometer (0-1mm/100) (MBM11100 Stage Micrometer Type A) dijital görüntüsü de alındı. Tüm görüntüler PC ortamına aktarıldı. Tüm görüntüler Windows XP ortamında çalışan Clemex Vision Lite 3.5 görüntü analizi programı ile değerlendirildi. İlk başta Nikon Objective Mikrometer ile uzunluk kalibrasyonu yapıldıktan sonra her olgu için 0,1mm^2 lik alan seçildi. Bu alanda MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 ile pozitif ekspresyon gösteren hücreler işaretlendi ve sözü edilen görüntü analizi programı ile otomatik olarak saydırıldı.

MMP-1, MMP-9, TIMP-1, CD95 ekspresyonları boyanmış 0.1mm^2 kesitlerde bilgisayar ortamında Clemex Vision Lite 3.5 vision programı kullanılarak otamatik olarak sayıldı.

2.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için her bir periodontal parametrenin ortalaması alınarak hasta bazında değerlendirme yapıldı. Sağlıklı, gingivitis, periodontitis, liken planus gingivitis ve liken planus periodontitis teşhisi konulmuş bireyler arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup kıyaslamalarında Tukey HSD ikili karşılaştırma testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Veriler arasındaki ilişki Pearson Korelasyonu ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel farklılıklar %95 güven aralığına göre değerlendirildi.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Çalışma, toplam 72 bireyden oluşan 5 grup üzerinde yürütüldü. Gruplar;

1) Periodontal sağlık (S): 15 birey (9 kadın, 6 erkek),

2) Gingivitis (G): 15 birey (10 kadın, 5 erkek),

3) Liken planus gingivitis (LPG): 9 birey (6 kadın, 3 erkek),

4) Periodontitis (P): 15 birey (9 kadın, 6 erkek),

5) Liken planus periodontitis (LPP): 18 birey (10 kadın, 8 erkek),

şeklinde sınıflandırıldı. Hasta gruplarına ait yaş ve ağızda bulunan diş sayısı bilgileri Tablo 3.1 de verildi.

Tablo 3.1: Sistemik olarak sağlıklı olup periodontal olarak sağlıklı, gingivitis, periodontitisli bireylerin ve LP'li olup gingivitisli ve periodontitisli bireylerin yaş ve diş sayısı.

	(S) (n=15)	**(G) (n=15)**	**(LPG) (n=9)**	**(P) (n=15)**	**(LPP) (n=18)**	**p***
Yaş						
Ort±Ss	23,73±2,2[a]	41,6±8,1[b]	42,12±9,4[b]	51,46±6,1[c]	50,15±9,1[c]	**0,000**
Min-Maks	20-27	24-53	23-56	44-63	37-66	
Diş Sayısı						
Ort±Ss	27,73±0,5[a]	24,26±1,6[b]	24,75±2,5[b]	20,20±5,7[c]	19,68±6,6[c]	**0,000**
Min-Maks	26-28	20-27	20-28	7-28	2-28	

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum
Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar tukey testine göre birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0.05$).
*p: Tek yönlü varyans analizi sonusu

Bireylerin tüm ağız SCD, PI, GI, AKK, KAK skorları kaydedildi. DOS örnekleri toplanarak MMP-1, TIMP-1 ve MMP-9, düzeyleri ELISA metoduyla saptandı. Bireylerden alınan dişeti biyopsilerinde MMP-1, TIMP-1, MMP-9, ve CD95 düzeyleri immünhistokimyasal yöntemle saptandı.

3.1.1. Ortalama Klinik İndeks Değerlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Yaş ortalamaları, cinsiyet ve diş sayıları açısından G ile LPG ve P ile LPP gruplarının benzer olmasına dikkat edildi. Ancak periodontal sağlıklı bireylerin yaş ortalamaları düşük olduğundan diğer gruplar ile arasında anlamlı bir farklılık izlendi ($p<0.05$).

Hasta gruplarına ait klinik parametreler Tablo 3.2'de gösterildi.

Tablo 3.2:Klinik ve radyolojik periodontal parametrelerin guruplara göre dağılımı

	(S) (n=15)	(G) (n=15)	(LPG) (n=9)	(P) (n=15)	(LPP) (n=18)	p*
PI						
Ort±Ss	0,63±0.07[a]	1.46±0.16[b]	1.67±0,09[b]	2.04±0.28[c]	2,21±0.14[c]	**0,000**
Min-Maks	0.00-3.00	0.00-3.00	0.00-3.00	0.00-3.00	0.00-3.00	
GI						
Ort±Ss	0,49±0.07[a]	1.29±0.15[b]	1.50±0.11[b]	1,97±0.28[c]	2,13±0.13[c]	**0,000**
Min-Maks	0.00-3.00	0.00-3.00	0.00-3.00	0.00-3.00	0.00-3.00	
SCD (mm)						
Ort±Ss	1,6±0.11[a]	2.12±0.07[b]	2,30±0.07[b]	3.31±0.14[c]	3.45±0.22[c]	**0,000**
Min-Maks	1.52-1,92	2,02-2,24	2,18-2,44	3,12-3,72	3,18-3,87	
KAK(mm)						
Ort±Ss	1.48±0.16[a]	2.02±0.06[b]	2,21±0,10[b]	3,41±0.15[c]	3.56±0,21[c]	**0,000**
Min-Maks	1.22-1,84	1.85-2.14	2,06-2,42	3,22-3,82	3,27-3,96	
AKK (%)						
Ort±Ss	-	-	-	14,17±2.45[a]	18.57±4.39[b]	**0,000**
Min-Maks	-	-	-	10.5-17.50	10.85-29.50	

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum
Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar tukey testine göre birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0.05$).
*p: Tek yönlü varyans analizi sonusu

Tüm ağız ortalama PI ölçümleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi (p=0,000). G ile LPG (p=0,061) ve P ile LPP grupları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı belirlenirken, G (G ve LPG) grupları ile P (P ve LPP) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. S ile diğer tüm gruplar arasında (G, P, LPG, LPP) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi.

Tüm ağız ortalama GI ölçümleri açısından gruplar arası farklılıklar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi (p=0,000). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu incelendiğinde ise S ile G, P, LPG, LPP grupları

arasında fark varken G ile LPG (p=0,083), P ile LPP (p=0,074) grupları arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi. Ancak G (G ve LPG) grupları ile P (P ve LPP) grupları arasında anlamlı farklılık olduğu gözlendi.

SCD ölçümleri açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığı incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu (p=0,000), G ile LPG (p=0,066), P ile LPP (p=0,059) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenirken, G (G ve LPG) grupları ile P (P ve LPP) grupları arasında anlamlı farklılık olduğu gözlendi.

Gruplar arasında KAK ölçümleri açısından da farklılığın anlamlı olduğu belirlendi (p=0,000). Gruplar karşılaştırıldığında S ile G, P, LPG, LPP grupları arasında fark varken, G ile LPG (p=0,061), P ile LPP (p=0,054) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak G (G ve LPG) grupları ile P (P ve LPP) grupları arasında anlamlı farklılık olduğu gözlendi.

Tüm ağız ortalama AKK ölçümleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (p=0,000). P ile LPP grupları kıyaslandığında, LPP grubunda AKK ölçümlerinin P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,000).

Çalışmaya dâhil olan LP'li bireylerde, Eroziv, Retiküler ve Plak tip olmak üzere 3 alt grup izlendi. Bu gruplardan Eroziv tip grubundaki 9 bireyin tamamının periodontitis olduğu, Retiküler tip LP'li grupta bulunan 15 bireyden 8 bireyin periodontitis ve 7 bireyin de gingivitis olduğu, Plak tip LP'li 3 bireyden 1 bireyin periodontitis ve 2 bireyin de gingivitis olduğu gözlendi ve bu gruplar ile ilgili bilgiler Tablo 3.3'te verildi.

Tablo 3.3: LP alt gruplarına göre klinik ve radyolojik periodontal parametrelerin dağılımı

	Eroziv Tip LP (n=9)	Retiküler Tip LP (n=15)	Plak Tip LP (n=3)
Pi			
Ort±Ss	2,29±0.12[a]	1.95±0.26[b]	1.86±0,30
Min-Maks	0.00-3.00	0.00-3.00	0.00-3.00
Gİ			
Ort±Ss	2,20±0.16[a]	1.83±0.32[b]	1.80±0.26
Min-Maks	0.00-3.00	0.00-3.00	0.00-3.00
SCD (mm)			
Ort±Ss	3,65±0.13[a]	2.88±0.50[b]	2,66±0.57
Min-Maks	3.52-3,72	2,12-3,44	2,18-3,34
KAK(mm)			
Ort±Ss	3,75±0.11[a]	2.92±0.61[b]	2,66±0,66
Min-Maks	3.62-3,86	2.05-3.64	2,16-3,42
AKK (%)			
Ort±Ss	20.70±3.60[a]	9.73±0.12[b]	6,95±0.50
Min-Maks	16,35-29,50	0.00-21.45	0.00-20.85

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum
Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar Tukey testine göre birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır.

LP alt grupları, incelenen parametreler açısından değerlendirildiğinde, çalışmaya katılan Plak Tip LP'li bireylerin sayısının yetersiz olması (n=3) nedeniyle tüm gruplar arasında istatistiksel bir kıyaslama yapılamamakla birlikte, LP tipleri arasından Eroziv Tip ile Retiküler Tip LP'li bireyler karşılaştırıldığında PI, GI, SCD, KAK, AKK değerlerinin Eroziv Tipte, Retiküler Tipe kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.

3.2. Laboratuvar Bulguları

3.2.1. DOS MMP-1, TIMP-1 ve MMP-9 Enzim Seviyelerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması:

Elde edilen DOS örneklerinde MMP-1, TIMP-1 ve MMP-9 düzeyleri ELISA ile tespit edildi ve bireylerin enzim değerleri Tablo 3.4'te verildi.

Tablo 3.4: MMP-1, TIMP-1 ve MMP-9 total miktar ve konsantrasyonlarının gruplara göre dağılımı

	(S) (n=15)	(G) (n=15)	(LPG) (n=9)	(P) (n=15)	(LPP) (n=18)	p*
DOS (µl)						
Ort±Ss	0.12±0.05[a]	0.23±0.04[a]	0.54±0.18[b]	0.76±0.14[c]	1.22±0.16[d]	**0,000**
Min-Maks	0.04-0,24	0.15-0.31	0.30-0.90	0.50-1.07	0.92-1.53	
MMP-1 (pg/30sn)						
Ort±Ss	23.46±6.21[a]	20,33±6.01[a]	35.12±8.2[b]	35.85±8.6[b]	65.1±18.7[c]	**0,000**
Min-Maks	14.75-40	10.5-34.25	24.2-47.7	20.75-47.2	37.7-97.2	
TIMP-1 (pg/30sn)						
Ort±Ss	41.5±11.1[a]	36.7±7.8[a]	25.81±6.5[b]	22.2±4.04[b]	10.48±3.2[c]	**0,000**
Min-Maks	27.5-61	24.25-47	15.7-37.5	16-30.5	6.4-16	
MMP-9 (pg/30sn)						
Ort±Ss	0.85±0.55[a]	0.75±0.34[a]	2.51±2.12[b]	1.47±0.92[b]	3.24±1.8[c]	**0,000**
Min-Maks	0.26-2.0	0.18-1.35	0.85-6.25	0.12-1.07	1.2-6.25	
MMP-1 (pg/µl)						
Ort±Ss	52.8±30.3[a]	79.7±24.2[a]	127.4±26[b]	129.3±36[b]	180.8±54[c]	**0,000**
Min-Maks	7.14-120.1	36.6-111.5	94-177	79.8-188.3	78-288	
TIMP-1 (pg/µl)						
Ort±Ss	469.6±157[a]	267.6±33[b]	111.2±37[c]	191.6±27[c]	44.5±18[d]	**0,000**
Min-Maks	225-802	203-325	35-154	155-260	21-78	
MMP-9 (pg/µl)						
Ort±Ss	3.10±0.90[a]	3.91±1.2[a]	5.91±2.3[a]	6.91±1.2[b]	10.9±3.7[c]	**0,000**
Min-Maks	2.05-4.87	2.35-5.7	2.1-8.2	5.12-8.9	5.1-18.2	

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum
Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar Tukey testine göre birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0.05$).
*p: Tek yönlü varyans analizi sonusu

Gruplar arasında DOS hacimleri açısından bir farklılık olup olmadığı incelendiğinde gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı (p=0,000). S ve G grupları arasında fark izlenmezken, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlendi. DOS hacmi için istatistiksel anlamlılık sırası; LPP>P>LPG>G=S şeklindedir.

DOS MMP-1 total miktarı ve konsantrasyon düzeyleri incelendiğinde, gruplar arası farkın anlamlı olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,000, p=0,000). Bu farklılığın, MMP-1 total miktar için, G ile LPG (p=0,036) ve P ile LPP (p=0,000) grupları arasında olduğu izlendi. Benzer şekilde, DOS MMP-1 konsantrasyonu için de G ile

LPG (p=0,044) ve P ile LPP (p=0,002) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Buna göre DOS MMP-1 total miktarı LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi. MMP-1 total miktar için istatistiksel anlamlılık sırası; LPP>P=LPG>G=S şeklindedir. DOS MMP-1 konsantrasyon LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu belirlendi. MMP-1 konsantrasyonu için istatistiksel anlamlılık sırası; LPP>P=LPG>G=S şeklindedir. MMP-1 değerlendirildiğinde total miktar ve konsantrasyon için gruplar arasında istatistiksel farklılıkların benzerlik gösterdiği izlendi.

DOS TIMP-1 total miktarı ve konsantrasyon düzeyleri açısından gruplar arası farklılıklar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi (sırasıyla p=0,000, p=0,000). DOS TIMP-1 total miktar düzeyi açısından farklılıkların, G ile LPG (p=0,006), P ile LPP (p=0,000) grupları arasında yer aldığı görüldü. Konsantrasyon için farkın yine G ile LPG (p=0,000), P ile LPP (p=0,006) grupları arasında yer aldığı görüldü. Buna göre DOS TIMP-1 total miktarının, LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu tespit edildi TIMP-1 total miktar için istatistiksel anlamlılık sırası; LPP<P=LPG<G=S şeklindedir. DOS TIMP-1 konsantrasyon miktarı LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu izlendi. TIMP-1 konsantrasyonu için istatistiksel anlamlılık sırası; LPP<P=LPG<G<S şeklindedir. Total miktar ve konsantrasyon TIMP-1 değerleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel farklılıkların benzerlik gösterdiği izlendi.

Gruplar arası DOS MMP-9 total miktar ve konsantrasyon düzeyi açısından farklılıklar değerlendirildiğinde, gruplar arası farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,000, p=0,000). DOS MMP-9 total miktar düzeyi için, G ile LPG (p=0,023) ve P ile LPP (p=0,002) grupları arasında farklılıklar izlenirken DOS MMP-9 konsantrasyon düzeyleri incelendiğinde P ile LPP (p=0,000) grupları arasında fark tespit edildi. G ile LPG (p=0,859) grupları arasında fark izlenmedi. Buna göre DOS MMP-9 total miktarı LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi. DOS MMP-9 konsantrasyon düzeyleri için istatistiksel anlamlılık sırası;

LPP>P>LPG=G=S şeklindedir. MMP-9 total miktar ve konsantrasyon için gruplar arası istatistiksel farklılıkların benzerlik göstermediği tespit edildi.

LP'li bireylerin alt gruplarına ait enzim total miktar ve konsantrasyon değerleri Tablo 3.5'te verildi.

Tablo 3.5: MMP-1, TIMP-1 ve MMP-9 total miktar ve konsantrasyon değerlerinin LP çeşitlerine göre dağılımı

	Eroziv Tip LP (n=9)	**Retiküler Tip LP (n=15)**	**Plak Tip LP (n=3)**
DOS (µl)			
Ort±Ss	1.28±0.13[a]	0.93±0.23[b]	0.64±0.48
Min-Maks	1.04-1,45	0.35-1.53	0.36-1.22
MMP-1(pg/30sn)			
Ort±Ss	61.69±20.41[a]	54.31±18.64[b]	49.91±40.04
Min-Maks	37.75-92	29.5-88.25	24.2-97.7
TIMP-1 (pg/30sn)			
Ort±Ss	8.40±1.3[a]	17.68±8.68[b]	21.58±7.31
Min-Maks	6.5-10.25	6.5-37	13.7-27.5
MMP-9 (pg/30sn)			
Ort±Ss	3.02±2.11[a]	3.29±2.01[a]	1.61±0.25
Min-Maks	1.86-6.20	6.23-37.85	13.19-27.25
MMP-1 (pg/µl)			
Ort±Ss	217±42.4[a]	142.3±36[b]	119.3±34
Min-Maks	7.14-120.1	36.6-111.5	94-177
TIMP-1 (pg/µl)			
Ort±Ss	33.8±9.6[a]	72.8±37[b]	112.2±13
Min-Maks	22-52	25-148	72-154
MMP-9 (pg/µl)			
Ort±Ss	13.05±3.6[a]	7.98±2.4[b]	5.91±2.3
Min-Maks	9-18.29	4.6-13.8	2.19-12.56

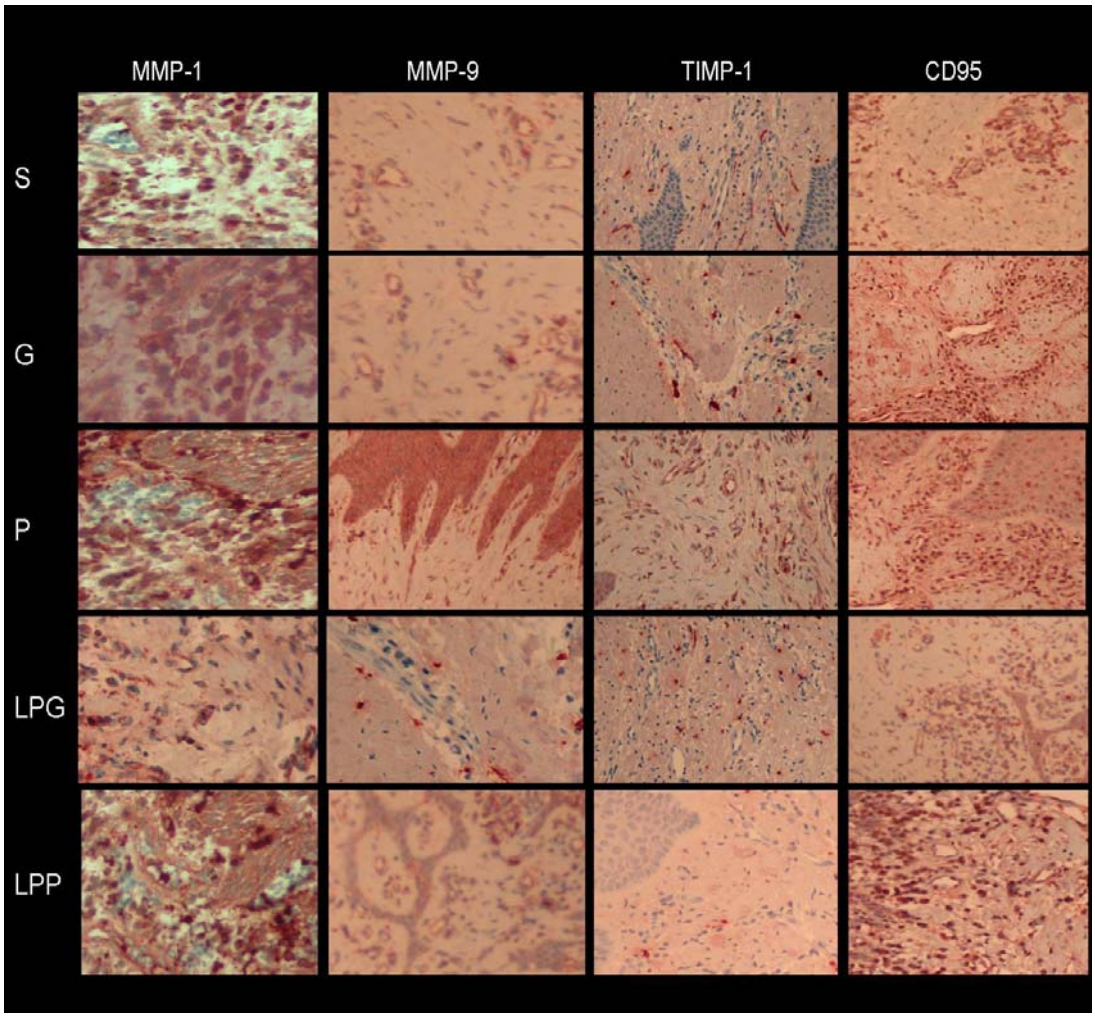
Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum
Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar Tukey testine göre birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır.

LP alt grupları, incelenen enzim total miktar ve konsantrasyon değerleri açısından değerlendirildiğinde, alt grupların n sayılarının oransız dağılımı nedeniyle Plak tip LP grubu analiz dışı bırakılarak Eroziv ve Retiküler tip istatistiksel analize dahil edilerek karşılaştırıldı. LP tipleri arasından Eroziv Tip LP'li bireylerde, MMP-1, total miktar ve konsantrasyon ve MMP-9 konsantrasyon değerleri açısından diğer

tiplere göre istatistiksel olarak yüksek olduğu ve TIMP-1 total miktar ve konsantrasyon açısından diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi.

3.2.2 Dişeti Dokusu MMP-1, TIMP-1, MMP-9 ve CD95 Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması:

Tüm gruplardan elde edilen dişeti biyopsilerinden hazırlanan kesitlerde 0.1 mm^2 alanlar sayıldı ve Sekil 3.1. deki boyanmalar elde edildi.



Sekil 3.1. Sağlıklı, Gingivitis, Periodontitis, Liken planuslu bireylerdeki MMP-1, MMP-9, TIMP-1, CD95 immünohistokimyasal boyama görüntüleri.

Tablo 3.6: Dişeti Dokusu birim alanda MMP-1, TIMP-1, MMP-9 ve CD95 Düzeyleri

	(S)	(G)	(LPG)	(P)	(LPP)	p*
MMP-1						
0.1mm²						
Ort±Ss	113±48.2[a]	114.6±35[a]	7±1.7[b]	202±10[c]	37.3±20.4[d]	**0,000**
Min-Maks	67-175	62-171	5-8	193-213	11-72	
TIMP-1						
0.1mm²						
Ort±Ss	34.85±8.5[a]	40.7±11.33[a]	19.3±7.3[b]	47.8±11[c]	17.9±9.3[b]	**0,038**
Min-Maks	48-22	25-67	5-26	34-72	3-37	
MMP-9						
0.1mm²						
Ort±Ss	82.3±37[a]	64.9±22[a]	158±97[b]	31.6±24[c]	153±66[b]	**0,000**
Min-Maks	21-171	40-115	57-315	10-95	62-285	
CD95						
0.1mm²						
Ort±Ss	76.5±54[a]	38±19.14[a]	147±59[b]	27±23.3[a]	130±46.5[b]	**0,003**
Min-Maks	13-195	11-80	60-243	6-93	41-217	

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum
Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar Tukey testine göre birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0.05$).
*p: Tek yönlü varyans analizi sonucu

Çalışmaya katılan bireylerin dişeti dokusu MMP-1, TIMP-1, MMP-9 ve CD95 düzeyleri Tablo 3.6'te verildi.

Dokulardan alınan histolojik kesitlerden bazılarında deneysel sorun yaşandığından, MMP-1 boyamalarında S grubundaki toplam 15 kesitte 4, G grubundaki 15 kesitte 6, P grubundaki 15 kesitte 3, LPG grubundaki 15 kesitte 9, LPP grubundaki 15 kesitte 3 tanesi boyandı. Biyopsilerin etik açıdan minimal boyutlarda alınması tercih edildiğinden MMP-1 boyaması için kesitler tekrarlanamadı. Boyanabilen kesitler değerlendirildiğinde; doku MMP-1 düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. (p=0,000). Doku MMP-1 düzeyi P grubunda LPP grubuna göre, G grubu LPG grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Dokuda boyanan MMP-1 düzeyi için istatistiksel anlamlılık sırası; LPG<LPP<S=G<P şeklindedir.

Doku TIMP-1 düzeyi açısından gruplar arası farklılık incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi (p=0,038). G ile LPG ve P ile LPP grupları arasında anlamlı farklılık olduğu izlendi. Buna göre doku TIMP-1 düzeyinin LPG grubunda, G grubuna kıyasla ve LPP grubunda da, P grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu gözlendi. Doku TIMP-1 düzeyleri değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlılık sırasının; LPG<LPP<S=G<P şeklinde olduğu izlendi.

Doku MMP-9 düzeyi açısından gruplar arası farklılık değerlendirildiğinde G ile LPG ve P ile LPP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Boyanma düzeyleri incelendiğinde, LPG grubunda G grubuna kıyasla, ayrıca LPP grubunda da P grubuna kıyasla doku MMP-9 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi. Doku MMP-9 düzeyleri değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlılık sırası; LPG>LPP>S=G>P şeklindedir.

Yine doku CD95 düzeyi açısından gruplar arası farklılık araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptandı (p=0,003). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğu incelendiğinde ise G ile LPG ve P ile LPP grupları arasında olduğu tespit edildi. Buna göre doku CD95 düzeyinin LPG grubunda G grubuna kıyasla ve LPP grubunda da P grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu gözlendi. Doku CD95 düzeyleri değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlılık sırası; LPG>LPP>S=G>P şeklindedir.

LP'li bireylerin alt gruplarına ait dişeti dokusu MMP-1, TIMP-1, MMP-9 ve CD95 düzeylerinin Tablo 3.7'te verildi.

Tablo 3.7: Dişeti Dokusu MMP-1, TIMP-1, MMP-9 ve CD95 Düzeylerinin LP çeşitlerine göre dağılımı

	Eroziv Tip LP (n=9)	**Retiküler Tip LP (n=15)**	**Plak Tip LP (n=3)**
MMP-1			
Ort±Ss	49±22.1[a]	20.1±15.6[b]	15.5±4.8
Min-Maks	21-72	5-42	12-19
TIMP-1			
Ort±Ss	19.11±9.09[a]	19.73±9.08[a]	16.66±8.08
Min-Maks	3-33	5-37	8-24
MMP-9			
Ort±Ss	137.44±48.13[a]	123.4±22.32[b]	89±425
Min-Maks	92-315	62-213	57-121
CD95			
Ort±Ss	140.4±55.71[a]	133.42±24.9[a]	104.5±89.8
Min-Maks	96-243	55-165	41-168

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum
Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar Tukey testine göre birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır.
İstatistiksel analize plak tip dahil edilmedi.

LP alt grupları, dişeti dokusu MMP-1, TIMP-1, MMP-9 ve CD95 düzeyleri değerlendirildiğinde, çalışmaya katılan Plak Tip LP'li bireylerin sayısının yetersiz olması (n=3) nedeniyle tüm alt gruplar arası istatistiksel bir kıyaslama yapılamamakla birlikte, LP tipleri arasından Eroziv Tip LP'li bireyler dişeti dokusu MMP-1 ve MMP-9 açısından retiküler tip LP'ye göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu izlendi.

3.3 Laboratuar Bulguları ve Klinik İndeks Değerleri Arası Korelasyonların Değerlendirilmesi

3.3.1 Klinik ve Radyolojik Değerlendirmeler ile DOS MMP-1, MMP-9 ve TIMP-1 Düzeylerinin Korelasyonu

Klinik ve radyolojik değerlendirmeler ile DOS örneklerinde değerlendirilen MMP-1, TIMP-1 ve MMP-9 değerleri arasındaki pearson korelasyon sonuçları Tablo 3.8'de verildi.

Tablo 3.8: Klinik ve radyolojik değerlendirmeler ile biyokimyasal bulgular arasındaki pearson korelasyonu (r)

	DOS hacmi (µl)	**MMP-1 (pg/30sn)**	**TIMP-1 (pg/30sn)**	**MMP-9 (pg/30sn)**	**MMP-1 (pg/µl)**	**TIMP-1 (pg/µl)**	**MMP-9 (pg/µl)**
PI							
Korelasyon	**0,554**	**0,484**	-0,353	0,057	0,369	-0,423	0,375
p	**0,014**	**0,036**	0,138	0,816	0,120	0,071	0,114
GI							
Korelasyon	**0,595**	**0,476**	-0,399	-0,020	0,445	-0,373	**0,474**
p	**0,007**	**0,039**	0,091	0,935	0,056	0,115	**0,040**
SCD (mm)							
Korelasyon	**0,785**	**0,471**	**-0,568**	-0,090	0,432	-0,383	**0,568**
p	**0,000**	**0,042**	**0,011**	0,715	0,065	0,105	**0,011**
KAK(mm)							
Korelasyon	**0,814**	**0,490**	**-0,619**	-0,058	0,417	-0,387	0,568
p	**0,000**	**0,033**	**0,005**	0,813	0,075	0,101	0,011
AKK (%)							
Korelasyon	**0,802**	**0,612**	**-0,663**	0,058	0,410	-0,290	**0,512**
p	**0,000**	**0,005**	**0,002**	0,813	0,081	0,228	**0,025**

Korelasyon değerlendirmesinin sonuçlarına göre;

1) PI ile DOS hacmi ve total MMP-1 miktarı arasında pozitif kuvvetli korelasyon,

2) GI ile DOS hacmi, total MMP-1 miktarı ve MMP-9 konsantrasyonu arasında pozitif kuvvetli korelasyon,

3) SCD ile DOS hacmi, total MMP-1 miktarı ve MMP-9 konsantrasyonu arasında pozitif kuvvetli korelasyon,

4) SCD ile total TIMP-1 miktarı arasında negatif kuvvetli korelasyon,

5) KAK ile DOS hacmi, total MMP-1 miktarı ve MMP-9 konsantrasyonu arasında pozitif kuvvetli korelasyon,

6) DOS hacmi, total MMP-1 miktarı ve MMP-9 konsantrasyonu arasında pozitif kuvvetli korelasyon,

7) AKK ile DOS hacmi, total MMP-1 miktarı, MMP-9 konsantrasyonu arasında pozitif kuvvetli korelasyon,

8) AKK ile total TIMP-1 miktarı arasında negatif kuvvetli korelasyon,

9) KAK ile total TIMP-1 miktarı arasında negatif kuvvetli korelasyon,

3.3.2 Klinik ve Radyolojik Değerlendirmeler ile Doku MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 Düzeylerinin Korelasyonu

Klinik ve radyolojik değerlendirmeler ile dokuda MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 boyanma değerleri arasında pearson korelasyon sonuçları Tablo 3.9'da sunuldu.

Tablo 3.9: Klinik ve radyolojik değerlendirmeler ile patolojik bulgular arasındaki pearson korelasyonu (r)

	MMP-1	**TIMP-1**	**CD95**	**MMP-9**
PI				
Korelasyon	0,057	**-0,785**	0,353	**0,484**
p	0,816	**0,000**	0,138	**0,036**
GI				
Korelasyon	-0,020	**-0,554**	0,399	**0,476**
p	0,935	**0,014**	0,091	**0,039**
SCD (mm)				
Korelasyon	-0,090	**-0,595**	**0,568**	**0,471**
p	0,715	**0,007**	**0,011**	**0,042**
KAK(mm)				
Korelasyon	-0,058	**-0,802**	**0,619**	**0,490**
p	0,813	**0,000**	**0,005**	**0,033**
AKK (%)				
Korelasyon	0,058	**-0,814**	**0,663**	**0,612**
p	0,813	**0,000**	**0,002**	**0,005**

1) Tüm klinik periodontal parametreler ile doku TIMP-1 seviyeleri arasında negatif kuvvetli korelasyon,
2) Tüm klinik periodontal parametreler ile doku MMP-9 düzeyi arasında pozitif kuvvetli korelasyon,
3) SCD ile CD95 boyanma düzeyi arasında pozitif kuvvetli korelasyon,
4) AKK ile CD95 arasında pozitif kuvvetli korelasyon,
5) KAK ile CD95 arasında pozitif kuvvetli korelasyon olduğu saptandı.

3.3.3 DOS MMP-1, MMP-9, TIMP-1 Düzeyleri ile Doku MMP-1, MMP-9, TIMP-1, CD95 Düzeylerinin Korelasyonu

Histopatolojik parametreler ve biyokimyasal değerler arasında pearson korelasyon sonuçları Tablo 3.10'da verildi.

Tablo 3.10: Biyokimyasal bulgular ile patolojik bulgular arasındaki pearson korelasyonu (r)

	DOS hacmi (µl)	**MMP-1 (pg/30sn)**	**TIMP-1 (pg/30sn)**	**MMP-9 (pg/30sn)**	**MMP-1 (pg/µl)**	**TIMP-1 (pg/µl)**	**MMP-9 (pg/µl)**
$TIMP\text{-}1_{doku}$							
Korelasyon	0,148	0,063	0,097	0,207	-0,316	-0,511	0,263
p	0,546	0,796	0,692	0,394	0,188	0,225	0,277
$MMP\text{-}9_{doku}$							
Korelasyon	0,279	0,014	0,405	0,153	0,406	-0,170	-0,203
P	0,247	0,954	0,086	0,531	0,084	0,486	0,405
$CD95_{doku}$							
Korelasyon	-0,099	0,169	0,023	-0,137	-0,104	0,166	0,061
P	0,686	0,488	0,925	0,575	0,673	0,496	0,805
$MMP\text{-}1_{doku}$							
Korelasyon	-0,047	-0,133	-0,340	0,252	-0,121	-0,293	0,278
p	0,850	0,587	0,154	0,298	0,623	0,223	0,249

Biyokimyasal parametreler ile histopatolojik parametrelerin korelasyonu tüm hasta gruplarında ayrı ayrı incelendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

4. TARTIŞMA

Periodontal hastalıkların etiyolojisinde dental plak ve ürünlerinin önemli rolleri olduğu bilinmektedir (Haffajee ve ark 1997, Offenbacher 1996). Son dönemde, farklı sistemik hastalıkların periodontal hastalıklar için ve periodontal hastalığın da sistemik hastalıklar için risk faktörü olup olmadığına dair pek çok araştırma literatürde yer almaktadır (Kiran ve ark 2005, Mustapha ve ark 2007, Wilder ve ark 2007, Linden ve ark 2007, Tonetti ve ark 2007, Gomes ve ark 2007). Sistemik hastalıklardan dermatoz grubunda yer alan LP ve periodontal hastalıkların ilişkisi ve/veya etkileşimi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır (Holmstrup ve ark 1990, Camacho ve ark 2007, Scardina ve ark 2007).

Liken planus oral mukozada en sık izlenen dermatozlardan biridir. Etkilenen bireylerde lezyonlar yaşam boyu izlenebilmekte ve nadiren oral karsinom gelişimine neden olabilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle LP ile ilgili çalışmalar oral patolojide önemli bir yere sahiptir. LP'de görülen oral lezyonların varlığı, birey tarafından düzenli ağız bakımının yapılmasını güçleştirebilmekte, buna bağlı olarak periodontal hastalığın primer etkeni olan dental plağın uzaklaştırılmasını engellemektedir.

Bu çalışmada,

1) LP'li bireylerin periodontal durumlarının incelenmesi,
2) Yaş ve cinsiyet açısından benzer, sistemik olarak sağlıklı bireyler ile LP'li bireylerin;
    a) Klinik ve radyolojik,
    b) Ekstrasellüler matriksin yıkımından sorumlu enzimler (MMP-1, MMP-9) ve inhibitörü (TIMP-1)'nün DOS içerisindeki miktarları açısından,
    c) Aynı yıkım enzimlerinin, inhibitörünün ve apoptozis için belirleyici olabileceği düşünülen CD95 seviyelerinin dişeti dokusundaki miktarı açısından karşılaştırılması,
3) LP'nin alt gruplarının kendi içinde klinik ve radyolojik periodontal durum, DOS ve dişeti dokusu enzimleri ve inhibitörü açısından kıyaslanması amaçlandı.

Bu amaçla, LP'li bireyler periodontal açıdan gingivitis (LPG) ve periodontitis (LPP) olarak sınıflandırılarak iki grupta incelendi. Veriler incelendiğinde G grubu ile LPG grubu arasında ve P grubu ile LPP grubu arasında klinik periodontal parametreler ve radyolojik değerlendirme açısından AKK parametresi dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmezken, DOS enzimleri (MMP-1, MMP-9) ve inhibitörü (TIMP-1) ve ayrıca dişeti dokusunda boyanan MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi.

4.1 Yaş Ortalaması, Diş Sayısı, Cinsiyet

Bu çalışmada G ile LPG ve P ile LPP gruplarının yaş ortalamaları ve diş sayıları birbirine yakın olmakla birlikte, S grubunun yaş ortalaması diğer gruplara kıyasla daha düşük kaydedildi. Diş sayısı açısından S grubu diğer gruplardan yüksek kaydedildi. G grupları (G ve LPG) ile P grupları (P ve LPP) arasında yaş ve diş sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Yaş, diş sayısı ve cinsiyet olarak G ve LPG, P ve LPP gruplarının birbirinden farklı olmaması, çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde ve analizinde karşılaşılacak olası hataları önlemiştir.

4.2 Klinik Periodontal Parametreler

Dişeti enflamasyonu, plak miktarı, ataçman ve alveoler kemik kaybı parametreleri değerlendirildiğinde, S grubundaki bireylerin diğer gruplardaki bireylerden farklı olduğu, P ile LPP grupları arasında ise AKK parametresi hariç fark olmadığı belirlendi. G grupları (G ve LPG) ile P grupları (P ve LPP) arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık tespit edildi.

LP'li hastaların periodontal durumunun incelendiği çalışmalarda lokal faktörlerin örneğin dental plak ve diştaşının oral dokulardaki dermatolojik lezyonların iyileşmesini etkilediği, lokal irritanların fazla olduğu bölgelerde lezyonların, eroziv formları ile karşılaşıldığı belirtilmiştir (Holmstrup ve ark 1990).

Çalışmamızda sistemik olarak sağlıklı bireylerle, LP'li bireylerin bağdokusu yıkım enzimleri karşılaştırıldı. Dişeti enflamasyonu, plak miktarı ve ataçman kaybı parametreleri açısından G ile LPG ve P ile LPP grupları arasında fark çıkmaması,

direkt enzimlerin hastalığın patogenezindeki etkilerinin kıyaslanabilmesini ve mevcut periodontal durum ile ilişkilendirilebilmesini mümkün kılmaktadır. Her ne kadar, P grubu ile kıyaslandığında LPP grubunda AKK istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmakla birlikte, kemik kaybı ölçümleri panoramik radyografilerde cetvel yardımı ile kaba bir yöntemle ölçüldüğü dikkate alındığında, SCD ve KAK değerlerinin analizlerin yorumlanmasında ve ilişkilendirilmesinde daha önemli parametreler olduğu düşünülmektedir.

4.3 Biyokimyasal ve Patolojik Bulgular

LP hastalarının DOS ve doku MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 düzeylerinin ELISA, immünohistokimyasal boyama ve diğer yöntemlerle araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır (Zhou ve ark 2001, Sutinen ve ark 1998, Gunduz ve ark 2006, Mazzarella ve ark 2005, Giannelli ve ark 1996).

Zhou ve ark (2001)'nın 12 sağlıklı birey ve 16 OLP'li bireyin dahil edildiği, immünohistokimyasal boyama, ELISA, RT-PCR ve *zimografi* yöntemleriyle epitelyal tabakada MMP ve TIMP seviyelerini inceledikleri çalışmada, OLP'li hastaların epitelinin bazal membran ve epitel hücrelerinin MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 pozitif olduğunu ve bazal membranda tip IV kollajen ve laminin yıkımı bulunduğunu göstermişlerdir. Bazal membranın yıkımında aktive olmuş MMP'lerin etkili olabileceği sonucuna varmışlardır. OLP'li hastaların serumlarından alınan örneklerde MMP-9 seviyesinin, sağlıklı kontrol hastalarına göre daha fazla olduğunu, yine MMP-9:TIMP-1 oranının OLP'li hastalarda fazla olduğunu göstermişlerdir. Zhou ve ark T hücrelerinden fazla salınan MMP-9'un OLP'li hastaların bazal membran yıkımında kilit rol oynadığını bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada, LP grubunda (LPP ve LPG toplam) DOS MMP-1 ve MMP-9 total miktar değerlerinin, kontrol grubundaki tüm hastalar (G ve P toplam) ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, TIMP-1 total miktarının ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu izlendi. LPG grubu, G grubu ile, LPP grubu ise P grubu ile kıyaslandığında MMP-1 ve MMP-9 total miktar ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla, TIMP-1 ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. Zhou ve ark (2001)'nın serumda ELISA yöntemi ile gözledikleri atmış MMP-9 seviyesi bizim çalışmamızda DOS'dan alınan örneklerde elde ettiğimiz sonuçlar ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda lezyon bölgesine yakın

dişetinin epitel ve bağ dokusundan alınan doku örneklerinde, LP grubunda bağ dokusu MMP-9 miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fazla, doku TIMP-1 miktarı ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. Doku MMP-1 miktarının değerlendirilmesinde, dokulardan alınan histolojik kesitlerin bazılarında deneysel sorun yaşanması ve biyopsilerin minimal boyutlarda alınması nedeni ile histolojik boyamalar tekrar edilemediğinden n sayısı sınırlı olabilmiştir. Çalışmamızda, MMP-1 boyanmasında LP (LPP+LPG) grubu ile kontrol grubu (P+G) arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar, epitel ve bağ dokusunda boyanan MMP-9 ve TIMP-1 değerleri açısından, Zhou ve ark (2001)'nın epitel tabakasındaki immünhistokimyasal analizleri ile uyumludur.

Sutinen ve ark (1998)'nın yaptığı incelemelerde, epitelyal displazi hastaları ve LP'li hastaların oral dokularından alınan biyopsilerde; insitu hibrilizasyon, immünohistokimyasal boyama ve *zimografi* yöntemleri ile bazal membranda MMP-1, MMP-2 mRNA ekspresyonları değerlendirilmiştir. Çalışmalarında, LP'li bireylerde, MMP-1 ve MMP-2 ekspresyonunun fazla olduğunu ve bu enzimlerin bazal membran bileşenlerini yıkıma uğrattıklarını, buna bağlı olarak da oral karsinom oluşma riskini artırdığını belirtmişlerdir. Araştırmamızda lezyon bölgesine yakın dişetinin bağ dokusundan alınan doku örneklerinde, LP grubunda bağ dokusu MMP-9 miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fazla, doku TIMP-1 miktarı ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Sutinen ve ark (1998)'nın örneklerinin immünhistokimyasal sonuçları, bizim çalışmamızdaki MMP-1 sonucu ile uyumlu değildir. Ancak sonucun uyumsuz olmasının, doku-MMP-1 seviyesi belirlediğimiz gruplarda, deneysel faktörlerden (n sayısının sınırlı olması) kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Gündüz ve ark (2006)'nın 55 LP'li birey ve 11 sağlıklı bireyin deri biyopsilerini inceledikleri çalışmada; T hücrelerinden salınan MMP'lerin bazal membranı yıkıma uğrattıklarını, LP'li bireylerde sağlıklı bireylere göre MMP-2 ve MMP-3 ekspresyonunun çok az olduğunu belirtmişlerdir. LP'li bireylerde immünohistokimyasal değerlendirmede artmış MMP-9'un, bazal membran bileşenlerini yıktığını ve apoptozisi başlattığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, biyopsi kaynakları farklı olmakla birlikte LP'li bireylerde MMP-9'un fazla çıkması MMP-9'un bağ dokusu ve bazal membran komponentlerini yıkabileceği ve

apoptozisi başlatabileceği hipotezini desteklemektedir. Buna karşın Gündüz ve ark (2006)'nın çalışmasında MMP-2 ve MMP-3 ekspresyonunun LP grubunda az çıkması, MMP-2 ve MMP-3 enzimlerinin LP'nin akut dönemlerinde artan salınımının, kronik döneme geçildikçe salınımın azaldığı hipoteziyle savunulmuştur (Gianneli ve ark 1996). Çalışmamızda MMP-2 ve MMP-3 enzimleri incelenmemekle birlikte, MMP-9 enzimi açısından sonuçlarımız tutarlılık göstermektedir.

Mazzarella ve ark (2005)'nın çalışmalarına, 26 OLP'li birey (14 retiküler form OLP, 12 eroziv form OLP) ve kontrol grubu olarak 7 bireyi dahil etmişler ve lezyon bölgesinden alınan biyopsilerde semi-kantitatif RT-PCR yöntemi kullanarak MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-19, TIMP-1 ve TIMP-2 ekspresyonunu incelemişlerdir. OLP'li hastalarda, sağlıklılara göre, MMP-1 ekspresyonunun daha fazla olduğunu, OLP formu olarak incelendiğinde ise eroziv OLP'da MMP-1 ve MMP-3 ekspresyonun retiküler tipe göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde MMP-9 ve MMP-19 ekspresyonunun da OLP'li hastalarda kontrol grubuna göre fazla olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada MMP:TIMP dengesinin OLP hastalarında önemli olduğunu belirtmişlerdir. Mazzarella ve ark (2005)'nın MMP ekspresyonlarının, OLP'nin klinik formlarına göre değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmamızda lezyon bölgesine yakın dişetinden alınan doku örneklerinde, LP grubunda bağ dokusu MMP-9 miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fazla, doku TIMP-1 miktarı ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkarken, doku MMP-1 boyanmasında LP grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Mazzarella ve ark (2005)'nın sonuçları, bizim epitel ve bağ dokusundaki MMP-9 ve TIMP-1 verileriyle uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda LP'nin klinik formlarına göre yapılan değerlendirmelerde, eroziv LP grubundan alınan dişeti biyopsileri retiküler tip LP grubuyla kıyaslandığında MMP-1 immünhistokimyasal boyama değerleri istatistiksel olarak fazla çıkarken, TIMP-1 seviyesi istatistiksel olarak düşük çıkmıştır. LP'nin klinik altgruplarının kıyaslanması açısından, sonuçlarımız Mazzarella ve ark (2005)'nın yaptığı çalışma ile tutarlılık göstermektedir. Mazzarella ve ark (2005)'nın mRNA düzeyinde kıyaslama yapmışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada ise enzimler dokuda immünhistokimayasal yöntemle tespit edilmiştir. Yöntemler farklı olmakla birlikte, elde edilen sonuçların uyumlu olması ve enzimlerdeki artışın DOS ile de

paralel olması, LP hastalık patogenezinde enzimlerin rolünü, ayrıca periodontal dokular üzerine etkisini ortaya çıkarmaktadır.

Giannelli ve ark (1996)'nın yaptığı çalışmada, LP'nin akut döneminde MMP-2 ekspresyonunun fazla olduğu ve MMP-2:TIMP-2 dengesinin bazal membran yıkımında kilit rol oynadığı belirtilmiştir. Bizim araştırmamızda akut ve kronik dönem ayrılarak inceleme yapılmamış ve MMP-2 değerlendirilmemiştir. Ancak MMP enzim miktarındaki artış eğilimi açısından sonuçlarımız Giannelli ve ark (1996)'nın MMP'lerin doku yıkımında önemli rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.

LP'de bağ dokusu ve epitelde izlenen apoptozisin, TNF-α ile ya direkt olarak ya da lezyon bölgesine sitotoksik T lenfositlerinin migrasyonuna neden olarak tetiklediği düşünülmektedir (Gamonal ve ark 2001). Bizim çalışmamızda, apoptozisin değerlendirilmesinde, TNF büyüme faktörü ailesinin hücre yüzey proteini olan, Fas (CD95) kullanılmıştır. LP'de apoptozisin değerlendirildiği çalışmalarda daha çok TUNEL yöntemi ve farklı belirteç moleküller (p53, nur77, receptor, Fas/APO-1-CD95, FADD/MORT1 /CAP 1,2, RIP, CAP-3, CAP-4, Bax, ICE, CPP32, ICE-LAP3, GranzymeB) kullanılmıştır.

Gonzales ve ark (2006)'nın yaptığı araştırmada, 51 OLP'li bireyden alınan lezyon bölgesi biyopsilerinde ve 26 sağlıklı bireyden alınan oral mukoza biyopsilerde immünohistokimyasal analiz ile apoptozis öncülerinden caspase-3, Bcl-2, p53, ki-67 belirteçleri incelenmiş ve sonuçlarında OLP'li hastalarda apoptozisin varlığı caspase-3, Bcl-2, p53, ki-67 ekspresyonu ile tespit edilmiş ve bu belirteçlerin OLP'li hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda, LP ve kontrol gruplarında dişeti biyopsilerinde bağ dokusu apoptozisi tetiklediği bilinen bir belirteç olan CD95 çalışıldı. CD95 değerlerinin, LP gruplarında (LPP+LPG), kontrol gruplarına (P+G) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu izlendi. Bizim çalışmamızda kullandığımız apoptozis belirteci farklı olmakla birlikte, sonuçlarımız Gonzales ve ark (2006)'nın yaptığı çalışma ile uyum içindedir. LP'li hastalarda apoptozisin artmış olması, daha fazla hücrenin programlı bir şekilde yok edildiğini yani dokuda hem epitelde hem de bağ dokusunda hücresel düzeyde sayısal bir azalma olduğunu göstermektedir.

Kim ve ark (2006)'nın 21 OLP'li hasta ve 10 sağlıklı bireyden alınan biyopsilerde, p53, MMP-1, MMP-3 ekspresyonlarını RT-PCR ve TUNEL yöntemiyle incelemişlerdir. Sonuçlarında p53, MMP-1 ve MMP-3 ekspresyonunun OLP'li hastalarda, kontrole göre daha fazla olduğunu, incelenen tüm OLP'li hastalarda apoptozisin varlığını bildirmişlerdir. Bizim araştırmamızda dişeti dokularında yöntem olarak immünhistokimyasal boyama kullanıldı. Kullanılan yöntemler farklı olmakla birlikte, Kim ve ark (2006)'nın yaptığı çalışmada apoptozis sonuçları, bizim çalışmamızla uyum içindedir.

Bascones ve ark (2005)'nın yaptığı çalışmada, TUNEL yöntemi ve immünohistokimyasal analizlerle 32 OLP, 20 sağlıklı bireyde caspase-3 ve p21 incelenmiş, OLP'li hastalar ve sağlıklı bireylerde caspase-3 ve p21 verilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bascones ve ark (2005)'nın yaptığı çalışmanın sonuçları apopstozise girecek hücrelerin tespiti açısından bizim çalışmamızla uyumlu değildir. Bascones ve ark (2005)'nın yaptığı çalışmada biyopsiler lezyon bölgesinden alınmıştır. Bizim araştırmamızda ise biyopsiler lezyon bölgesinden değil, en yakın dişetinden alındı. İki çalışma sonuçlarındaki farklılıkların; biyopsi alım şekli, alındığı yer, kesit oluşturma yöntemleri ve laboratuar işlemlerinde oluşabilecek hatalardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Neppelberg ve ark (2001)'nın 18 OLP'li birey ve 5 sağlıklı bireyde yaptıkları araştırmada, TUNEL ve immünohistokimyasal yöntemlerle CD3, CD4, CD8 ve Fas reseptörlerinden FasR ve FasL'i değerlendirmişler ve OLP'li hastalarda sağlıklılara göre CD3, CD4, CD8, FasR ve FasL ekspresyonunun daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bizim örneklerimizde CD95 değerleri LP gruplarında kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bizim çalışmamız, benzer belirteçler incelenmemekle birlikte Neppelberg ve ark (2001)'nın yaptığı çalışma ile uyum içindedir. Bağdokusu ve epitelde artan programlı hücre ölümü, LP patogenezinin ve ilişkili olarak klinik oral ve periodontal durumun açıklanmasında önemli rol oynamaktadır.

Sklavounou ve ark (2000)'nın yaptığı çalışmada 22 OLP, 10 sağlıklı bireyden biyopsiler alınmış, immünohistokimyasal yöntemlerle TNF-α ve Bcl-2 değerlendirilmiştir. OLP'li bireylerde TNF-α ve Bcl-2 ekspresyonunun, sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda apoptozisin TNF-α üzerinden düzenleyicisi olan CD95 değerlendirildi. Sklavounou ve ark (2000)'nın yaptığı çalışmada apoptozisin pozitif düzenleyicilerinden olan TNF-α'nın, OLP'li bireylerde fazla olması, diğer bir pozitif düzenleyici olan CD95'in de bizim çalışmamızda fazla olduğunun tespit edilmesi, apoptozisin LP hastalığının ilerleyiş ve seyrinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir

Sklavounou ve ark (2004)'nın yaptığı başka bir çalışmada 13 retiküler OLP, 13 eroziv OLP ve 26 sağlıklı bireyden serum örneklerinde ELISA yöntemiyle TNF-α, Fas ve Bcl-2 değerlendirilmiştir. TNF-α, Fas değerleri sağlıklı gruba kıyasla OLP grubunda istatistiksel anlamlı derecede fazla çıkarken, Bcl-2 değerleri açısından gruplar arasındaki fark anlamlı çıkmamıştır. Sklavounou ve ark (2004)'nın yaptığı çalışmada, OLP'nin klinik formları arasında karşılaştırılması yapıldığında eroziv ve retiküler form arasında TNF-α açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Apoptozisin pozitif düzenleyicilerinden olan TNF-α ve Fas, bizim çalışmamızda belirteç olarak kullandığımız CD95'te olduğu gibi OLP grubunda kontrole göre istatistiksel olarak fazla çıkmıştır. Bu açıdan bizim çalışmamızla Sklavounou ve ark (2004)'nın yaptığı çalışma uyum içindedir. Bizim araştırmamızda LP'nin klinik formları arasında CD95 açısından kıyaslama yapıldığında, eroziv form ile retiküler form arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuçlarımız, Sklavounou ve ark (2004)'nın yaptığı çalışma ile bu anlamda benzerlik göstermektedir.

Tobon ve ark (2004)'nın yaptığı çalışmada 30 OLP, 5 sağlıklı bireyden oral mukoza biyopsileri alınıp immünohistokimyasal değerlendirme ile caspase-3 incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, Caspase-3'ün OLP grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçları, apoptozisin sinyal ileti yolundaki düzenleyicileri açısından değerlendirildiğinde uyum içindedir.

Karatsaidis ve ark (2004)'nın yaptığı çalışmada apoptozise uğramış keratinositler TUNEL yöntemi ile incelenmiş ve LP ile sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, apoptozisin belirlenmesinde kullanılan yöntemin farklı

olması ve biyopsilerin alım şeklinin farklı belirlenmesi sonuçların tutarlı olmamasına neden olabileceği düşünülmektedir.

Bloor ve ark (1999)'nın yaptığı araştırmada 26 OLP ve 8 sağlıklı bireyden alınan oral bukkal mukoza biyopsilerde, Bcl-2 ve Bax immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Apoptotik hücrelerin OLP grubunda bağ dokusunda sağlıklı gruba göre fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamız ile tutarlılık göstermektedir.

LP'li bireyler klinik alt grupları olarak incelendiğinde, LP tipleri arasından eroziv Tip LP'li bireylerde, MMP-1, total miktar ve konsantrasyon ve MMP-9 konsantrasyon değerleri açısından diğer tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve TIMP-1 total miktar ve konsantrasyon açısından diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi. Eroziv LP hastalarında lezyon bölgelerinde semptomlara bağlı oral hijyen işlemlerini gerçekleştirmeleri güçleşmektedir. Buna bağlı olarak lezyona yakın bölgelerde diştaşı ve dental plak birikimi çok olmaktadır. Erosiv LP grubunda değerlendirilen bireylerin tamamının periodontitis olması, özellikle de bu hastalık grubunda lezyonların ağrılı olması ve hijyenin gerçekleştirilememesi ile açıklanabileceğinden eroziv LP grubunun dolaylı olarak periodontal hastalık için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

LP'li gruplar ile kontrol grupları arasında periodontal indeksler açısından fark çıkmamakla birlikte, total miktar ve konsantrasyon olarak DOS MMP-1 ve MMP-9 düzeyinin fazla çıkıp, TIMP-1'in düşük çıkmış olması, LP patogenezinin açıklanmasında MMP-1, MMP-9 ve TIMP-1'in önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Biyopsilerde immünohistokimyasal boyama sonrası sonuçlar değerlendirildiğinde, G ile LPG ve P ile LPP grupları arasında MMP-9 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Buna göre doku MMP-9 düzeyinin G grubuna kıyasla LPG'de ve P grubuna kıyasla LPP'de, istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu izlendi. TIMP-1 ekspresyonu incelendiğinde ise yine G ile LPG ve P ile LPP grupları arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Buna göre G grubuna kıyasla LPG grubunda ve P grubuna kıyasla LPP grubunda

TIMP-1 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu gözlemlendi. Doku MMP-1 düzeyi P grubunda LPP grubuna göre, G grubu LPG grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Apoptozis için belirleyici olabileceği düşünülen CD95 düzeyi biyopsilerde incelendiğinde, G ile LPG ve P ile LPP grupları arasında farklılık bulundu. Buna göre doku CD95 düzeyinin G grubuna kıyasla LPG'de, ve P grubuna kıyasla LPP grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Apoptozisin pozitif öncülerinden olan CD95'in LP'li hastalarda fazla sayıda gözlenmesi, LP hastalarında bağdokusu ve bazal membranda yer alan hücrelerde programlı hücre ölümünün daha fazla olduğunu göstermekte ve bu sonuç LP hastalık patogenezini ve periodontal durum ile ilişkilendirilebilmesini açıklamamız için olanak sağlamaktadır.

Bu çalışmanın sınırları dahilinde periodontal doku sağlığı benzer olan bireylerde LP'li olup olmamalarının DOS MMP-1, MMP-9 ve TIMP-1 ve doku MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 düzeylerini etkilediği, MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95'in LP'deki epitel altına lenfositlerin yerleşmesinde, apoptotik keratinositlerin artmasında, epitelyal bazal membranın ayrılmasında, bazal keratinositlerin tutucu elementlerinin (hemidesmozon, falamentler, fibriller) yıkımında ve akantoziste kilit rol oynayan moleküller olabileceği kanısına varılmaktadır. Daha detaylı değerlendirmeler için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Benzer periodontal duruma sahip LP'li ve kontrol grubundaki bireylerin enzimlerindeki istatistiksel farklılıklar, LP patogenezinde, incelediğimiz enzimlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu araştırma, bilgilerimiz dahilinde LP'li bireylerin periodontal durumunun tanımlandığı, DOS ELISA MMP-1, MMP-9, TIMP-1 değerlerinin ve eş zamanlı dişeti doku MMP-1, MMP-9, TIMP-1, CD95 değerlerinin incelendiği ve dermatolojik olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

LP hastalarında, bağdokusu yıkımından sorumlu enzimlerin (MMP) artması ve yıkıma neden olan enzimlerin inhibisyonunu sağlayan enzimlerin (TIMP) de azalması ile ekstrasellüler matriksin daha fazla yıkılması, ayrıca apoptozisin artması ile hücre sayısında azalmanın meydana gelmesi dokunun bütünlüğünü ve fizyolojik remodelasyonu sekteye uğratmaktadır. Bozulmuş doku bütünlüğü, dişeti savunma

mekanizmasında önemli rolü olduğu bilinen epitelin koruyucu etkisinin azalmasına neden olmakta ve mikrobiyal kolonizasyonun daha kolay olabilmesine neden olabilmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın sınırları dâhilinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Bu çalışmada G ile LPG ve P ile LPP gruplarının yaş ortalamaları sigara alışkanlıkları ve diş sayıları birbirine yakın olmakla birlikte, S grubunun yaş ortalaması diğer gruplara kıyasla daha düşük, diş sayıları daha yüksek bulundu.

2. Yaş, diş sayısı ve cinsiyet olarak G ve LPG, P ve LPP gruplarının birbirinden istatistiksel olarak farklı çıkmadı.

3. G grubu ile LPG grubu arasında ve P grubu ile LPP grubu arasında klinik periodontal parametreler ve radyolojik değerlendirme açısından AKK parametresi dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.

4. DOS enzimleri (MMP-1, MMP-9) ve inhibitörü (TIMP-1) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi.

5. DOS MMP-1 total miktarı LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi. MMP-1 total miktar için istatistiksel anlamlılık sırası; LPP>P=LPG>G=S şeklindedir. DOS MMP-1 konsantrasyon LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu belirlendi. MMP-1 konsantrasyonu için istatistiksel anlamlılık sırası; LPP>P=LPG>G=S şeklindedir. MMP-1 değerlendirildiğinde total miktar ve konsantrasyon için gruplar arasında istatistiksel farklılıkların benzerlik gösterdiği izlendi.

6. DOS TIMP-1 total miktarının, LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu tespit edildi TIMP-1 total miktar için istatistiksel anlamlılık sırası; LPP<P=LPG<G=S şeklindedir. DOS TIMP-1 konsantrasyon miktarı LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu izlendi. TIMP-1 konsantrasyonu için istatistiksel anlamlılık sırası; LPP<P=LPG<G<S şeklindedir. Total miktar ve konsantrasyon TIMP-1 değerleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel farklılıkların benzerlik gösterdiği izlendi.

7. DOS MMP-9 total miktarı LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit edildi. DOS MMP-9 konsantrasyon düzeyleri için istatistiksel anlamlılık sırası; LPP>P>LPG=G=S şeklindedir. MMP-9 total miktar ve konsantrasyon için gruplar arası istatistiksel farklılıklar benzerlik göstermediği tespit edildi.

8. LP tipleri arasından Eroziv Tip LP'li bireylerde, MMP-1, total miktar ve konsantrasyon ve MMP-9 konsantrasyon değerleri açısından diğer tiplere göre istatistiksel olarak yüksek olduğu ve TIMP-1 total miktar ve konsantrasyon açısından diğer gruplara göre istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edildi.

9. Dişeti dokusunda boyanan MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi.

10. Doku MMP-1 düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. (p=0,000). Doku MMP-1 düzeyi P grubunda LPP grubuna göre, G grubu LPG grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Dokuda boyanan MMP-1 düzeyi için istatistiksel anlamlılık sırası; LPG<LPP<S=G<P şeklindedir.

11. Doku TIMP-1 düzeyi açısından gruplar arası farklılık incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi (p=0,038). G ile LPG ve P ile LPP grupları arasında anlamlı farklılık olduğu izlendi. Buna göre doku TIMP-1 düzeyinin LPG grubunda, G grubuna kıyasla ve LPP grubunda da, P grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu gözlendi. Doku TIMP-1 düzeyleri değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlılık sırası; LPG<LPP<S=G<P şeklinde olduğu izlendi.

12. Doku CD95 düzeyi açısından gruplar arası farklılık araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptandı (p=0,003). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğu incelendiğinde ise G ile LPG ve P ile LPP grupları arasında farklılık tespit edildi. Buna göre doku CD95 düzeyinin LPG grubunda G grubuna kıyasla ve LPP grubunda da P grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu gözlendi. Doku CD95 düzeyleri değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlılık sırası; LPG>LPP>S=G>P şeklindedir.

13. Artmış MMP ve azalmış TIMP seviyesinin, MMP'lerin ve MMP/TIMP dengesinin yıkım yönünde bozulmuş olmasının, hastalığın patogenezinin

açıklanmasında önemli rol oynayabileceği ve intraepitelyal ve/veya subepitelyal ayrılmaları açıklayabileceği düşünülmektedir.

6. ÖZET

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LİKEN PLANUS HASTALARININ PERİODONTAL, BİYOKİMYASAL VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL İNCELENMESİ

A. Seçkin ERTUĞRUL

Periodontoloji Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2008

Liken planus (LP) kronik enflamatuvar mukokutanoz hastalıklardan olup etiyolojisi tam tanımlanamamıştır. Matriks metalloproteinazlar (MMP) proteolitik enzim ailesinden olup extrasellülar matriks komponentlerini yıkan enzimlerdir. MMP'lerin doku inhibitörü (TIMP)'lar ise Matrix metalloproteinazları inhibe eden enzimlerdir. Çalışmamızın amacı; hasta gruplarında periodontal klinik indekslerin, radyolojik değerlendirmelerin, DOS'daki MMP-1, MMP-9 ve TIMP-1 seviyesini ELİZA yöntemi ile ve diş eti bağ dokusunda immünohistokimyasal boyama ile MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 seviyesini LP hastalar ile kontrol hastalar arasında karşılaştırmaktır.

Çalışmamıza 27 LP (18 periodontitis; LPP, 9 gingivitis; LPG) ve 45 sağlıklı (15 periodontal sağlıklı; S, 15 gingivitis; G, 15 periodontitis; P) dahil edildi. Hastaların, son altı ay için dermatolojik ve periodontal tedavi yapılmamış ve ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edilmiştir. Hasta grupları yaş ve cinsiyet olarak benzer seçilmiştir. Çalışmaya dahil olan bireylerin sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataşman kayıbı (KAK), plak indeksleri (PI), gingival indeksleri (GI) ölçüldü. Alveoler kemik kaybı (AKK) yüzdeleri ise schei cetveli yardımı ile panoramik radyoraflardan ölçüldü. Bireylerde DOS'daki MMP-1, MMP-9 ve TIMP-1 seviyesinin ELİZA yöntemi ile ve dişeti bağ dokusunda MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 seviyesi immünohistokimyasal boyama ile değerlendirildi, LP hastalar ile kontrol hastaları arasında incelenen parametreler açısından karşılaştırma yapıldı.

Veriler incelendiğinde G grubu ile LPG grubu arasında ve P grubu ile LPP grubu arasında klinik periodontal parametreler ve radyolojik değerlendirme açısından AKK parametresi dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$). DOS MMP-1 konsantrasyon ve total miktar değerlerimiz LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu, DOS TIMP-1 konsantrasyon ve total miktarı olarak LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu, DOS MMP-9 total miktarı ve konsantrasyon olarak LPG grubunda G grubuna göre, LPP grubunda P grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi. LP tipleri arasından Eroziv Tip LP'li bireylerde, MMP-1, total miktar ve konsantrasyon ve MMP-9 konsantrasyon değerleri açısından diğer tiplere göre istatistiksel olarak yüksek olduğu ve TIMP-1 total miktar ve konsantrasyon açısından diğer gruplara göre istatistiksel olarak düşük olduğu tespit edildi. Dişeti dokusunda boyanan MMP-1, MMP-9, TIMP-1 ve CD95 değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi. MMP-9 ve CD95 LP grubunda istatistiksel olarak yüksek, TIMP-1 ise istatistiksel olarak düşük çıkmıştır.

Artmış MMP ve azalmış TIMP seviyesinin, MMP'lerin ve MMP/TIMP dengesinin yıkım yönünde bozulmuş olmasının, LP patogenezinin açıklanmasında önemli rol oynayabileceği ve intraepitelyal ve/veya subepitelyal ayrılmaları açıklayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yıkım yönünde değişen enzim ve inhibitorlerinin periodontal hastalık gelişiminde belirleyici bir risk oluşturabileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelime: Liken planus; Matriks metalloproteinazlar; Periodontal hastalıklar

Investigation of the periodontal, biochemical and immunohistochemical findings in lichen planus patieents

Lichen planus (LP) is a chronic inflammatory mucocutaneous condition of unknown etiology. Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of proteolytic enzymes that mediate the degredation of extracellular matrix macromolecules. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) form bimolecular complexes with the active form of MMPs and regulate matrix degradation by blockage of autolytic MMP activation. The purpose of this study was to investigate MMP-1, MMP-9 and TIMP-1 levels in gingival crevicular fluid (GCF) samples using ELISA and MMP-1, MMP-9, TIMP-1 and CD95 level using immunohistochemical steining at gingival biopsis of LP patients and to determine whether these enzymes are involved in the pathogenesis of LP.

In this study, twenty-seven patients with LP (18 periodontitis; LPP, 9 gingivitis; LPG) and 45 healthy individuals (15 periodontal healhy S, 15 gingivitis G, 15 periodontitis P) were included. The diagnosis of LP patients was confirmed clinically and histologically. The patients had received no specific treatment and periodontal management in previous six months. There were no statistically significant differences between the groups in terms of either age or sex. Clinical parameters including probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), plaque index (PI), gingival index (GI) was measured. Alveolar bone loss (ABL) was measured by means of Schei ruller on panoramic radiographs.

Probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), plaque indeks (PI), gingival indeks (GI) were not significantly different with P and LPP, G and LPG, eccept Alveolar bone loss (ABL). The mean levels of total amounts of MMP-1 and MMP-9 in LPP patients were significantly higher than P group ($p<0.05$). Similarly, increased MMP-1 and MMP-9 levels were noted in LPG patients compared with G patients ($p<0.05$). Mean level of total amounts of TIMP-1 was significantly lower in LPP patients when compared to P group ($p<0.05$). Decreased total TIMP-1 level was determined in LPG patients when compared to G ($p<0.05$). At gingival biopsis immunohistochemical levels of MMP-9 and CD95 were significantly higher in LP grups than control. TIMP-1 was significantly lower in LP patients.

The results of this study suggested that MMP-1, MMP-9, TIMP-1 and CD95 may be involved in the pathogenesis of LP. Increased MMP-1 and MMP-9 and decreased TIMP-1 levels in LP patients may cause basal membrane disruption and facilitate matrix degradation in periodontal tissues.

Key words: Lichen planus; Matrix metalloproteinases; Periodontal disease

8. KAYNAKLAR

Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. J Clin Microbiol, 2005; 43: 5721-5732.

Aguirre A, Neiders M, Nisengard R. 'Clinical Periodontology' Ed. By Newman, Takei, 314-315, 2002; W. B. Saunders Company Toronto.

Ahmed AR. Clinical features of pemphigus. Clin Dermatol, 1983; 1: 13-21.

Albrecht M, Banoczy J, Dinya E, Tamas. Gy Occurence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. J Oral Pathol, 1992; 21: 364-366.

Alien JA, Docherty AJ, Barker PJ, Huskisson NS, Reynolds IJ, Murphy G. Binding of gelatinases A and B to type collagen and other matrix components. Biochem, 1995; 309: 299-306.

Alien CM, Beck FM, Rossie KM, Kaul TJ. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1986; 61: 44-46.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol, 1999; 4: 1-6.

Asikainen S, Chen C, Slots J. Likelihood of transmitting Actinobadlius actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in families with periodontitis. Oral Microbiol immunol, 1996; 11: 387-394.

Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. Arch Dermatol, 1995; 131: 539-543.

Aufdemorte TB, De Villez RL, Parel SM. Modified topical steroid therapy for the treatment of oral mucous membrane pemphigoid. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1985; 59: 256-260.

Aufdemorte TB, De Villez RL, Gieseker DR. Griseofulsin in the treatment of three cases of oral erosive lichen planus. Oral Surg, 1983; 55: 459-462.

Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus a demographic study. Community Dent Oral Epidemiol, 1987; 15: 52-56.

Bagan-Sebastian JV, Milian-Masanet MA, Penarrocha-Diago M, Jimenez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. J Oral Maxillofac Surg, 1992; 50: 116-118.

Banoczy J, Roed-Petersen B, Pindborg JJ, lnovay J. Clinical and histologic studies on electrogalvanicaly induced oral white lesions. Oral Surg, 1979; 48: 319-323.

Barankin B, DeKoven J, Can Fam. Psychosocial effect of common skin diseases. Acad Dermatol, 2002; 48: 712-716.

Barankin B, Wasel N. Treatment of inguinal hyperhidrosis with botulinum toxin type A. Int J Dermatol, 2006; 45: 985-986.

Bar-Or A, Nuttall RK, Duddy M, Alter A, Kim HJ, Ifergan I, Pennington CJ, Bourgoin P, Edwards DR, Yong VW. Analyses of all matrix metalloproteinase members in leukocytes emphasize monocytes as major inflammatory mediators in multiple sclerosis Brain, 2003; 126: 2738-2749.

Bascones C, Gonzalez-Moles MA, Esparza G, Bravo M, Acevedo A, Gil-Montoya JA, Bascones A. Apoptosis and cell cycle arrest in oral lichen planus Hypothesis on their possible influence on its malignant transformation. Arch Oral Biol, 2005; 50: 873-881.

Baudet-Pommel M, Janin-Mercier A, Souteyrand P. Sequential immunopathologic study of oral lichen planus treated with tretinoin and etretinate. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1991; 71: 197-202.

Bauzá A, España A, Gil P, Lloret P, Vázquez Doval FJ. Successful treatment of lichen planus with sulfasalazine in 20 patients. Int J Dermatol, 2006; 44: 158-162.

Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amaru GS, De Cantis S, Maresi E. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. Br J Dermatol, 2006; 155: 994-998.

Bhaskar SN. Synopsis of Oral Pathology. The C. V. Mosby Company, 7th edition. St. Louis, Toronto, London, 1986; 417-422.

Bjerke JR. Subpopulations of mononuciear cells in lesions of psoriasis, lichen planus and discoid lupus erythematosus studied using monoclonal antibodies. Acta Derm Venereol, 1982; 62: 477-483.

Bloor BK, Malik FK, Odell EW, Morgan PR. Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1999; 88: 187-195.

Bode W, Femandez-Catalan C, Tschesche H, Grams F, Nagase H, Maskos K. Structural properties of matrix metalloproteinases. Cell Mol Life Sci, 1999; 55: 639-652.

Bork K, Hoede N. Lichen planus: Histologic involvement of an epidermoid cyst. Dermatologica, 1983; 166: 319-321.

Brecx MC, Frohiicher I, Gehr P. Stereological observations on long-term experimental gingivitis in man. J Clin Periodontol, 1988; 15: 621-627, a.

Brecx MC, Lehmann B, Siegwart CM. Observations on the initial stages of healing following human experimental gingivitis. A clinical and morphometric study. J Clin Periodontol, 1988; 15: 123-129, b.

Brew K, Dinakarpandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. Biochim Biophys Acta, 2000; 1477: 267-283.

Brown RS, Bottornley WK, Puente E, Lavigne GL. A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus. J Oral Pathol Med, 1993; 22: 67-72.

Brunner T, Mogil RI, LaFace D. Cell-autonomous Fas (CD95) /Fas-ligand interaction mediates activation-induced apoptosis in T celi hybridomas, Nature, 1995; 373: 441-444.

Burge SM, Frith PA, Millard PR, Wojnarowska F. The lupus band test in oral mucosa, conjunctiva and skin. Br J Dermatol, 1989; 121: 743-752.

Camisa C, Alien CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1986; 62: 393-396.

Camacho A, Pía López J, Ambrosio B. Gingival Involvement of Oral Lichen Planus. Journal of Periodontology 2007; 78: 640-644.

Carrozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2: lichen planus and other diseases. Oral Dis, 2008; 22: 8-9.

Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol, 1996; 34: 645-652.

Cedro M, Chaudhry S, Porter S. OC10 Topical pimecrolimus for the treatment of erosive oral lichen planus. Oral Dis, 2006; 12: 11.

Challacombe SJ. Haematoiogical abnormalities in oral lichen planus, candidiasis, leukoplakia and non-specific stomatitis. Int J Oral Maxillofac Surg, 1986; 15: 72-80.

Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. Br J Dermatol, 2008; 158: 573-577.

Christophers ve Mrowietz. Lichen planus. In: Eisen AZ, Wolff K, Austen K F, Goldsmith L A, Katz S I, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill, 2004; 463–477.

Cohen JJ. Apoptosis, Immunol Today, 1993; 14: 126-130.

Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF, Lombardo G, Fior A, Corrocher R, Bambara LM, Gelio S, Pacor ML. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. J Clin Periodontol, 2008; 35: 244-249.

Crawford J, Wilton J, Richardson P. Neutrophils Die in the Gingival Crevice, Periodontal Pocket, and Oral cavity by Necrosis and not Apoptosis. J Periodontol, 2000; 1121-1128.

Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent Jr RL, Socransky SS. The effect of scaling and root planning on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. J Clin Periodontol, 2000; 27: 30-36.

Daoud MS, Gibson LE, Pittelkow MR. Hydroxyurea dermopathy: a unique lichenoid eruption complicating long-term therapy with hydroxyurea. J Am Acad Dermatol, 1997; 36: 178-182.

De Panfilis, G, Manara G, Ferrari C, Manfredi G, Ailegra F. Imbafance in phenotypic expression of T cell subpopulations during different evolutional stages of lichen planus lesions. Acta Derm Venereol, 1983; 63: 359-375.

Doyle JL, MieIe JF, Ford AS. Diagnosis and treatment of erosive lichen planus: Report of two cases. J Oral Med, 1985; 40: 18-22.

Duijvestijn A, Hamann A. Mechanisms and regulation of lymphocyte migration. Immunol Today, 1989; 10: 23-28.

Dzink JL, Tanner ACR, Haffajee AD, Socransky SS. Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. J Clin Periodontol, 1985; 12: 644-659.

Ebrahimi M, Boldrup L, Coates PJ, Wahlin YB, Bourdon JC, Nylander K. Expression of novel p53 isoforms in oral lichen planus. Oral Oncol, 2008; 44: 156-161.

Edwards L. Vulvar lichen planus. Arch Dermatol, 1989; 125: 1677-1680.

Eisen D, Griffiths C, Ellis CN, Nickoloff BJ, Voorhees JJ. Cyclosporin wash for oral lichen planus. Lancet, 1990; 335: 535-536.

Ejeil AL, Igondjo-Tchen S, Ghomrasseni S, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. J Periodontol, 2003; 74: 188-95.

Ekert PG, Vaux DL. Apoptosis and the immune system. Br Med Bul, 1997; 53: 591-603.

Erkek E, Sahin S, Kilic R, Erdogan S. A case of cheilitis glandularis superimposed on oral lichen planus: successful palliative treatment with topical tacrolimus and pimecrolimus. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007; 21: 999-1000.

Farthing PM, Matear P, Cruchley AT. Langerhans cell distribution and keratinocyte expression of HLADR in oral lichen Planus. J Oral Pathol Med, 1992; 21: 451-455.

Fine JD. Management of acquired bullous skin diseases. N Engl J Med, 1995; 30: 1475-1484.

Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP. Virulence factor of Actinobacillus actinomycetemcomitans. Periodontol 2000, 1999; 20: 136-167.

Flemmig TF. Periodontitis. Ann Periodontol, 1999; 4: 32.

Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. Ophthalmology, 1999; 106: 2136-2143.

Fritsch ve Maldonado. Eritema Multiforme. In: Eisen AZ, Wolff K, Austen K F, Goldsmith L A, Katz S I, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill, 2003; 493–497.

Gamonal J, Bascones A, Acevedo A, Blanco E, Silva A. Apoptosis in chronic adult periodontitis analyzed by In situ DNA breaks, electron microscopy, and immunohistochemistry. J Periodontol, 2001; 71: 517-524.

Garcia-Bravo B, Rons A, Rodriguez-Pichardo A. Oral lichen planus from colophony. Contact Dermatitis, 1992; 26: 279-282.

Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. J Periodontol, 1992; 63: 338-355.

Giannelli G, Brassard J, Foti C, Stetler-Stevenson WG, Falk-Marzillier J, Zambonin-Zallone A, Schiraldi O, Quaranta V. Altered expression of basement membrane proteins and their integrin receptors in lichen planus: possible pathogenetic role of gelatinases A and B. Lab Invest, 1996; 74: 1091-1104.

Gomes-Filho IS, Passos Jde S, Cruz SS, Vianna MI, Cerqueira Ede M, Oliveira DC, dos Santos CA, Coelho JM, Sampaio FP, Freitas CO, de Oliveira NF. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. J Periodontol, 2007; 78: 1731-1740.

Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure regulation and biological functions. Eur J Celi Biol, 1997; 74: 111-122.

Gonzalez-Moles MA, Bascones-Ilundain C, Gil Montoya JA, Ruiz-Avila I, Delgado-Rodriguez M, Bascones-Martinez A. Cell cycle regulating mechanisms in oral lichen planus: molecular bases in epithelium predisposed to malignant transformation. Arch Oral Biol, 2006; 51: 1093-1103.

Goodson JM, Tanner ACR, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal diseases. J Clin Periodontol, 1982; 9: 472-481.

Gorsky M, Raviv M. Efficacy of etretinate (tigason) in symptomatic oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992; 73: 52-55.

Gunduz K, Demireli P, Inanir I, Nese N. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-3, and MMP-9) and fibronectin in lichen planus. J Cutan Pathol, 2006; 33: 545-550.

Gunes AT, Fetil E, Ilknur T, Birgin B, Ozkan S. Naproxen-induced lichen planus: report of 55 cases. Int J Dermatol, 2006; 45: 709-712.

Haake SK, Newman MG, Nisengard RJ, Sanz M. Periodontal Microbiology. In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA (eds). Carranza's Clinical Periodontology. 9th ed. WB Saunders, 2002; 96-112.

Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent Jr RL, Socransky SS. Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. J Clin Periodontol, 1997; 24: 767-776.

Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontology 2000, 1994; 5: 78-111.

Hashimoto K, Shafran KM, Webber PS, Lazarus GS, Singer KH. Anti-cell surface pemphigus autoantibody stimulates plasminogen activator activity of human epidermal cells. A mechanism for the loss of epidermal cohesion and blister formation. J Exp Med, 1983; 157: 259-272.

Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F, Vassilaki I, Peterson C, Stephansson E. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol, 1999; 40: 741-749.

Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1990; 69: 585-590.

Holmstrup P, Soborg M. Cellular hypersensitivity to oral lichen planus lesions in vitro. Acta Allergologica, 1992; 32: 304-315.

Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE. CO2 laser surgery of premalignant lesions. Int J Oral Maxillofac Surg, 1986; 15: 19-24.

Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Contribution of perforin-positive cell infiltration. Arch Dermatol, 1997; 132: 845-849.

Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, Konttinen YT, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. J Clin Periodontol, 1996; 23: 1127-1132.

Itin PH, Hirsbrunner P, Buchner S. Lichen planus: An unusual cause of phimosis. Acta Derm Venereal, 1992; 72: 41-42.

Jainkittivong A, Kuvatanasuchati J, Pipattanagovit P, Sinheng W. Candida in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007; 104: 61-66.

Johansson A, Sandstrom G, Claesson R, Hanstrom L, Kalfas S. Anaerobic neutrophil-dependent killing of ActinobacHlus actinomycetemcomitans in relation to the bacterial leukotoxicity. Eur J Oral Sci, 2000; 108: 136-146.

Ju ST, Panka DJ, Cui H, Ettinger R, El-Khatib M, Sherr DH, Stanger BZ, Marshak-Rothstein A. Fas(CD95)/FasL interactions required for programmed cell death after T-cell activation. Nature 1995; ,373: 444-448.

Kagi D, Vignaux F, Ledermann B, Burki K, Depraetere V, Nagata S, Hengartner H, Golstein P. Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. Science, 1994; 22: 528-530.

Kaplan B, Barnes L. Oral lichen planus and squamous carcinoma. Arch Otolaryngol, 1985; 111: 543-547.

Karatsaidis A, Schreurs O, Axell T, Helgeland K, Schenck K. Identity of TUNEL-positive cells in the oral buccal epithelium of normal mucosa and lichen lesions. J Oral Pathol Med, 2004; 33: 264-268.

Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. Blood Rev, 1993; 12: 7199-7207.

Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer, 1972; 26: 239-257.

Kim SG, Chae CH, Cho BO, Kim HN, Kim HJ, Kim IS, Choi JY. Apoptosis of oral epithelial cells in oral lichen planus caused by upregulation of BMP-4. J Oral Pathol Med, 2006; 35: 37-45.

Kinane DE, Lindhe J. Pathogenesis of Periodontitis. in: Lindhe J, Karring T, Lang NP (eds). Clinical Periodontofogy and imptant Dentistry. 3. ed. Baisen Print. Munksgaard, 1997; 189-225.

Kinane DE, Mooney J, Ebersof e JL. Humoral immune response to Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in periodontal disesase. Periodontol 2000, 1999; 20: 289-340.

Kiran G, Guven AM, Köstü B. Systemic medical management of ovarian pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2005; 91: 177-178.

Konttinen YT, Jungell P, Bergroth V, Hampf G, Kemppinen P, Malmstrom M. PHA stimulation of peripheral blood lymphocytes in oral lichen planus. Abnormality localized between interleukin-2 receptor ligand formation and gamma-interferon secretion. J Clin Lab Immunol, 1989; 28: 33-37.

Kornman KS, Robertson PB. Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis. J Periodontol, 1985; 56: 443-446.

Krasowska D, Bogaczewicz J, Chodorowska G. Development of squamous cell carcinoma within lesions of cutaneous lichen planus. Eur J Dermatol, 2007; 17: 447-448.

Kremer BHA, Loos BG, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Craandijk J, Bulthuis HM, Hutter J, Varaufaki AS, van Streenbergen TJM. Peptostreptococcus micros smooth and rough genotypes in periodontitis and gingivitis. J Periodontol, 2000; 71: 209-218.

Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1987; 63: 48-54.

Kumamato H, Kimi K, Ooya K. Immunohistochemical analysis of apoptosis-related factors (Fas, Fas ligand, caspase-3 and single- stranded DNA) in ameloblastoma, Oral Pathol, 2001; 30: 596-602.

Kvaal SI, Warloe T. Photodynamic treatment of oral lesions. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2007; 26: 127-133.

LalIy ET, Kieba İR, Sato A, Green CL, Rosenbtoom J, Korostoff J, Wang JF, Shenker BJ, Ortlepp S, Robinson MK, Billings PC. RTX toxins recognize a B-2 integrin on the surface of human target celis. J Biol Chem, 1997; 272: 30463-30469.

Lee HW, Lee DK, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Segmental lichen aureus: combination therapy with pentoxifylline and prostacyclin. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006; 20: 1378-1380.

Lee W, Aitken S, Sodek J, Me Culloch CA. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. J Periodontal Res, 1995; 30: 23-33.

Lin S, Hahn L, Kwan H. Subsets of T lymphocytes in peripheral blood of patients with oral lichen planus. Int J Oral Maxillofac Surg, 1988; 17: 84-86.

Linden G, Patterson C, Evans A, Kee F. Obesity and periodontitis in 60-70-year-old men. J Clin Periodontol. 2007; 34: 461-466.

Liu ZW, Lin TN, He GZ. Research of compound cyclosporin A mouthwash in the treatment of oral lichen planus. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2006; 25: 183-184.

Lo Russo L, Fedele S, Guiglia R, Ciavarella D, Lo Muzio L, Gallo P, Di Liberto C, Campisi G. Diagnostic pathways and clinical significance of desquamative gingivitis. J Periodontol, 2008; 79: 4-24.

Loesche WJ, Syed SA, Schmidt E, Morrison EC. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. J Periodontol, 1985; 56: 447-456.

Löe H. The gingival index, the plaque index and the retantion index systems. J Clin Periodontol, 1967; 38: 61-70.

Lundqvist EN, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005; 20: 661-666.

Lundstrom JMC. Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. Int J Oral Surg, 1983; 12: 147-152.

Macuch PJ, Tanner AC. Campylobacter species in health, gingivitis and periodontitis. J Dent Res, 2000; 79: 778-792.

Marini A, Wagenmann M, Ting E, Hengge UR. Squamous cell cancer and human papillomavirus infection in oral lichen planus: case report and literature review. Dermatol Surg, 2007; 33: 756-760.

Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. Ann Periodontol, 1999; 4: 7-19.

Mattsson J, Sundqvist KG, Heimdahl A, Dahllof G, Ljungman P, Ringden O. A comparative immunological analysis of the oral rnucosa in chronic graft-versus-host disease and oral lichen pianus. Arch Oral Biol, 1992; 37: 539-547.

Mauduit G, Fernandez-Bussy R, Thivolet J. Sequential enumeration of peripheral blood T cell subsets in lichen planus. Clin Exp Dermatol, 1984; 9: 256-262.

Mazzarella N, Femiano F, Gombos F, Giuliano M. Matrix metalloproteinase gene expression in lichen planus. JEADV, 2005; 20: 953-957

Mellemkjaer L, Andersen V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1997; 40: 761-768.

Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. J Clin Periodontol, 2006; 32: 1029-1033.

Minicucci EM, Weber SA, Stolf HO, Ribeiro DA. Oro-genital lichen planus: Report of two cases. Maturitas, 2008; 11: 14-15.

Moutasim KA, Poate TW, Setterfield JF, Challacombe SJ. A case of vulvovaginal gingival lichen planus in association with Good's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 2008; 105: 57-60.

Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. J Periodontol, 2007; 78: 2289-2302.

Nagata S, Golstein P. The Fas death facto, Science, 1995; 267: 1449-1455.

Naylor GD. Treating erosive lichen planus with griseofulvin: A report of four cases. Quintessence Int, 1990; 21: 943-947.

Neppelberg E, Johannessen AC, Jonsson R. Apoptosis in oral lichen planus. Eur J Oral Sci, 2001; 109: 361-364.

Nickoloff BJ, Reusch MK, Bensch K, Karasek MA. Preferential binding of monocytes and Leu 2+ T lymphocytes to interferon-gamma treated cultured skin endothelial cells and keratinocytes. Arch Dermatol Res, 1988; 280: 235-245.

Nisengard RJ. Periodontal implications: mucocutaneous disorders. Ann Periodontol, 1996; 12: 401-438.

Novak MJ. Necrotizing ulcerative periodontitis. Ann Periodontol, 1999; 4: 74-77.

Noxon S, King G, Gu G, Huang G. Osteoclast clearance from periodontal tissues during orthodontic tooth movement, Am J Orthod and Dentofac Orthop, 2001; 466-476.

Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. Ann Periodontol, 1996; 1: 179-225.

Osborne BA. Apoptosis and the maintenance of homoeostasis in the immune system. Curr Opin Immunol, 1996; 8: 245-254.

Page RC, Altman LC, Ebersole JL, Vandesteen GE, Dahlberg WH, Williams BL, Osterberg SK. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. J Periodontol, 1983; 54: 197-209.

Pakravan M, Klesert TR, Akpek EK. Isolated lichen planus of the conjunctiva. Br J Ophthalmol 2006; 90: 1325-1326.

Perry D, Fazel N. Zosteriform lichen planus. Dermatol Online, 2006; 12: 3.

Quispel R, van der Worp HB, Pruissen M, Schipper ME, Oldenburg B. Fatal aseptic meningoencephalitis following infliximab treatment for inflammatory bowel disease. Gut, 2006; 55: 1056.

Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008; 105: 187-193.

Rich AM, Reade PC. A quaitative assessment of Langerhans cells in oral lichen pianus and leukoplakia. Br J Dermatol, 1989; 120: 223-228.

Sakai T, Kiyoshima T, Kobayashi I, Age-dependent changes in the distribution of BrdU- and TUNEL-positive cells in the murine gingival tissue. J Periodontol, 1999; 24: 973-980.

Safkan-Seppala B, Ainamo J. Periodontal conditions in insulin -dependent diabetes meilitus. J Clin Periodontol, 1992; 19: 24-29.

Scardina GA, Cacioppo A, Carini F, Ruggieri A, Valenza V, Messina P. Periodontal morphological microcirculation in oral lichen planus. Ital J Anat Embryol. 2007; 112: 281-291.

Schattner E, Friedman SM. Fas expression and apoptosis in human B celis, Immunol Rec, 1996; 15: 246-257.

Schiodt M, Holmstrup P, Dabelsteen E, Ullman S. Deposits of immunoglobulins, complement and fibrinogen in oral lupus erythematosus, lichen pianus and leukoplakia. Oral Surg, 1981; 51: 603-608.

Schwartz MP, Sigurdsson V, Vreuls W, Lubbert PH, Smout AJ. Two siblings with lichen planus and squamous cell carcinoma of the oesophagus.Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006; 8: 1111-1115.

Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus , Oral Dis, 2008; 46: 15-21.

Scully C, EI-Kom M. Lichen pianus: Review and udate on pathogenesis. J Oral Pathol, 1985; 14: 431-458.

Seltzer S, epitel in: Junqueira L, Carneiro J, Kelley R. Basic Histology, eighth edition, Lange Medikal Book, 2005, 58-69 2005

Seymour GJ, Powell RN, Aitken JF. Experimental gingivitis in humans. A clinical and histologic investigation. J Periodontol, 1983; 54: 522-528.

Shenker BJ, Hoffmaster RH, McKay TL. Demuth DR. Expression of the cytoskethal distending toxin (Cdt) operon in Actinobacillus actinomycetemcomitans: evidence that the CdtB protein is responsible for G2 arrest of the cell cycle in human T ceils. J Immunol, 2000; 165: 2612-2618.

Shipley JM, Wesselschrnidt RE, Kobayashi D, Ley TJ,. Shapiro SD. Metalloelastase is required for macrophage-mediated proteolysis and matrix invasion in mice. Proc Nati Acad Sci, 1996; 93: 3942-3946.

Silness P and Löe H. Periodontal disease in pregnancy. II Correlation between oral hygiene and periodontal condition, Acta Odontol Scand, 1964; 22: 112-135.

Silverman SJR, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen pfanus: Persistence, remission and malignant association. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1985; 60: 30-34.

Silverman SJR, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1991; 72: 665-670.

Simon M JR, Keller J. Subpopulations of T lymphocytes in peripheral blood and in skin lesions in lichen ruber planus. Dermatologica, 1984; 169: 112-116.

Singh SK, Saikia UN, Ajith C, Kumar B. Squamous cell carcinoma arising from hypertrophic lichen planus. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006; 20: 745-746.

Sklavounou A, Chrysomali E, Scorilas A, Karameris A. TNF-alpha expression and apoptosis-regulating proteins in oral lichen planus: a comparative immunohistochemical evaluation. J Oral Pathol Med, 2000; 370-375.

Sklavounou AD, Laskaris G, Angelopoulous AP. Serum immunoglobulins and complement (C3) in oral lichen planus. Oral Surg, 2004; 55: 47-51.

Socransky SS, Haffajee AD. Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assessment. J Periodontol Res, 1991; 26: 195-212.

Sorsa T, Ding YL, Ingman T, Salo T, Westerlund U, Haapasalo M, Tschesche H, Konttinen YT. Cellular source, activation and inhibition of dental plaque collagenase. J Clin Periodontol, 1995; 22: 709-717.

Stanley JR. Autoantibodies against adhesion molecules and structures in blistering skin diseases. J Exp Med, 1995; 181: 1-4.

Stanley K. Büllöz pemfigoid. In: Eisen AZ, Wolff K, Austen K F, Goldsmith L A, Katz S I, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill, 2004; 485-489.

Strauss RA, Fattore LD, Soltani K. The association of mucocutaneous lichen planus and chronic liver disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1989; 68: 406-410.

Sugerman PB, Voltz MJ, Savage NW, Basford KE, Seymour GJ. Phenotypic and functional analysis of peripheral blood lymphocytes in oral lichen planus. J Oral Pathol Med, 1992; 21: 445-450.

Suite M. The epidemiology of psoriasis in a dermatology clinic in a general hospital in Port-of-Spain, Trinidad and Tobago, West Indies. West Indian Med J, 2006; 55: 399-402.

Summey BT, Bowen SE, Allen HB. Lichen planus-like atropic dermatitis: expanding the differential diagnosis of spongiotic dermatitis, 2008; 35: 311-314.

Sutinen M, Kainulainen T, Hurskainen T, Vesterlund E, Alexander JP, Overall CM, Sorsa T, Salo T. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 and -2) and their inhibitors (TIMP-1, -2 and -3) in oral lichen planus, dysplasia, squamous cell carcinoma and lymph node metastasis. Br J Cancer, 1998; 77: 2239-2245.

Suzuki K, Enghild JJ, Morodorni T, Salvesen G, Nagase H. Mechanisms of activation of tissue procollagenase by matrix metalloproteinase 3 (strornelysin). Biochemistry, 1990; 10261-10270.

Takahashi T, Tanaka M, Brannan C. Generalized lymphoproliferative disease in mice, caused by a point mutation in the Fas ligand, Cell, 1994; 76: 989-996.

Takeuchi Y, Tohnaij, Kaneda T, Nagura H. Immunohistochemical analysis of cells in mucosal lesions of oral lichen Planus. J Oral Pathol, 1988; 17: 367-373.

Tamizi M, Moayedi M. Treatment of gingival lichen planus with a free gingivai graft: A case report. Quintessence Inl, 1992; 23: 249-251.

Thongprasom K, Luangjarrnekorn L, Sererat T, Taweesap W. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen Planus. J Oral Pathol, 1992; 21: 456-458.

Tobon-Arroyave SI, Villegas-Acosta FA, Ruiz-Restrepo SM, Vieco-Duran B, Restrepo-Misas M, Londono-Lopez ML. Expression of caspase-3 and structural changes associated with apoptotic cell death of keratinocytes in oral lichen planus. Oral Dis, 2004; 10: 173-178.

Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. N Engl J Med, 2007; 356: 911-920.

Tonetti MS, Mombelli A. Early-onset periodontitis. Ann Periodontol, 1999; 4: 39-53.

Trueb RM, Didierjean L, Fellas A, Elias A, Borradori L. Childhood bullous pemphigoid: report of a case with characterization of the targeted antigens. J Am Acad Dermatol, 1999; 40: 338-344.

Tunalı M. Deneysel diyabet oluşturulmuş ratlarda periodontal dokularda apotozisin in situ olarak incelenmesi. Selçuk Üniversitesi Doktora Tezi, 2005.

Tuter G, Serdar MA, Yalim M, Gurhan IS, Balos K. Evaluation of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in gingival fibroblasts of cyclosporin A-treated patients. J Periodontol, 2002; 73: 1273-1278.

Van Parijs L, Abbas AK. Role of Fas-mediated cell death in the regulation of immune responses. Curr Opin Immunol, 1996; 8: 355-361.

Vincent SD, Fotos PG, Baker KA, Williams JP. Oral lichen planus: The clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1990; 70: 165-171.

Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases structure. function. and biochernistry. Circulation Research, 2003; 2: 827-839.

Voute ABE, Schulten AJM, Langendijk PNJ, Kostense PJ, Van Der Waal l. Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind, placebo-cotrolled clinical study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1993; 75: 181-185.

Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. J Oral Pathol Med, 1990; 19: 3893-3896.

Wenzel J, Philipp-Dormston W, Bieber T, Tuting T. Topical treatment of bullous pemphigoid with tacrolimus. Case report with brief literature review. J Dtsch Dermatol Ges, 2006; 3: 207-210.

Wilder R, Robinson C, Jared HL, Lieff S, Boggess K. Obstetricians' knowledge and practice behaviors concerning periodontal health and preterm delivery and low birth weight. J Dent Hyg, 2007; 4: 81.

Williemze R, De Graaff-Reitsma CB, Cnossen J, Van Vloten WA. CJLM: Characterization of T cell subpopulations in skin and peripheral blood of patients with cutaneous T-cell lymphomas and benign inflammatory dermatoses. J Invest Dermatol, 1983; 80: 60-66.

Wilson ME, Hamilton RG. Immunogiobulin G subclass response of juvenlle periodontitis subjects to principal outer membrane proteins of Actinobacilius actinomycetemcomitans. lnfect Immun, 1995; 63: 1062 -1069.

Woo TY. Systemic isotretinoin treatment of oral and cutaneous lichen planus. Cutis, 1985; 35: 385-393.

Wyllie AH. Apoptosis and carcinogenesis. Eur J Cell Biol, 1997; 73: 189-197.

Xia J, Li C, Hong Y, Yang L, Huang Y, Cheng B. Short-term clinical evaluation of intralesional triamcinolone acetonide injection for ulcerative oral lichen planus. J Oral Pathol Med, 2006; 35: 327-331.

Yamasaki S, Origuchi T, Nakata K, Toriyama K, Taguchi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. Mod Rheumatol, 2004; 14: 169-173.

Yancey KB, Egan CA. Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. JAMA, 2004; 19: 350-356.

Yong T, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous svstem. Nat Rey Neurosci, 2001; 2: 502-511.

Zhang WP, Chen Y, Geng N, Tian K, Bao DM, Yang MZ. The role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in oral lichen planus Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2006; 41: 420-421.

Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. J Cutan Pathol, 2001; 28: 72-82.

9. ÖZGEÇMİŞ

Karaman'da 1979 yılında doğdu. Kale İlkokulu'nu 1987'de, Karaman Anadolu Lisesi'ni 1994'de, Mersin Fen Lisesi'ni 1997'de bitirdi. Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldu ve 2002'de Sağlık Bakanlığı'na dişhekimi olarak atandı. 2003'de Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi olarak göreve başladı. Halen Sağlık Bakanlığı Konya Ağız Diş Sağlığı Merkezi'nde dişhekimi olarak çalışmaktadır.