TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEHÇET HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE PERİODONTAL SAĞLIK DÜZEYİ VE İLGİLİ KLİNİK PARAMETRELERİN AKUT FAZ PROTEİNLERİYLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çiğdem AKYOL

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. S. Hamit BOSTANCI

2006- ANKARA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller	viii
Çizelgeler	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Behçet Hastalığı	2
1.1.1. Klinik Bilgiler	2
1. 1. 2. Tanı	7
1. 1. 3. Etyopatogenez	8
1. 1. 4. Tedavi	18
1. 2. Periodontal Hastalıklar	24
1. 2. 1. Periodontitis ve Sistemik Hastalık Yatkınlığı	26
1. 2. 2. Etyopatogenez	27
1. 3. Tekrarlayan Aftöz Stomatit (RAS)	43
1. 3. 1. Klinik Bulgular	43
1. 3. 2. Etyopatogenez	45
1. 3. 3. Tedavi	46
1. 4. C-reaktif protein	47
1. 4. 1. Periodontal Hastalıklar ve C-Reaktif Protein	49
1. 4. 2. Behçet Hastalığı ve CRP	52
1. 5. Eritrosit Sedimentasyon Oranı (ESR)	52

2. GEREÇ VE YÖNTEM 55
2. 1. Çalışmanın Birinci Bölümü 55
2. 1. 1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri 55
2. 1. 2. Anket 57
2. 1. 3. Biyokimyasal Değerlendirme 60
2. 1. 4. Periodontal Değerlendirme 60
2.2. Çalışmanın İkinci Bölümü 62
2.3. İstatistiksel Analiz 63

3. BULGULAR 65
3. 1. Çalışmanın Birinci Bölümüne Ait Bulgular 65
3. 2. Çalışmanın İkinci Bölümüne Ait Bulgular 72

4. TARTIŞMA 78
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 108
ÖZET 111
SUMMARY 113
KAYNAKLAR 115
ÖZGEÇMİŞ 126

ÖNSÖZ

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Behçet Ünitesi'nde gerçekleşmiş olup bu bölüme düzenli olarak gelen Behçet hastaları muayene edilmiştir. Bu nedenle hasta popülasyonun oluşmasında çok zorluk çekilmemiştir. Araştırmamızda hastanın rutin tetkikinde var olan parametrelerden CRP ve ESR değerleri kullanılmış olup hastalardan tekrar kan alınmasına gerek kalmamıştır. Araştırmam ve doktora eğitimim süresince bir çok kişinin bana yardımı olmuştur.

Doktora eğitimim boyunca her konudaki bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan ve anlayış ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli danışmanım Sn. Prof. Dr. S. Hamit BOSTANCI'ya,

Düşünceleriyle bana yol gösteren ve tezimin her aşamasında hoşgörü ve sabır ile benimle yakından ilgilenen, kendisini her yönüyle örnek aldığım değerli hocam Sn. Doç. Dr. Ayşe BOYVAT'a,

Doktora eğitimim süresince hiçbir konuda benden yardımlarını ve desteğini esirgemeyen kendilerinden çok şey öğrendiğim Sn. Prof. Dr. Meral Günhan ve Sn. Prof. Dr. Elif Ünsal'a

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimi ile bana destek olan Sn. Yrd. Doç. Dr. Cem Gürgan'a

Anlayışları ve bilgilerini her zaman bizimle paylaşan anabilim dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezimin gerçekleştirilmesine olanak sağlayan ve değerli fikirleriyle yol gösteren Sn. Prof. Dr. Aynur Akyol'a,

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim güleryüzleriyle her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarım Sn. Dr. Dt. Özlem Fentoğlu, Sn. Dt. Canan Önder, Sn. Dt. Şivge Akgün, Sn. Dt. Selda Korkmaz ve diğer tüm periodontoloji anabilim dalı asistanlarına,

Tezimin materyal oluşturma aşamalarında içtenlikle bana yardımcı olan ve sağladıkları güzel çalışma ortamı için başta Sn. Dr. Nisa Y. Akay olmak üzere diğer tüm dermatoloji anabilim dalı asistanlarına,

Sonsuz sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda oldukları için sevgili aileme,

Gülen güzel gözleri ve temiz kalbiyle hep yanı başımda olan en iyi dostum sevgili eşim Dt. Tolga AKYOL'a

İçtenlikle teşekkür ederim.

SİMGELER ve KISALTMALAR

<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
≤	: Küçük eşittir
≥	: Büyük eşittir
γδ T	: Gama-Delta T
µg\ml	: Mikrogram/ Mililitre
Δ	: Değişim
Aa	: Actinobacillus actinomycetemcomitans
AECA	: Anti Vasküler Endotel Hücre Antikorları
B. forsythus	: Bacteroides forsythus
BH	: Behçet Hastalığı
CD	: Sondalamada Cep Derinliği
CPITN	: Community Periodontal Index for Treatment Needs
CRP	: C-Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
E. Coli	: Escherichia coli
EBV	: Epstein-Barr Virus
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Oranı
ET-1	: Endotelin 1
fMLP	**:** Formyl- Methionyl- Leucyl- Phenylalanine
Gr(-)	: Gram negatif
Gr(+)	: Gram pozitif
HCMV	: Human Cytomegalovirus
HDL	: High Density Lipoprotein
HHV-	: Human Herpes Virüs
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HPV	: Human Papilloma Virus
hs-CRP	: High-sensitive C-Reaktif Protein
HSP	: Heat Shock Protein
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HSV-1	: Herpes Simpleks Virüs Tip 1
IFN γ	: İnterferon gama
IFNα2a	: İnterferon alfa 2 a
IgA	: Immunglobulin A
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
IL- 1	: İnterlökin-1
IL- 1α	: İnterlökin-1-alfa
IL- 1β	: İnterlökin-1-beta
IL- 4	: İnterlökin-4

IL- 6	: İnterlökin-6
IL- 8	: İnterlökin-8
IL- 12	: İnterlökin-12
IÜ	: İnternational Ünit
KAS	: Klinik Ataçman Seviyesi
Kd	: Kilodalton
kg	: Kilogram
L	: Litre
LDL	: Low Density Lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarit
maks.	: Maksimum
mg	: Miligram
mg\l	: miligram \ litre
MICA	: MHC class 1 related gen A
min.	: Minimum
mm	: Milimetre
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi
NK	: Natürel Killer
P. gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
P. intermedia	: Prevotella intermedia
P. micros	: Peptostreptococcus micros
PCR	: Polimerase Chain Reaction
PGE2	: Prostaglandin E2
PI	: Plak İndeks
PNL	: Polimorfonükleer Lökosit
RAS	: Reküran Aftöz Stomatit
RNA	: Ribonükleik asit
S. faecalis	: Streptococcus faecalis
S. intermedius	: Streptococcus intermedius
S. pyogenes	: Streptococcus pyogenes
S. salivarius	: Streptococcus salivarius
S. sanguis	: Streptococcus sanguis
SKİ	: Sondalamada Kanama İndeksi
SOD	: Superoksit Dismutaz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
T. Ö.	: Tedavi Öncesi
T. S.	: Tedavi Sonrası
TCR	: T Cell Receptor
TCRγδ	: T Cell Receptor gama-delta
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TNF-β	: Tümör Nekroz Faktör-Beta
vWf ag	: Von Willebrand Faktör Antijeni
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
µmol/L	: Mikromol / Litre

ŞEKİLLER

Şekil 3. 1.	Çalışmaya katılan grupların dağılımı.	65
Şekil 3. 2.	Behçet hastalığına ait klinik bulgular.	66
Şekil 3. 3.	Periodontal parametrelerin ve CRP seviyesinin ortalama değerleri.	67
Şekil 3. 4.	Behçet ve RAS hastalarında ayda çıkan aft sayısı, son 3 ayda çıkan aft sayısı, aftların iyileşme süreleri ve ESR 'nin ortalama değerleri.	67
Şekil 3. 5.	Tedavi edilmeyen grupta başlangıç ve 3 ay sonraki CRP, ESR ve PI, CD, KAS ve SKİ' nin ortalama değerleri.	73
Şekil 3. 6.	Tedavi edilen grupta başlangıç ve 3 ay sonraki CRP, ESR ve PI, CD, KAS ve SKİ' nin ortalama değerleri.	74
Şekil 3.7.	Tedavi ve kontrol gruplarındaki başlangıç ve 3 ay sonraki son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresinin ortalama değerleri.	75

ÇİZELGELER

Çizelge 1. 1.	Uluslararası Behçet Hastalığı Araştırma Grubunun kriterleri	8
Çizelge 3. 1.	Araştırmaya katılan bireylerin özellikleri.	65
Çizelge 3. 2.	Grupların periodontal sağlık durumlarına göre dağılımı.	68
Çizelge 3. 3.	RAS ve Behçet hastalarında hasta ve sağlıklı gruplara ait ayda çıkanortalama aft sayısı, son 3 ayda çıkan aft sayısı, aftların iyileşme süresi, ESR ve CRP seviyesi.	68
Çizelge 3. 4.	Araştırmaya dahil edilen her grupta kadın ve erkek bireylerde gözlenen ortalama yaş, cinsiyet, PI, CD, KAS değerleri, ortalama BOP yüzdesi, CRP ve ESR seviyeleri, ayda ve son 3 ayda çıkan aft sayısı, aftların iyileşme süreleri.	70
Çizelge 3. 5.	Behçet hastalığı olan bireyler, RAS hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun periodontal parametreleri, CRP ve ESR seviyeleri, ayda çıkan aft sayıları, son 3 ayda çıkan aft sayıları ve aftların iyileşme süreleri.	71
Çizelge 3. 6.	Araştırmanın ikinci bölümüne katılan bireylerin özellikleri.	72
Çizelge 3. 7.	Bireylerin başlangıç ve 3.ay periodontal parametreleri. CRP ve ESR seviyeleri ve son 3 ayda çıkan aft sayısı ve iyileşme sürelerinin ortalama değerleri.	76

1. GİRİŞ

İnsanlarda yaygın olarak gözlenen hastalıklardan biri olan periodontitis periodontal ligament ve alveoler kemiğin enflamatuar yıkımı ile sonuçlanan enfeksiyöz bir durumdur (Scanapiero, 1998). Önceden periodontal yıkım nedeni olarak nonspesifik bakteriyel plak birikimi düşünülürken artık periodontitisin gram (–) mikroorganizmalarla ilişkili infeksiyöz bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde konağın önemli rolü olduğu da vurgulanmaktadır. Periodontal hastalık oluşumu için patojenik bakterilerin gerekli olmasına rağmen bu bakterilerin tek başına bulunmaları hastalık oluşumu için yeterli değildir. Konak hastalığa yatkın değilse patojenik bakteriler klinik bir sorun yaratmaz .

Genetik, çevresel ya da kazanılmış faktörler de periodontitis için bir risk oluşturmaktadır (Page veark., 1997). Çevresel ya da kazanılmış risk faktörleri arasında sigara içimi, Diabetes Mellitus gibi sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı, konak cevabını değiştiren hastalıklar, stres, mikrobiyal dental plak ve zayıf oral hijyen yer almaktadır (Genco ve ark., 1998).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, periodontal hastalık ve sistemik hastalıklar arasındaki çift yönlü ilişki üzerinde odaklanmıştır. Çeşitli sistemik hastalıkların periodontal hastalık gelişimi ve ilerlemesi üzerine etkisini değerlendiren ve bu hastalıkların periodontal hastalık için bir risk faktörü olup olmadığını araştıran bir çok çalışma yapılmaktadır.

Bunun yanı sıra periodontal enfeksiyonların da sistemik hastalıklar için bir risk faktörü ve indikatörü olabileceğini araştıran çalışmalar da literatürde sıklıkla yer almaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar, diabet, sigara kullanımı, stres, hamilelik, romatolojik hastalıklar ve genetik bozukluklar ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişki bir çok çalışmada değerlendirilmiştir.

Biz de çalışmamızda, hastanın düzenli oral hijyen alışkanlıklarını etkileyen, oral aftların oluşumu ile karakterize bir hastalık olan Behçet hastalığına sahip bireylerin periodontal sağlık durumunu incelemeyi amaçladık.

Sistemik hastalıkların, periodontal sağlık üzerine olan etkisi son zamanlarda literatürde fazlasıyla yer almaktadır; ancak, literatürde Behçet hastalığına sahip bireylerdeki periodontal hastalık ile ilişkili klinik parametrelerin akut faz proteinleriyle ilişkisini inceleyen bir çalışma yoktur. Bununla birlikte yine literatürde periodontal tedavinin Behçet Hastalığı'nın klinik seyri üzerine etkisini araştıran bir çalışma da bulunmamaktadır.

Yapmış olduğumuz bu araştırma ile; periodontal hastalık aktivitesi ve buna ilişkin klinik parametreler ile Behçet hastalığı arasındaki ilişki değerlendirilerek, Behçet hastalığının, özellikle periodontal hastalık açısından risk oluşturup oluşturmadığı ve bu ilişkiden, bir akut faz proteini olan CRP seviyesinin ve ESR değerinin ne derecede etkilendiği belirlenmeye çalışılmıştır. Bununla birlikte BH olan bireylere periodontal tedavi uygulanması sonucunda bu bireylerin aft sayılarında ve aftların iyileşme sürelerinde bir değişiklik olup olmadığı saptanmıştır.

1. 1. Behçet Hastalığı

1. 1. 1. Klinik Bilgiler

Behçet hastalığı ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından rekürran aftöz stomatit, genital ülserasyon ve üveitle karakterize bir sendrom olarak

tanımlanmıştır ancak sonradan hastalığın bir sendrom olmadığı ve artikuler, vasküler, gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi çok çeşitli sistem tutulumlarının izlendiği, kronik, multisistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (O'Duffy ve ark., 1971).

Behçet hastalığı Japonya, Kore ve Orta Doğu'da sık görülmekte ve hastalığın yaygınlığı tarihi İpek Yolu ile uygunluk göstermektedir (Sakane ve ark.,1999). Behçet hastalığının prevalansı ülkeden ülkeye belirgin değişiklik göstermektedir. Kuzey Avrupa'da 1:300.000 gibi oldukça düşük bir prevalans gözlenirken Japonya'da 1:10.000 civarında bulunmakta Akdeniz ülkelerinde prevalansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde yürütülen çalışmalarda 10:10.000 ve 40:10.000 arasında değişen sonuçlar elde edilmiştir (Tüzün ve ark., 1996).

Hastalık özellikle 20-40 yaş arası genç erişkinlerde görülmekte, her iki cinsi de etkilemekle birlikte özellikle genç erkek hastalarda daha ağır seyretmektedir (Gurler ve ark.,1997). Hastalığın klinik seyrini ve prognozu önemli derecede etkileyen göz tutulumu, vasküler tutulum ve santral sinir sistemi tutulumu erkek hastalarda kadın hastalara oranla daha sık gözlenmektedir. Behçet hastalığı remisyon ve ekzaserbasyonlarla seyretmekte ve ileri yaşlarda genellikle hastalığın aktivitesi azalmaktadır.

Behçet hastalığının etyopatogenezi henüz açığa kavuşturulamamış olmakla genetik predispozisyon zemininde çeşitli mikrobiyal faktörlerin etkisi ile gelişen immunregulasyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalığı Japonya ve Akdeniz ülkelerinde özellikle HLA-B51 olmak üzere HLA-B5 ile birliktelik gösterir. Mikrobiyal faktörler arasında başlıca herpes simpleks virüsü ve bazı streptokok suşlarının üzerinde durulmakla birlikte henüz kesin kanıtlar elde edilememiştir.

Behçet hastalarında polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik aktivitelerinde artış da hastalığın önemli bir özelliğini oluşturmaktadır. Özellikle Türk ve Japon

hastalarında yüksek oranda pozitif bulunan paterji testi de PNL'lerin kemotaktik aktivitelerindeki artıştan kaynaklanmaktadır.

Rekürran Aftöz Ülserler

Rekürran aftöz ülserler Behçet hastalığının olmazsa olmaz lezyonlarıdır. Olguların %75-90'ında hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Minör aftlar, major aftlar ve herpetiform aftlar olmak üzere 3 değişik şekilde görülürler. En sık olarak %80 oranında minör aftlar görülür ve çoğunlukla dudak mukozasında, dilde ve bukkal mukozada yerleşirler. Lezyonlar 0.5cm den küçük, yuvarlak veya oval, üzeri sarı-beyaz bir pseudomembran ile örtülü ağrılı yüzeyel ülserasyonlardır. Beş ile on gün içinde skatris bırakmadan iyileşirler. Major aftlar Behçet hastalarının %10'unda görülür, çapları 0.5cm den büyük olup ileri derecede ağrılı ülserler şeklinde dudak mukozası, dil kenarı ve bukkal mukoza dışında damak, farinks ve tonsillalarda da yerleşebilirler. Altı hafta kadar devam edebilir ve yerlerinde skatris bırakarak iyileşirler. Herpetiform aftlar ataklar halinde gelişen çok sayıda herbiri birkaç mm çapında yüzeyel ülserasyonlardır. Hastaların %10' unda görülürler.

Genital Ülserasyonlar

Genital ülserasyonlar Behçet hastalarında %80-90 oranında bulunur. Erkeklerde en sık skrotumda, kadınlarda ise vulvada yerleşirler. Perianal, vajen ve penis lokalizasyonu çok daha nadir görülür. Oral aftlardan daha derindirler ve skatris bırakarak iyileşirler. Bu nedenle Behçet hastalığının tanısında aktif lezyonlar kadar skatrislerin de araştırılması gerekmektedir. Genital ülserler kadın olgularda daha geniş çaplı ve derin ülserasyonlar şeklinde gelişebilmekte ve bazı olgularda perforasyonlara neden olmaktadır. Vulvada defektler, rektal fistüllere neden olabilirler.

Deri Lezyonları

Behçet hastalarında en sık gözlenen deri lezyonları eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, yüzeyel tromboflebit ve paterji fenımenidir. Çeşitli çalışmalarda Behçet hastalığında deri lezyonlarının prevalansı sırasıyla %42-90 olarak bildirilmiştir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar en sık alt ekstremitelere yerleşmekle birlikte, gluteal bölge, üst ekstremiteler ve nadir olarak yüz ve enseye de yerleşebilmektedir. 10-15 gün içinde skatris bırakmadan iyileşen eritemli ağrılı nodüler lezyonlardır ve diğer hastalıklarda gözlenen eritema nodozumdan klinik olarak ayırt edilemezler. Eritema nodozum benzeri lezyonlar kadın olgularda daha sık görülürken, yüzeyel tromboflebite erkek olgularda daha çok rastlanılmaktadır. Subkutan tromboflebit özellikle erkeklerde ve alt ekstremitelerde gelişir. Subkutan dokuda tromboflebit gelişen ven üzerindeki deride eritem bulunan ip şeklinde bir endurasyon olarak palpe edilebilir. Yüzeyel gezici tromboflebit özelliğinde olabilir. Papülopüstüler lezyonlar ise çoğunlukla alt ekstremitelerde görülen ancak üst ekstremiteler, gövde boyun ve yüzde de yerleşebilen papülopüstüler lezyonlardır.

Paterji Testi

Paterji testi Behçet hastalarında derinin hiperreaktivitesini gösteren bir test olup deriye intradermal pikür yapılmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon bölgesinde eritemli bir halka ile çevrili bir papül veya püstülün gelişmesidir. Paterji testi pozitifliği mukokutanöz ve sistemik bulgularla birlikte genellikle hastalığın aktif döneminde saptanmaktadır ve Behçet hastalığının tanısında önemli bir kriterdir. Behçet hastalarında paterji pozitifliği değişiklik göstermektedir ve özellikle Japonya ve doğu Akdeniz ülkelerinde %50-88 oranında olmak üzere daha sık görülmektedir. Ülkemizde çeşitli çalışmalarda paterji pozitifliği %66-92 arasında bulunmuştur. Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika'da ise paterji testi pozitifliği çok daha düşük oranda pozitif bulunmaktadır. Test özellikle diğer deri lezyonlarında eksaserbasyonların bulunduğu dönemde pozitif sonuç vermektedir. Paterji testi

Behçet hastalığı dışında nötrofil kemotaksisinde artış bulunan eritema elevatum diutinum ve pyoderma gangrenozumda da pozitif olabilmektedir.

Göz Belirtileri

Behçet hastalığında gözlenen sistemik tutulumların başında göz tutulumu gelmektedir. Olguların %28-79' unda görülmekte olup başlıca ön üveit, arka üveit ve retinal vaskülit şeklinde görülür. Göz tutulumu sıklıkla hastalığın ilk birkaç yılı içinde gelişmekte erkek hastalarda ve gençlerde daha sık ve şiddetli seyretmektedir.

Artiküler Tutulum

Artiküler tutulum Behçet hastalarının yaklaşık yarısında gözlenen eklem bulguları artralji ve artrit şeklinde karşımıza çıkar. Artrit monoartiküler veya oligoartikülerdir. En sık tutulan eklemler sırası ile diz, ayak bileği, el bileği ve dirsektir. Sakroiliak eklem, omurga, kalça, ve omuz eklemlerinin tutulması ise çok seyrektir. Radyolojik erozyonlara pek rastlanmaz, seronegatif artrittir ve artrit sırasında sedimentasyon yüksekliği izlenir.

Vasküler Tutulum

Behçet hastalığında başlıca venlerin tutulması görülür. En sık bacaklarda yüzeyel tromboflebit ve derin ven trombusü şeklindedir. Vena cava superior, vena cava inferior, femoral ven ve popliteal ven gibi büyük venler de hastalığa katılabilir. Derin ven trombüslerine rağmen pulmoner emboli seyrektir. Arteriyal oklüzyonlar ve anevrizmalar daha nadir görülür. Ancak aortada, pulmoner arterde, femoral ve popliteal arterlerde anevrizma gelişimi ve rüptürü hastalığın en önemli ölüm nedenlerindendir.

Nörolojik Tutulum

Behçet hastalığında nörolojik tutulum sık görülmemekle birlikte mobidite ve mortalitesi fazladır. Hastalarda meningoensefalit, pseudotümör serebri, serebellar ve beyin sapına ilişkin bulgular görülebilir.

Gastrointestinal Tutulum

Türk Behçet hastalarında oldukça seyrek görülen gastrointestinal tutulum Japon Behçet hastalarında sık olarak gözlenmektedir. Karın ağrısı, kanlı diare, gastrointestinal trakt boyunca ülserasyonlar gelişebilir. Özellikle ileoçekal bölgeye lokalize olan ülserasyonların perforasyonu Behçet hastalarında ölüm nedenlerinden biridir.

Behçet hastalarında daha nadir olarak epididimit, orşit, pankreatit, pulmoner ve myocardial fibrozis ve amiloidoz da görülebilir.

1. 1. 2. Tanı

Behçet hastalığının tanısının konulmasını sağlayan patognomonik bir laboratuar bulgusu olmadığından tanı ancak klinik bulguların değerlendirilmesi ile konulabilmektedir. Hastalarda hafif derecede kronik hastalık anemisi, sedimentasyon ve CRP yüksekliği görülebilmekle birlikte herzaman hastalığın aktivitesi ile paralellik göstermez. Behçet hastalığında günümüze kadar Mason ve Barnes, O'Duffy, Japon Behçet hastalığı araştırma komitesi, Lehner ve Dilşen tanı kriterleri başta olmak üzere çok çeşitli tanı kriteri ileri sürülmüşse de günümüzde en yaygın olarak 1990 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından geliştirilen tanı kriteri kullanılmaktadır (Çizelge 1. 1.)

Çizelge 1. 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Araştırma Grubunun Kriterleri

Tekrarlayan oral aftlar ve aşağıdaki diğer bulgulardan iki tanesinin varlığında Behçet hastalığı tanısı konur:

1- Tekrarlayan oral aftlar :

Doktor tarafından gözlemlenen veya hasta tarafından bildirilen 1 yılda en az 3 kere tekrarlayan minör aftlar, majör aftlar veya herpetiform aftlar.

2- Diğer Bulgular:

a) Tekrarlayan genital ülserasyonlar: Doktor tarafından gözlemlenen veya hasta tarafından bildirilen genital ülserler veya skatrisler.

b) Göz lezyonları: Anterior üveit, posterior üveit, vitreusta hücreler, oftalmolog tarafından gözlemlenen retinal vaskülit.

c) Deri lezyonları: Doktor tarafından gözlemlenen veya hasta tarafından bildirilen eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofolikülit, papulopüstüler lezyonlar, kortikosteroid tedavisi almayan yetişkin hastalarda doktor tarafından gözlemlenen akneiform nodüller.

d) (+) Paterji testi: 48.saatte doktor tarafından değerlendirilir.

Steril koşullar altında 20 no'lu veya daha küçük bir steril enjektör ile paterji testi yapılır. 24-48 saat sonra doktor tarafından okunur.

NOT: Bu bulguları açıklayacak başka bir klinik açıklama yoktur.

1. 1. 3. Etyopatogenez

BH mukokutanöz bulgulara ek olarak göz, vasküler sistem, eklem tutulumu, nörolojik tutulum ve gastrointestinal sistem tutulumu gibi çeşitli sistem tutulumlarının izlendiği kronik inflamatuar bir hastalıktır. Etyopatogenezi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır bununla birlikte hastalığın belli etnik gruplarda daha fazla görülmesi, ancak aynı etnik grupta bile coğrafi lokalizasyonla ilişkili olarak hastalığın prevalansında büyük farklılıklar gözlenmesi Behçet hastalığının

genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Günümüzde Behçet hastalığının genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan immunolojik değişikliklere bağlı olarak gelişen bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Behçet hastalığının etyopatogenezine yönelik çalışmaları başlıca şu başlıklar altında inceleyebiliriz.

- Genetik faktörler
- Viral etyoloji
- Streptokokal etyoloji
- Isı şoku proteinleri
- Hücresel immunite
- Humoral immunite
- Vasküler endotel disfonksiyonu
- Nötrofil aktivasyonu
- Cinsiyet ve prognoz ilişkisi

Genetik Faktörler

Behçet hastalığı dünya yüzeyinde en sık olarak tarihi İpek Yolu boyunca uzanan ülkelerde gözlenmektedir ve bu şekilde Uzak Doğudan Akdeniz ülkelerine kadar uzanmaktadır. Behçet hastalığında ailesel olguların görülmesi, Behçet hastalarının kardeşlerinde yapılan çalışmalarda kardeşlerde Behçet hastalığı gelişme riskinin genel popülasyona göre yüksek olduğunun gösterilmesi genetik yatkınlığın önemini ortaya koyan bulgulardır (Gül ve ark.,2000). Behçet hastalığında yürütülen genetik çalışmalarda bugüne kadar en anlamlı ilişki HLA B51 ile gösterilmiştir (Mizuki ve ark., 2003). Çeşitli ülkelerde Behçet hastalarında HLA B51 %60-70 gibi yüksek oranlarda pozitif bulunmuştur (Goto ve ark.,2000). Değişik serilerde HLA B51 pozitifliğinin Behçet hastalığı için oluşturduğu relatif risk 1.5-16 arasında

değişmektedir (Verity ve ark., 1999). Behçet hastalığı direk olarak HLA B51 ile ilişkili olarak ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilemez. Behçet hastalarının önemli bir bölümü HLA B51 antijeni taşımamaktadır. Bunun yanında HLA B51'in Behçet hastalığında saptanan streptokokal antijenlerle IL-6 stimulasyonu, ısı şoku proteinleri ile γδ T hücrelerinin proliferasyonunun stimulasyonu gibi çeşitli bulgularla ilişkisi gösterilememiştir (Lehner ve ark., 2000). Tüm bu bulgular HLA-B51 geninin hastalığın patogenezi ile ilişkisi konusunda şüphelerin doğmasına neden olmakta ve hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynayan başka bir gen olma olasılığını ortaya koymaktadır.

HLA-B51 dışında son zamanlarda Behçet hastalığı ile ilişkisi gösterilmiş olan diğer bir gen ise MICA genidir. Son zamanlarda MICA 6 ve MICA 9 alellerinin Behçet hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir (Mizuki ve ark., 1997,1999). MICA hücrede bir stres cevap geni olarak görev görmektedir. Isı şoku sırasında MICA moleküllerinin ekspresyonunda artış saptanmıştır ve MICA moleküllerinin bakteriyel peptidleri γδ T hücrelerine sunabilme özelliklerine sahip oldukları gösterilmiştir (Steinleve ark., 1998). MICA 6 aleli ile Behçet hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Mizuki ve ark., 1997). Benzer şekilde Japonya'da MICA 9 aleli ile de Behçet hastalığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Mizuki ve ark., 1999). Ancak değişik etnik gruplarda yapılan çalışmalarda HLA-B ve MICA bölgesi arasında yine de en kuvvetli ilişki HLA-B51 ile saptanmaktadır (Mizuki ve ark., 2003). MICA geninin Behçet hastalığından asıl sorumlu gen olmadığı ancak γδ T hücrelerini ve NK hücreleri stimule etme özelliği olduğundan Behçet hastalığı ile ilişkili ikinci bir gen olabileceği, ek bir risk faktörü olarak Behçet hastalığı gelişme riskini arttırabileceği düşünülmektedir.

Viral Etyoloji

Behçet hastalığı özellikle oral, genital mukoza ve gözde tekrarlayan lezyonlarla seyrettiğinden Behçet hastalığı ile herpes simpleks virüs arasındaki ilişki uzun

yıllardır araştırılmaktadır. Behçet hastalarında serumda anti HSV-1 antikorlarının kontrollere göre daha sık saptanması ve dolaşımda HSV-1 antijeni içeren immunkomplekslerin bildirilmesi bu ilişkiyi destekleyen bulgulardır (Hamzaoui ve ark., 1990). Ayrıca DNA hibridizasyon ve PCR çalışmalarında hastalarda HSV1 mRNA ve DNA düzeylerinde artış saptanmaktadır (Eglin ve ark., 1987). Genital ve intestinal ülserlerde HSV DNA'sı gösterilmiştir (Lee ve ark., 1997). Bugün için genel görüş Behçet hastalığının direk olarak HSV1 enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olmadığı, ancak viral antijenlerin etkisiyle oluşan immun disregulasyona bağlı olabileceği yönündedir.

Streptokokkal Etyoloji

Behçet hastalığı olguların %80'inde oral aftlarla başlar. Bu nedenle oral mikrobiyal floranın patogenezde rolü olabileceği uzun yıllardır düşünülmektedir. Diş tedavilerinden sonra oral aftların artış göstermesi, Behçet hastalarının oral floralarında nadir görülen streptokok serotiplerinin dominansı, ve penisilin tedavisi gibi antibakteriyel tedavilerin olumlu etkilerini bildiren yayınlar bu fikri destekleyen bulgulardır (Direskeneli ve ark., 2001). Streptokokların 4 farklı türünün; S. Sanguis, S. pyogenes, S. faecalis ve S. Salivariusun Behçet hastalığının etyolojisinde rol oynayabilecekleri düşünülmüştür (Kaneko ve ark., 1985). S. sanguis T hücre proliferasyonuna neden olmakta ve proinflamatuar mediatörler olan IL-6, IL-8 ve IFN γ salınımına neden olmaktadır (Hirohata ve ark.,1992). Behçet hastalığında streptokokal antijenlerin nötrofil aktivasyonuna neden olarak hastalık aktivasyonuna yol açabilecekleri düşünülmektedir. (Lehner ve ark., 1991).

Isı Şoku Proteinleri

Isı şoku proteinleri tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde enfeksiyon, hipoksi, travma gibi stres koşullarında sentezlenen immunreaktif proteinlerdir. Bu nedenle stres proteinleri olarak da adlandırılmaktadırlar. 65 kd ısı şoku proteini başta

mikobakterilerde gösterilmiş olmakla birlikte gr(-) ve gr(+) bakterilerde ortak olarak bulunmaktadır. Bir bakteri türünün ısı şoku proteini ile diğer bakteri türlerinin ısı şoku proteinleri arasında belirgin bir benzerlik olduğu ve çeşitli bakteriyel mikroorganizmalarda bulunan ısı şoku proteinlerinin benzer antijenik epitoplar taşıdıkları gösterilmiştir. Behçet hastalığının etyolojisinde üzerinde durulan streptokok suşları ve oral mukoza antijenleri arasında çapraz reaksiyonun gösterilmesi gram pozitif bakterilerin çoğunda bulunan ısı şoku proteinleri gibi ortak bir antijenin hastalığın çeşitli bulgularından sorumlu olabileceği hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (Lehner ve ark., 1991).

Isı şoku proteinlerinin Behçet hastalığının patogenezinde rol oynayabileceğini gösteren bulgular şu şekilde sıralanabilir:

- **Streptokoklarda 65 kd ısı şoku proteininin varlığı**

Behçet hastalığının etyopatogenezinde üzerinde durulan 4 farklı tür streptokokun da (S. sangius, S. pyogenes, S. salivarius, S. faecalis) 65 kd ısı şoku proteinin içerdiği gösterilmiştir (Lehner ve ark., 1991).

- **Behçet hastalarında ısı şoku proteinlerine karşı antikorların bulunması**

Behçet hastalarında 65 kd ısı şoku proteinlerine karşı IgG ve IgA tipi antikorlar gösterilmiştir (Lehner ve ark., 1991). 60 kd ısı şoku proteini ayrıca Behçet hastalarının deri lezyonlarında epidermal hücrelerde artmış düzeyde saptanmaktadır (Ergun ve ark., 2001). Nörobehçetli hastaların serebrospinal sıvılarında da HSP65 antikorlarının artmış düzeyde bulunduğu gösterilmiştir (Taşcı ve ark., 1998).

- **Antijenik çapraz reaktivite**

65 kd ısı şoku proteini ile insan mitokondriyal 60 kd ısı şoku proteini arasında çapraz reaksiyon gösterilmiştir (Evansve ark., 1990). Mikrobiyal 65 kd ısı şoku proteini ile insan mitokondriyal 60 kd ısı şoku proteini arasında büyük bir yapısal benzerlik olması mikrobiyal ısı şoku proteinine karşı gelişen immun yanıtın mukozal ısı şoku proteini ile çapraz reaksiyon vererek otoreaktif T hücrelerinin gelişimi stimule edebileceği ve Behçet hastalığındaki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir (Direskeneli ve ark., 1991).

- **Behçet hastalarında T hücrelerini spesifik olarak uyaran ısı şoku peptidlerinin saptanması**

Mikobakteriyal 65 kd ısı şoku proteininde Behçet hastalarında önemli lenfoproliferatif yanıta neden olan başlıca 4 peptid saptanmıştır; peptid 111- 125, 154- 172, 311- 325, 219- 233. Bu 4 peptid ile Behçet hastalarının %76' sında belirgin bir T hücre yanıtı oluştuğu gösterilmiştir. Aktif dönemdeki hastalarda cevap daha fazla oranda görülmüştür. Bu peptidlere karşılık gelen insan mitokondriyal 60 kd ısı şoku peptidleri ile de benzer şekilde yüksek oranda lenfoproliferatif yanıt gösterilmiştir (Pervin ve ark., 1993).

Behçet hastalığında ısı şoku proteinlerinin rol oynadığını düşündüren diğer bulgular ise ısı şoku proteinlerinin γδ T hücrelerinde proliferasyona neden olması ve β kemokinlerin artışına neden olmalarıdır (Lehner ve ark., 2000).

Günümüzde bu bulgular doğrultusunda ısı şoku proteinlerinin Behçet hastalığının etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Oral mukozanın çok çeşitli gr (-) ve gr (+) bakteri yükü göz önüne alınacak olursa bu bulgular oral ülserasyonun neden hastalığın ilk ve devamlı bulgusu olarak karşımıza çıktığını da bir bakıma açıklamaktadır.

Hücresel ve Humoral İmmunite

Nonspesifik hiperreaktivite Behçet hastalığının önemli bir bulgusudur. Bunun en klasik örneği paterji reaksiyonudur. Günümüzde Behçet hastalığı ile ilgili yapılan immunolojik çalışmalar özellikle hücresel immunite üzerinde yoğunluk kazanmaktadır. Behçet hastalarında hem periferal kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu gözlenmektedir (Eksioğlu ve ark., 1996). T hücrelerinden salınan Th1 ve Th2 sitokinleri üzerinde yapılan çalışmalar ise Behçet hastalarında Th1 sitokinlerinin çok daha ön planda olduğunu ortaya koymaktadır. Behçet hastalarında lenfosit ve monositlerden çeşitli sitokinlerin salınımının arttığı gösterilmiştir. Hastalığın özellikle aktif döneminde IL-2 ve IFNγ gibi Th1 tipi proinflamatuar sitokinlerin artmış miktarda üretildiği görülmektedir (Frassanito ve ark., 1999). Behçet hastalarında serumda, serebrospinal sıvıda ve deri lezyonlarında IL-12 ve IFNγ düzeylerinde artış gösterilmiştir (Bacon ve ark., 1994). IL-12 plasma düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olması da aktif hastalıkta Th1 tipi immun yanıtın patogenezdeki önemini göstermektedir.

Behçet hastalığında γδ T hücreleri

Son yıllarda Behçet hastalığında T hücrelerle ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen önemli bulgu dolaşımdaki CD4 ve CD8 hücrelerin büyük kısmının γδ T hücre resptörü taşıdığının anlaşılması olmuştur (Freysdottir ve ark., 1999). γδ T hücreleri sadece dolaşımda değil aynı zamanda oral aftlarda, bronkoalveolar lavajda ve serebrospinal sıvıda da artmış düzeyde bulunmuştur (Hamzaoui ve ark., 1994). Bu konu özellikle ilgi çekicidir çünkü γδ T hücrelerinin mikrobiyal antijenlere özellikle de ısı şoku proteinlerine karşı immun yanıtta önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. γδ T hücrelerinin αβ T hücrelerinden farkı HLA bağımlı olmamaları ve MICA moleküllerinin de peptidleri γδ T hücrelerine sunabilmesidir (Steinle ve ark., 1998). Bu bulgu aynı zamanda dolaylı olarak mikrobiyal antijenlerin ve ısı şoku proteinlerinin de hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynayabileceği görüşünü

desteklemektedir. Peptid spesifik γδT hücrelerinin Behçet hastalığındaki rolleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır ancak artmış miktarda IL-8 ve TNF α salgılamaktadırlar. Bu sitokinler aracılığıyla nötrofil infiltrasyonuna ve nötrofil aktivasyonuna neden olarak akut inflamatuar doku hasarına neden olabilecekleri ileri sürülmüştür (Freysdottir ve ark., 1999). Tüm bu bulgular γδ T hücrelerinin Behçet hastalığının immunpatogenezinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Behçet hastalığında monosit aktivasyonunun da önemini ortaya koyan bulgular vardır. Hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak monositlerden spontan proinflamatuar sitokinler olan TNFα, IL-1, IL-6 ve IL-8 üretiminde artış gözlenmektedir (Şahin ve ark., 1996). Özellikle IL-8'in hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve hastalığın aktivitesi ile IL-8 düzeyi arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir (Zouboulis ve ark., 2000). Bu sitokinler vasküler permeabiliteyi arttırarak, nötrofil kemotaksisine neden olarak ve akut faz proteinlerini stimule ederek hastalık patogenezinde rol oynayabilirler.

Humoral İmmunite

Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak immunglobulin düzeylerinde artış saptanmaktadır (Suzuki ve ark., 1986). Behçet hastalarının %44-60'ında IgG, IgM ve IgA tipi immunkompleksler bulunmaktadır (Abdallah ve ark., 1997). Ancak bu immunkompleksler genel olarak belli bir antijene özgü olmayıp heterojen yapıda immunkomplekslerdir. Bazı olgularda lezyonlarda perivasküler immunglobulin ve kompleman depolanması saptanmaktadır (Inoue ve ark., 1994). Aktif Behçet hastalarında saptanan bu bulgular poliklonal B hücre aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Ancak hastalarda saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immunkomplekslerin nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarını oluşturabileceği ileri sürülmüştür .

Nötrofil Aktivasyonu

Behçet hastalarının polimorfonükleer hücre fonksiyonlarında, enzimatik aktivitede, kemotaksis, fagositoz ve superoksit salınımında normale göre artış saptanmaktadır (Sahin ve ark., 1996). Nötrofillerden artmış düzeyde superoksit salınımının HLA-B51 ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. HLA klas 1 antijenlerinin rolü, endojen antijenleri CD8(+) sitotoksik supresör T lenfositlere sunmaktır. Olası bir mekanizma HLA B51'in endojen bir antijeni sitotoksik T hücrelerine sunması ve çeşitli sitokinlerin aktivasyonuyla nötrofillerden superoksit oluşumunu arttırmasıdır (Direskeneli ve ark., 2001).

Lenfomononükleer hücreler, endotel hücreleri ve nötrofillerden açığa çıkan IL-8, TNF α ve IL-1'in, nötrofil fonksiyonu üzerinde regulatuar rol oynayarak nötrofil aktivasyonundan ve bunun sonucunda gelişecek doku hasarından sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. Behçet hastalarında plasma SOD enzim düzeylerinde artış gözlenmektedir ve bu artışın doku hasarı nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. (Aydintug ve ark., 1993).

Vaskuler Endotel Disfonksiyonu

BH, venöz trombüsler, arteriyel anevrizmalar ve vaskülit gibi çok çeşitli vasküler lezyonun eşlik ettiği bir multisistemik hastalıktır. Endotel hücre disfonksiyonu vasküler permeabilite, lökosit migrasyonu ve trombozda önemli rol oynar. Bu nedenle de hastalığın immunpatogenezinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Behçet hastalarında (AECA) değişik çalışmalarda %17-50 arasında değişen oranlarda pozitif bulunmuştur (Dinc ve ark., 2003). Anti endotel hücre antikorları vasküler hasarın patogenezinde primer faktör olabileceği gibi vasküler inflamasyon sırasında açığa çıkan yeni antijenik determinantlara sekonder olarak da oluşabilirler.

Endotelin 1 (ET-1), endotel hücrelerinde sentezlenen bir peptiddir ve potent bir vazokonstriktördür. Behçet hastalarında aktif olgularda ve vasküler tutulumu olan olgularda endotelin 1 oranları anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır (Hamzaoui ve ark., 1996). ET-1 düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin bir korelasyon gösterilmekle birlikte ET1 düzeylerindeki artışın endotel hücre hasarının nedeninden çok sonucu olarak ele alınması daha doğru olacaktır.

Von Willebrand faktör antijeni (vWf ag) endotel hücrelerinden açığa çıkmaktadır. Plasmada yüksek oranda saptanması endotel hücre hasarını göstermektedir. Özellikle vasküler tutulumu olan hastalarda vWf ag yüksek düzeyde saptanmaktadır (Ozoran ve ark., 1995). Behçet hastalarında artmış oranda saptanan IL-1, TNF ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin endotel hücrelerinde stimulasyona neden olarak artmış ET-1 ve vWf ag seviyelerine neden olabileceği ileri sürülmektedir.

Hastalığın Prognozu ve Cinsiyet İlişkisi

Bilindiği gibi Behçet hastalığı özellikle genç erkek olgularda daha kötü prognoza sahiptir ve vasküler tutulum, ve pulmoner tutulum gibi ağır tutulumlar ve hastalığın mortalitesi erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Erkek hastalarda hastalığın daha kötü prognoz göstermesinin nedenini araştıran çalışmalarda östrojenin vasküler endotelinde östrojen reseptörleri yoluyla E. Selektin ve IL6 gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Miyamoto ve ark., 1999). Ayrıca in vitro çalışmalarda östrojenle inkübasyon sonrasında fMLP stimule nötrofillerden superoksit salınımının azaldığı gösterilmiştir (Buyon ve ark., 1984). Bu şekilde östrojenin hem vasküler endotelin hem de nötrofillerin proinflamatuar fonksiyonlarını baskılayarak kadınlarda daha iyi prognoza neden olabileceği düşünülmektedir.

Laboratuar Bulguları

Behçet hastalığında laboratuar bulguları spesifik değildir. Kronik hastalıkta orta şiddetli anemi yaygın olarak gözlenir ve hastaların %15'inde nötrofil lökositozu görülür. Serum immunglobulinleri artışı gözlenebilir. Romatoid faktör, antinükleer antikor ve antinötrofil sitoplazmik antikoru gibi otoantikorlar genellikle negatiftir. CRP ve ESR gibi enflamasyonun spesifik olmayan markırları, aktif; oral, genital, göz ya da santral sinir sistemi bulguları olan bireylerde normal seviyelerde gözlenebilir (Müftüoğlu ve ark.,1986). HLA-B51 ile ilişkinin kesin olarak bilinmemesinden dolayı HLA teşhiste kullanılan bir markır değildir.

1.1.4. Tedavi

Topik Tedavi

Deri ve mukoza tutulumu ile seyreden Behçet hastalığında kortikosteroidler hem topik hem de sistemik olarak kullanılmaktadırlar. Topik olarak oral lezyonların tedavisinde orabaz içinde hazırlanan triamsinolon %0.1 kremi kullanılmaktadır. Topik steroid tedavisi özellikle oral ülserasyonların prodromal döneminde kullanıldıklarında iyileşme süresinin kısaldığı ve skatris oluşturacak major aft gelişiminin önlendiği gözlenmektedir. Yine topik steroidler krem şeklinde, kaşıntı yakınması ile başlayan genital ülserlerin eritemli ödemli döneminde ülser gelişmeden önce ve henüz yeni gelişen ülserlerin tedavisinde son derece yararlı sonuçlar vermektedir.

Tetrasiklinin antibakteriyel, antiviral, ve antikemotaktik özellikleri nedeni ile oral ülserlerin tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. 250 mg'lık tetrasiklin kapsül 5cc su içinde eritilerek günde 4 kez bütün oral mukozayı etkileyecek şekilde gargara yapılır ve yutulur. Tetrasiklin gargara dışında klorhekzidin içeren gargaralar da oral aft tedavisinde etkili bulunmakta difenhidramin hidroklorür ise özellikle topik

anestetik etkisi nedeni ile kullanılmaktadır. Sucralfate suspensiyonu da oral aftöz ülserasyonların tedavisinde kullanılabilmektedir. Ülser üzerinde protektif bir örtü oluşturarak etkili olduğu düşünülmektedir (Alpsoy ve ark., 1999).

Sistemik tedavi

Kolşisin

Colchicium Antunale bitkisinden (beyaz çiğdem) elde edilen bir alkaloiddir. Kemotaksis, fagositoz, lizozomal degranülasyon ve buna bağlı enzimatik basamakları baskılayarak inflamatuar siklusu inhibe eder. Behçet hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır ve tedavide kullanılan tedavi ajanlarının içinde hemen hemen en az yan etkiye sahip olandır. Bulantı, kusma, diare, karın ağrısı, lökopeni yapabilir, azospermi görülebilir ancak bu yan etkiler geçicidir ve ilaç kesildikten sonra kaybolur.

Bugün kolşisin tedavisinin özellikle oral aft, genital ülserasyon ve eritema nodozuma etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca artiküler tutulumda da etkili olduğu ve aktif dönemde okuler tutuluma etkili olmamakla birlikte uzun sürede rekürrensleri azalttığı bildirilmektedir. Uzun süreli kolşisin tedavisinin veya kolşisinle kombine tedavilerin Behçet hastalığında vital organ tutulumunu azalttığı ileri sürülmüştür.

Penisilin ve Diğer Antibiyotikler

Behçet hastalığının etyopatogenezinde streptokokkal antijenlerin rolü üzerinde durulmaktadır ve burdan yola çıkılarak Benzatin penisilinin Behçet hastalığının tedavisindeki yeri araştırılmıştır ve kolşisin tedavisi ile kombine olarak 3 haftada bir tekrarlanan 1.200.000 IÜ Benzatin penisilin tedavisinin oral aft, genital ülser, eritema

nodozum ve eklem tutulumu tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Çalgüneri ve ark., 1996).

Alfa İnterferon

İnterferonlar son yıllarda Behçet hastalığının tedavisinde antiviral ve immunomodulatör özelliklerinden dolayı kullanılmaya başlanmışlardır. Alfa interferon tedavisi ile özellikle deri ve mukoza lezyonları, eklem ve göz bulgularının tedavisinde iyi yanıt alındığı bildirilmektedir. IFNα2a'nın mukokutanöz lezyonlardan özellikle oral aft, genital ülserasyon ve eritema nodozumun sayı, şiddet, süre ve sıklığı üzerine etkili olduğu saptanmış ve IFNα2a'nın Behçet hastalığında etkili ve güvenilir bir tedavi alternatifi olabileceği kanısına varılmıştır.

Talidomid

Talidomid antiinflamatuar ve immunmodulatör etkisi nedeni ile Behçet hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Talidomid günlük 200- 400 mg arasında değişen dozlarda kullanıldığında özellikle ağır seyirli oral aft ve genital ülserlerin tedavisinde etkili olmaktadır; ayrıca eritema nodozum, papulopüstüler erüpsiyon ve artiküler tutulumda da terapötik etkinliği bildirilmiştir.

Dapson

Dapson antiinflamatuar etkilidir ve PMN kemotaksisini inhibe etme özelliğinden yola çıkılarak tedavide denenmiştir. 100 mg/ gün dozunda kullanıldığında oral aft, genital ülserasyon ve eritema nodozum tedavisinde etkili olmaktadır.

Kortikosteroidler

Hastalığın tanımlandığı günden bugüne kadar kortikosteroidler Behçet hastalığında çeşitli sistem tutulumlarında kullanılmıştır. Bunların başında oftalmik, nörolojik ve vaskuler tutulum gelmektedir. Özellikle akut dönemde klinik bulguların düzelmesinde etkili olmakla birlikte kortikosteroid tedavisinin hastalığın ilerlemesi üzerine çok fazla etkisinin olmadığı düşünülmektedir.

Okuler Behçet hastalığının tedavisinde özellikle erken dönemde steroidler topik, sistemik ve periokuler enjeksiyonlar şeklinde tatbik edilmektedir. Kortikosteroidlerin kullanıldığı diğer bir alan ise SSS tutulumudur. Vaskuler tutulumun erken dönemlerinde özellikle büyük damar oklüzyonarında ve anevrizma tedavisinde immunsupresiflerle birlikte sistemik steroid tedavisi etkili olmaktadır.

Mukokutanöz lezyonların tedavisinde ise oral mukoza lezyonlarının şiddetli ve major aft hakimiyeti şeklinde olması ve genital ülserlerin çok ağır ve ağrılı olması, derin ve büyük çaplı ülserler şeklinde karşımıza çıkması ve yapılan tedaviye yanıt vermemesi durumunda 1 mg/kg prednisolon şeklinde sistemik steroidler kontollü olarak verilebilir.

Azathioprine

Azathioprine hücresel ve humoral immünitede supresyon yaparak antiinflamatuar etki göstermektedir. Ancak azathioprine tedavisi beraberinde sterilite, kemik iliği depresyonu, immunsupresyon gibi yan etkiler getirmektedir (Yazıcı ve ark., 1990).

Siklofosfamid

Siklofosfamid siddetli göz, vasküler ve SSS tutulumunda kullanılmaktadır. Santral sinir sistemi vaskülitinde en etkili ilacın siklofosfamid olduğu görüşü yaygındır. Genel olarak steroidlerle kombine olarak 2 mg/kg /gün dozunda kullanıldığında iyi yanıt alınmakta, tedavi süresince mukokutanöz ve artiküler semptomlarda da düzelme gözlenmektedir

Klorambusil

1970'li yılların başından bu yana özellikle retinal vaskülit ve akut SSS tutulumu tedavisinde kullanılmaktadır. Genel olarak 0.1- 0.2 mg/kg/gün olacak şekilde 6-8 mg/gün dozunda kullanıldığında %70-80 oranında başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Tedavi sırasında mukokutanöz ve artiküler semptomlarda da düzelme izlenmektedir.

Siklosporin A

Siklosporin A potent bir immunosupresif ajandır. T helper hücrelerinden IL2 ve makrofajlardan IL1 sentezini inhibe eder. Okuler behçet hastalığında en hızlı etkiye sahip ilaç olduğu bugün bazı merkezler tarafından kesinleşmiş olarak kabul edilmektedir. Okuler tutulumun yanı sıra mukokutanöz bulgulardan genital ülserasyon, eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar ve tromboflebit üzerinde ve artiküler tutulum üzerinde de etkili bulunmuştur. (Atmaca ve ark., 1994).

Nonsteroid Antiinflamatuarlar

Eklem tutulumu ile seyreden Behçet hastalığının akut fazında etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle artrit tedavisinde artraljide olduğundan daha etkili olduğu ileri sürülmektedir.

Salazoprin

Salazoprin inflamatuar barsak hastalıklarının tedavisinde başarılı sonuçlar vermektedir. Behçet hastalığında gastrointestinal sistem tutulumunda da etkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur.

Antikoagulan ve Fibrinolitik Tedavi

Tromboflebit tedavisinde akut olgularda antikoagülasyon ve hastalık kronik faza geldiğinde antiagreganlarla tedaviye devam önerilmektedir. Vena cava superior ve inferior gibi büyük damar tutulmalarında ise tedaviye kortikosteroidler ve gerektiğinde immunsupresifler ilave edilmektedir. Pulmoner anevrizma tedavisinde antikoagulanların rolü tartışmalıdır ve genel olarak anevrizma rüptürü tehlikesi nedeni ile antikoagulan tedaviden kaçınılması gerekliliği ileri sürülmektedir.

1. 2. Periodontal Hastalıklar

Gingivitis ve periodontitis kronik enflamatuar hastalıklardır. Bu hastalıklar supra ve subgingival dokulara komşu diş yüzeyi üzerindeki bakteri birikimine karşı oluşan konak enflamatuar cevabının bir sonucudur.

Gingivitis

Gingivitis dişetine komşu diş yüzeyinde bakteri birikimine karşı gelişen generalize akut enflamatuar cevaptır. Gingivitisin periodontitise ilerlemesiyle sonuçlanan gelişim süreci net değildir.

Gingivitisteki patolojik değişiklikler gingival sulkustaki oral mikroorganizmaların varlığıyla ilişkilidir. Bu organizmalar epitel ve bağ dokusunda hasara neden olan kollajenaz, hyaluronidaz, proteaz, kondroitin sülfataz ya da endotoksin gibi ürünleri sentez ederler. Mikrobiyal ürünler prostaglandin E2, interferon, tumor nekrozis faktör ya da IL-1 gibi vazoaktif maddeleri üreten monosit ve makrofajları aktive eder.

Gingivitisin Klinik Bulguları

Artmış dişeti cep sıvısı üretimi ve sondalamada kanama olmak üzere gingival enflamasyonun erken iki semptomu vardır. Sondalamada kanama klinik olarak kolayca belirlenebilir ve bu nedenle erken teşhiste ve gingivitisin ilerlemesinin durdurulmasında önemlidir. Dişeti rengindeki değişiklik de dişeti hastalığının önemli bir klinik belirtisidir. Doku vaskülarizasyonuna ve alttaki epitelyal katmanlara bağlı olarak dişetinin normal görünümü gül kurusu pembedir. Epitelyal keratinizasyon kaybolduğunda ya da azaldığında ve vaskülarizasyonda bir artış gözlendiğinde dişeti daha kırmızı bir renk alır.

Hem kronik hem de akut enflamasyonda dişetinin yapısında değişiklikler gözlenir. Yüzey pürüzlüğünün kaybı gingivitisin en erken belirtisidir. Kronik enflamasyonda eksudatif veya fibrotik değişikliklere bağlı olarak yüzey düzgün ve parlak veya sıkı ve nodülerdir.

Periodontal Hastalık

Periodontitis, periodontal ligament, sement ve alveol kemiği gibi dişi destekleyen dokuları etkileyen yıkıcı bir hastalıktır. Periodontitis, *P.gingivalis, P.intermedia, B. forsythus, Aa gibi* gram (–) bakterilerin ve *P. micros ve S. intermedius* gibi gram (+) mikroorganizmaların oluşturduğu kronik karma bir enfeksiyondur.

Epidemiyolojik çalışmalar, erişkinlerin %44-57'sinin orta şiddetli periodontitise sahip olduğunu belirtirken gelişmiş ülkelerde bu oranın ileri periodontitis için %10 olduğunu belirtmiştir.

İlerlemiş periodontal hastalıkta artmış risk, mikrobiyal parametreler, sigara içimi, ailesel ve genetik yatkınlık, Diabetes Mellitus, HLA-DR kompleks ve IL-1β polimorfizmi gibi faktörlerle ilişkili bulunmuştur (Michalowicz, 1991; Kornman, 1997).

Periodontitisin Klinik Bulguları

Sağlıklı bir periodontal dokuda, doku yapımı ve yıkımı arasında bir denge söz konusudur. Konak cevabı ve bakteri virulansı arasındaki denge bozulduğunda hastalık ve doku yıkımı meydana gelir (Bartold, 1995). Artan enflamasyonla birlikte bağ dokusunda doku ödemi ve matriks yıkımı ile sonuçlanan lenfosit ve monosit birikimi gözlenir.

Periodontal doku yıkımının klinik belirtileri; sondalamada kanama, bileşim epitelinin apikale migrasyonu sonucunda artmış cep derinliği, alveolar kemik kaybı ve diş mobilitesidir.

1. 2. 1. Periodontitis ve Sistemik Hastalık Yatkınlığı

Periodontitis kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. Başarılı bir tedaviyi takiben 2-3 ayda bir yapılan kontroller hastalık gelişiminin kontrolü ve rekürensinin önlenmesi için önemlidir. Periodontitisin sistemik hastalığa yatkınlıkla ilişkisi üç şekilde olabilir.

●Paylaşılan Risk Faktörleri

Periodontitis için yüksek risk gösteren bireyler kardiyovasküler hastalık gibi sistemik hastalıklar için de yüksek risk gösterirler. Sigara içimi, stres, yaşlanma ve cinsiyetin erkek olması gibi çevresel risk faktörleri ve indikatörleri periodontitis ve sistemik hastalıklarda ortaktır (Page ve ark., 1998).

●Subgingival Biofilm: Gram(-) Bakteri Rezervuarı

Gram (-) bakteriler, LPS ve diğer çözünebilir bakteri komponentleri bağ dokusunu aşarak dolaşıma geçebilir. Diş taşı temizliği ve kök yüzey düzleştirmesi gibi tedavi prosedürleri, humoral immun cevabın azalmasıyla karakterize olan bakterimiyle sonuçlanabilir. Diş fırçalama ve diş ipi kullanımı da yine bakterimiye neden olabilir (Chen ve ark.,1991).

Gram (-) bakteri ya da LPS, damar duvarında infiltre enflamatuar hücre, damarsal düz kas proliferasyonu, damarsal yağ dejenerasyonu ve damar içi koagülasyonu içeren majör damarsal cevaba neden olur (Marcus ve ark., 1993). LPS,

endotelyal hücre adezyon molekülü ekspresyonu ve IL-1, TNF α ve tromboksan salgılanmasını düzenler. Bu moleküller de platelet agregasyonu ve adezyonuna, lipid köpük hücrelerinin oluşumuna ve kolesterol ve kolesterol esterlerinin depolanmasına neden olur.

LDL, IL-1β ve TNF α salgılanmasını sağlamak için monositleri aktive eder. HDL ise bu monositleri baskılar. Bir çok araştırmacı aterogenez ve kardiyovasküler hastalıkta gözlenen enfeksiyondan periodontal enfeksiyonun sorumlu olabileceğini belirtmiştir (Mattila ve ark., 1993).

●Periodonsiyum: Enflamatuar Medyatör Rezervuarı

Proenflamatuar sitokinler, IL-1β, TNF α ve IFNγ periodontitisli dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Ateroskleroz, koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalıklarla periodontitisin patogenezinde ortak mekanizmalar gözlenir. İleri aktif periodontitisi olan bireylerde dokularda proenflamatuar sitokin ve prostaglandin birikimi 1-3 μmol/L gibi yüksek seviyelere çıkabilir (Offenbacher ve ark., 1996). Periodontitisten etkilenen dokular, dolaşıma katılıp sistemik etkilere neden olan sitokin ve prostaglandinler için rezervuar görevi görür.

1.2.2. Etyopatogenez

Genetik

Periodontal hastalık sadece Amerika'da 50 milyon, tüm dünyada ise yüzmilyonlarca insanı etkileyen bir hastalıktır. Mikrobiyal ajanlar periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynar. Epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar mikrobiyal faktörlerin hastalık için gerekli olduğunu ancak tek başına bu faktörlerin periodontitis gelişimi için yeterli olmadığını belirtmiştir. Son yıllarda immun cevap ve sistemik durum gibi

konak faktörlerinin ve sigara içimi gibi mikrobiyal olmayan çevresel diğer faktörlerin hastalık gelişiminde önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır (Offenbacher ve ark.). Genetik gibi diğer relatif faktörler de hastalık patogenezinde önemli yer tutmaktadır (Hart ve Kornman).

Tıpta olduğu gibi periodontolojide de insan, patojen genetiği ve bunların arasındaki olası genetik ilişki araştırılmaktadır. Periodontitiste gram (-) mikroorganizmalara cevap olarak oluşan, bağ dokusu ve alveol kemiğinin yıkımı ile sonuçlanan enflamatuar ve immunolojik olaylar genetik kontrol altındadır (Nares ve ark.). Gözlenen erişkin periodontitis vakalarının %50'sinden fazlası genetik faktörlerle açıklanabilmektedir (Michalowics ve ark., 1991).

İnsan lökosit antijenleri (HLA) yabancı antijenleri tanımak için humoral immun cevapta yer alır. Enfeksiyöz bir hastalık olan periodontal hastalıkta, HLA antijenleri ile hastalığın farklı formları arasındaki ilişki, early onset periodontitisli hastalarda HLA sınıf I ve Π'nin insidansını inceleyen bir çok çalışmada araştırılmıştır. Özellikle HLA-A9, A28, BW15 ve DR4 antijenleri periodontitisin early onset formuyla ilişkili bulunmuştur (Shapira ve ark., 1994).

Monositik sitokin cevabını düzenleyen bir çok gen TNF β genindeki kromozom 5 bölgesinde HLA-DR'de şematize edilmiştir. İleri periodontitis bu HLA kompleksi ile ilişkili bulunmuştur (Mercado ve ark., 2003).

Yapılan bir çalışma HLA-A9 ve HLA-BW15 antijenlerinin juvenil periodontitisin generalize formuyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Takashiba ve ark 1994.). Japonya'da yapılan diğer bir çalışmada HLA-DRB1* 1501-DQB1*0602 genotiplerinin P.gingivalis'e karşı artmış T hücre cevabında rol oynadığı ve Japon hastalarda bu genotiplerin varlığının early onset periodontitiste yatkınlığa neden olabileceği belirtilmiştir (Takashiba ve ark., 1999.).

Hızlı ilerleyen periodontitiste HLA-DR4'ün rolünü araştıran bir vaka kontrol çalışmasında 0401, 0404, 0405 ve 0408 alt gruplarının hızlı ilerleyen periodontitis için bir risk faktörü olabileceği ifade edilmiştir (Bonfil ve ark.,1999). Bu determinantlara romatoid artritte de rastlanmaktadır. Bunun yanısıra HLA-DR antijenleri periodontitiste olduğu gibi insülin bağımlı diabettes mellitus ile de ilişkilendirilmiştir.

Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar da HLA'nın, periodontal hastalığın farklı tipleriyle ilişkisi olmadığını belirtmiştir (Mercado ve ark., 2003). Bu nedenle HLA antijenleri ile periodontal hastalık arasındaki ilişki açık değildir.

Periodontal Hastalıkta Herpes Virüsler

HSV-1 ve HSV-2 infeksiyonları yaygın olarak gözlenmekle birlikte genellikle deri ve mukozayı etkiler. Bu virüsler mukozal sekresyon ya da lezyonlarla kişiden kişiye yakın temasla transfer olurlar. Herpes simpleks virüs infeksiyonları tüm popülasyonlarda endemik olmasına rağmen, epidemiyoloji popülasyon tiplerine ve ülkelere göre farklılık gösterir.

Primer infeksiyon çocuklukta enfekte saliva ya da herpetik lezyonlar sonucunda meydana gelir. Enfeksiyonun yeniden aktivasyonu; immunsupresyon, stres, travma, ultraviole ışınları ya da ateş ile gerçekleşebilir. Virüsün aktive olma mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir.

Herpes virüslerin periodontal hastalık varlığında gingival dokuda, gingival cep sıvısında ve subgingival plakta bulunması bu virüslerin periodontal hastalık etyolojisinda rol oynadığını gösterir.

Contreras ve arkadaşları (1999b) 20 periodontitisli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 13 biyopside HCMV DNA, 10'unda EBV DNA, 7'sinde HSV DNA ve 2' sinde HHV-6 DNA' sını gözlemlemişlerdir.

Contreras ve arkadaşları (2000) yaptıkları bir diğer çalışmada gingival dokularda herpes virüs DNA'sının periodontal olarak sağlıklı ya da hastalıklı deneklerde nested PCR ile belirlenebileceğini göstermişlerdir. Periodontal olarak hastalıklı dokulardan alınan 14 örnekten 12'sinde HCMV DNA'sı, 11'inde EBV-1 DNA' sı rapor etmişlerdir.

Parra ve Slots (1996) 30 ileri periodontitis, 26 gingivitisli bireyden aldıkları dişeti cep sıvısı örneklerinde HCMV, EBV, HSV, HPV ve HIV varlığını araştırmışlardır. Dişeti cep sıvısı örnekleri her bireyin 2 ya da 3 hastalıklı bölgesinden steril paper pointler yardımıyla toplanmıştır. HCMV periodontitisli hastaların % 60' ında, EBV %30'unda, HSV %20'sinde, HPV %17'sinde ve HIV %7' sinde belirlenmişitir. Gingivitisli bireylerin sadece %31' inde virüs pozitif olarak gözlenmiştir, tüm pozitifler de sadece HCMV içerir.

Saygun ve arkadaşları (2002) kronik periodontitisli bireylerde HCMV, EBV-1 ve HSV DNA varlığını ve bu virüslerle klinik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. 30 kronik periodontitisli, 21 sağlıklı kontrollü bireyden paper pointler yardımıyla subgingival plak örnekleri elde edilmiştir. HCMV kronik periodontitisli bireylerin %44.3' ünde, sağlıklı bireylerin %14.3' ünde belirlenmiştir. EBV-1 DNA kronik periodontitisli bireylerin %16.7' sinde ve sağlıklı bireylerin %14.3' ünde bulunmuşken HSV DNA kronik periodontitisli bireylerin %6.7' sinde gözlenmiştir.

Yapar ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada agresif periodontitisli 17 ve sağlıklı 16 bireyden steril küret ile subgingival plak örnekleri toplanmıştır. HCMV DNA agresif periodontitisli bireylerin % 64.7' sinde, EBV-1

DNA %70.6'sında gözlenmiştir. Sağlıklı bireylerde HCMV DNA belirlenmezken EBV-1 DNA sadece bir vakada gözlenmiştir.

Saygun ve arkadaşları (2004) 18 bireyde periodontal apseden etkilenen ve etkilenmeyen sağlıklı bölgelerden subgingival plak örnekleri sağlamıştır. PCR kullanarak yaptıkları çalışmada HCMV ve EBV-1 DNA 'nın apseli bölgelerde sağlıklı bölgelere oranla daha yüksek sıklıkta bulunduğunu göstermişlerdir.

EBV-1, HCMV ve diğer virüslerin subgingival olarak gözlenmesi ile periodontal patojenlerin ve periodontitisin ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Contreras 1999 a).

Lokalize jüvenil periodontitisli bireylerde Aa varlığı aktif HCMV infeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (Ting ve ark., 2000).

Periodontal Hastalıkta Streptokoklar

Dental plak konakla ilişkili bir biyofilmdir. Dental plak diş yüzeyi üzerindeki pozisyonuna göre supragingival ve subgingival plak olmak üzere ikiye ayrılır. Supragingival plak dişeti marjini ve üstünde bulunurken subgingival plak diş ile dişeti oluğu arasındaki gingival marjinin altında bulunmaktadır.

Dental plak bir çok mikroorganizmadan oluşur. Plağın 1 gramı yaklaşık olarak $2x10^{12}$ bakteri içerir. Mikoplazma türleri, mantarlar, protozoalar ve virüsler gibi bakteri olmayan mikroorganizmalar da plakta gözlenir.

Kronik gingivitiste mikroorganizmaların %56'sı gram (+), %44'ü gram (–) iken; %59'u fakültatif %41'i ise anaerobiktir. Gram (+) türleri; S.sanguis, S.mitis, S.intermedius, S.oralis, A.viscosus, A.naeslundii, Peptostreptococcus micros'tur. Gram (-) mikroorganizmalar ise F.nucleatum, P.intermedia,V.parvula 'dır .

Haffajee, refraktory periodontitiste 3 majör mikrobiyal komponent tanımlamıştır. Birinci grup; B.*forsythus, F.nucleatum, Campylobacter rectus*; ikinci grup *S.intermedius, B.gingivalis, Peptostreptococcus micros* üçüncü grup ise *S.intermedius ve F.nucleatum'*dur.

Pelikıl kaplı diş yüzeyinde ilk kolonize olan mikroorganizmalar gram (+) fakültatif mikroorganizma olan *Actinomyces viscosus* ve *Streptococcus sanguis*'tir. Bu ilk kolonize olan mikroorganizmalar adhezin adı verilen spesifik moleküllerle pelikıla yapışır. Pelikıla bağlanan mikroorganizmaların artması ve diğer mikroorganizmaların da kolonizasyonuyla birlikte plak kütlesi olgunlaşır.

Dental plak gelişirken gram (+) mikroorganizmaların yoğunluğu azalırken gram (–) mikroorganizmalar artar. Plağa ilk kolonize olan Streptokok ve Aktinomices türleri oksijeni kullanır ve bu mikroorganizmalar anaerobik türlerin büyümesini sağlayan çevrenin redüksiyon-oksidasyon potansiyelini azaltır. Gram (+) türler enerji kaynağı için şekeri, karbon kaynağı için ise tükrüğü kullanırlar. Olgun plaktaki bakteriler anaerob ve asakkorilitiktir ve enerji kaynağı için aminoaistleri ve küçük peptitleri kullanırlar.

Laboratuar çalışmaları dental plakta bulunan farklı bakteriler arasında bir çok fizyolojik ilişkinin olduğunu göstermiştir. Laktat ve format; Streptokok ve Aktinomices türlerinin metabolizma ürünleridir ve bu ürünler diğer plak mikroorganizmalarının metabolizmasında da kullanılabilir.

Bakteriler var olan plağa bakteri türleri arasındaki bağlantılar sonucunda yapışır (koagregasyon). Bu duruma en güzel örnek A.viscosus'un yüzey fimbriasının S.sanguis'un hücreleri üzerindeki polisakkarit reseptörlerine yapışmasıdır. Bu gibi bağlantıların periodontal çevrenin kolonizasyonunda en önemli rolü oynadığı düşünülmektedir. Buna ek olarak bakterilerin konak dokuya yapışması kolonizasyonda önemli rol oynar ve belki de bakteriyel invazyonun gelişiminde en kritik basamak olarak görev alır.

Isı Şoku Proteinleri

Periodontal hastalıkta primer etyolojik faktör bakteriyel biyofilmdir. Bir çok farklı bakteri türleri periodontal sulkusta ve cepte kolonize olur. Bunlardan bir kısmı konak için koruyucu görev görürken bir kısmı da dişetinde enflamatuar süreci başlatan patojenik rol oynayabilir. Gram (+) ve gram (-) bakteriler, enflamatuar cevabı aktive ederek konak hücrelerini uyaran veya periodontal dokularda direk yıkıma neden olan komponentleri salgılar. Bu cevap mikrobiyal saldırıyı durdurabilir ya da doku yıkımına neden olabilir.

Lipopolisakkaritler (LPS), peptidoglikanlar (PGNs), lipoteikoik asit (LTA), fimbrialar, proteazlar, formyl-methianyl-leucyl-phenylalanine (fMLP), toksinler ve ısı şoku proteinleri (HSP) konak için önemli komponentlerdir (Madianos ve ark., 2005).

Prokaryotik ve ökaryotik hücreler, sıcaklık, pH, redox potansiyeli gibi çevresel strese karşı ısı şoku proteini adı verilen bazı proteinlerin sentezini içeren bir yanıt verirler. Isı şoku proteinleri moleküler ağırlıklarına göre gruplandırılmıştır: Küçük HSP, GroES-homolog proteinleri ya da HSP 10 (~10kDa), DnaJ-homolog proteinleri ya da HSP 40 (~40 kDa), GroEL-homolog proteinleri ya da HSP 60 (~60 kDa), DnaK- homolog proteinleri ya da HSP 70 (~70 kDa), HptG- homolog proteinleri ya da HSP 90 (~90 kDa), ve HSP 100. (Goulhen ve ark., 2003)

Özellikle periodontopatojenler olmak üzere oral mikroorganizmaların HSP'leri tanımlanmıştır ve lokasyon, sitotoksisite ve diğer HSP'lerle aminoasit sırasının homolojisi gibi özellikleri belirtilmiştir (Goulhen ve ark., 2003).

HSP' lerin hücre içi proteinleri olmayıp hücre yüzeyinde, yüzeyle ilişkili materyal içinde ve bakteri tarafından üretilen dış membran vezikülü üzerinde lokalize olması onların sadece antikorlarla değil konak hücreler üzerindeki patern recognation receptor (PRR) ile de ilişkide olmasını sağlar (Goulhen ve ark., 2003).

Bir çok bakteriyel HSP sitotoksisitesi, konak proteinlerinde doku yıkımına ve mikrobiyal HSP de otoimmun cevaba neden olabilir (Goulhen ve ark., 2003).

Bir çok araştırma bakteriyel HSP'lerin periodontal hastalık sırasında periodontal dokularda tarif edildiğini ve spesifik antikorlarla immun kompleks oluşturabileceğini belirtmiştir. Ando ve arkadaşları periodontitis hastalarından elde edilen enflame dişeti dokusunun monoklonal anti-bovine brain HSP 70 ve monoclonal anti-human HSP 60 antikorlarıyla reaksiyona girdiğini belirtmiştir. Sağlıklı kontrol hastalarından alınan örneklerde böyle bir reaksiyon gözlenmemiştir. Periodontitis hastalarında kan damarı endotelyal hücreleri, dişeti bazal hücreleri ve infiltre olmuş enflamatuar hücreler monoclonal anti-bovine brain HSP 70 ve monoclonal anti-human HSP 60 antikorlarıyla reaksiyona girer.

Tabeta ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sağlıklı ve periodontitisli bireylerden elde edilen dişeti doku örneklerinin, P.gingivalis'in GroEL proteinlerine karşı antikor içerdiği gözlenmiştir.

Shelburne ve arkadaşları kantitatif reverse transkripsiyon polimeraz chain reaction analizi kullanarak invivo P.gingivalis'in gen ekspresyonunu değerlendirmiştir. Sondalama derinliği ve artmış HSP gen transkripsiyonu arasında bir ilişki gözlenmiştir.

Yamazaki ve arkadaşları, periodontitisli hastaların sağlıklı bireylere oranla insan HSP 60'ına karşı periferal kan mononükleer hücre cevabının daha yüksek olduğunu ancak bu durumun P.gingivalis GroEL için söz konusu olmadığını belirtmiştir. Bu araştırmalar sonucunda bakteriyel HSP'lerin periodontal bölgelerde üretildiği ve spesifik antikorlarla immunkompleksler oluşturabileceği düşünülmüştür.

Campylobacter rectus GroEL, insandaki dişeti fibroblastlarından hem IL-6 hem de IL-8 üretimini aktive eder (Hinode ve ark., 1998). Bununla birlikte düşük

konsantrasyonlardaki Campylobacter rectus GroEL insan dişeti epitelyal hücrelerinden IL-6 üretimini stimule eder (Tanabe ve ark., 2003).

İmmunohistokimyasal analizler HSP60'ın periodontal lezyonlarda tarif edildiğini göstermiştir. Bu nedenle araştırmacılar, periodontopatik bakterilerin, proenflamatuar sitokinleri üretmek amacıyla makrofaj ve diğer hücreleri uyaran HSP 60'ın ekspresyonunu düzenlemek için, periodonsiyumda konak hücrelerini uyardıklarını belirtmişlerdir.

HSP, günümüzde bir çok enfeksiyonun patogenezinde anahtar eleman olarak düşünülmektedir (Macario ve ark., 1995). Mycobacterial GroEL (HSP65) Behçet hastalığında spesifite gösteren bir markırdır ve diagnostik testin geliştirilmesinde önemlidir (Hasan ve ark., 1996). Gingivitisli bireylerden alınan tükrük örnekleri, sağlıklı bireylerden veya periodontitisi olan bireylerden alınan tükrük örneklerinden daha fazla anti-mycobacterial GroEL antikoru içerdiğinden Schett ve arkadaşları tükrükteki anti GroEL antikorunun gingivitis teşhisinde rol oynayabileceğini düşünmüştür.

Hücresel ve Humoral İmmunite

Hastalıklı ve sağlıklı periodontal dokularda hücresel ve humoral immun cevap önemli rol oynar. Periodontal hastalığı olan bireylerde dişeti cebinde gözlenen enflamatuar ve immun cevap, gram (–) anaerob basil ve spiroketlerin aktivasyonu ile başlangıç gösterir.

T hücreleri hem spesifik antikor üretimi hem de poliklonal B hücre aktivasyonu için önemlidir. Hücresel immun cevapta baskın hücre tipi olarak rol oynar (Gemmell ve ark., 2004). İmmun cevabın düzenlenmesi ve gelişimi sitokinlerin üretimine bağlıdır. Enfeksiyona karşı meydana gelen immun cevap Th1 ve Th2 hücre sitokinleri arasındaki dengeyle düzenlenir. Th1 sitokinlerinden IL-2 ve

IFNγ üretimi hücresel cevabı arttırırken, Th2 sitokinlerinden IL-4 üretimi hücresel immun cevabı baskılayarak humoral immun cevabı arttırır (Modlin ve ark.,1993).

Hem T hücreleri hem de B hücreleri periodontal olarak hastalıklı dokularda gözlenir. Stabil lezyonlarda daha çok T lenfositlerinin bulunduğu, ilerlemiş lezyonda ise daha çok B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin arttığı gözlenmiştir (Lindhe ve ark.,1980). Bu da Th1 sitokin profilinin lezyonun erken ya da stabil konumunda majör medyatör olabileceğini göstermektedir. IFNγ hem nötrofil hem de makrofajlardaki fagositik aktiviteyi arttırır. B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin baskın olduğu ilerlemiş lezyonda ise Th2 hücrelerinin rolü gösterilmektedir (Gemmell ve ark.,2004).

Eğer başlangıç cevabı zayıfsa IL-12 daha az üretilir ve daha zayıf Th1 cevabı meydana gelir. Mast hücre stimulasyonu ve IL-4 üretimi Th2 cevabını destekleyerek B hücre aktivasyonunu ve antikor üretimini sağlar. Eğer bu antikorlar koruyucu değilse lezyon iyileşmez ve B hücre aktivasyonu sürerek IL-1 miktarında artma gözlenir ve olay doku yıkımı ile sonuçlanır (Gemmell ve ark., 1997; Seymour ve ark., 1993).

Son yıllarda periodonsiyumdaki immun cevapta rol oynayan Th1-Th2 hücreleri bir çok çalışmada araştırılmıştır. Periodontal hastalık immunolojisi üzerine yapılan araştırmaların çoğu periodontitis lezyonlarında Th2 hücrelerinin Th1 hücrelerinden daha fazla olduğunu belirtmektedir (Aoyagi ve ark., 1995, Lappin ve ark., 2001). Doku kesitlerinde mRNA ve proteinler incelenecek olursa periodontitis gözlenen bölgedeki dişetinde ve iltihabi dokuda hem Th1 hücre ürünleri (IL-2, IFNγ, IL-15) hem de Th2 hücre ürünleri (IL-4, IL-6, IL-10) gözlenir (Kinane ve ark., 2002).

P.gingivalis, Fusobacterium nucleatum ve mitojenlerle uyarılmış periodontitisli bireylerdeki dişeti oluk sıvısında periferal kan mononükleer

hücrelerde azalmış Th1 sitokinleri (Pilon ve ark.,1991) ve azalmış dişeti mononükleer hücrelere rastlanmıştır (Fujihashi ve ark., 1991).

Periodontitiste Th2 cevabı periferal kan (Aoyagi ve ark., 1995), dişeti dokusu (Lappin ve ark.,2001), dişeti mononükleer hücrelerinde (Manhart ve ark., 1994) ve dişeti oluk sıvısında rapor edilmiştir.

Agresif periodontitis kronik periodontitis ile karşılaştırıldığında agresif periodontitiste artmış T hücresi ve azalmış makrofaj gözlenmesine rağmen sitokin profilleri bakımından bu iki hastalık arasında fark gözlenmemiştir (Lappin ve ark., 1999).

Proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinlerin hastalık gelişiminde ne gibi rol oynadığı henüz açık değildir.

Periodontal Hastalıkta γδ T Hücreleri

T hücreleri TCR içeren zincirlerin tipine göre αβ T hücreleri ve γδ T hücreleri olmak üzere iki gruba ayrılır. TCR hem hücre membranında CD3 molekülü ile kompleks oluşturur hem de T hücrelerine antijen bağlama sinyallerini iletir.

γδ T hücre reseptörleri periferal kanda ve lenfoid organlarda tanımlanmıştır. Bu hücreler genellikle deri, akciğer epiteli gibi epitelyal dokularda gözlenir (Nagai ve ark., 1993). Enfekte alandaki γδ T hücre birikimi tüberküloz hastalarında deri lezyonlarında ve tüberküloz lenfadenitindeki nekrotik alanlarda gözlenmiştir. Nagai ve arkadaşları (1993) periodontitisli bireylerde periferal kanda γδ T hücre sayısının artmış olduğunu göstermiştir. Bu araştırmalardan elde edilen bulgular dişeti lezyonlarında gözlenen γδ T hücre oranının lökosit infiltrasyon büyüklüğü ile pozitif

olarak ilişkili olduğunu gösteren başka bir araştırmadan elde edilen bulgularla desteklenmiştir (Gemmell ve ark.,1998).

αβ T hücrelerinin genellikle periferal kanda ve lenfoid organlarda gözlenmesine rağmen; γδ T hücrelerinin lenfoid organlardan çok epitelde var olduğu, farelerde yapılan bir araştırmada belirtilmiştir (Kawahara ve ark., 1995). Bakterilere maruz kalmanın TCRγδ ekspresyonunu ve aktivasyonunu değiştireceği fenomenine dayanarak γδ T hücrelerinin bakterilere ve değişen epitel hücrelerine karşı savunmada ön planda olabileceği düşünülmektedir (Kawahara ve ark., 1995).

Gemmell ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları çalışmada, hem gingivitis hem de kronik periodontitisli bireylerde γδ T hücrelerinin αβ T hücrelerinden dokuya daha fazla infiltre olma özelliğine sahip olduğunu göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada γδ T hücrelerini enflame periodontal dokuda yüksek oranda gözlemleyerek γδ T hücrelerinin ve ısı şoku proteinlerinin periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynayacağı görüşüne varmışlardır.

Humoral İmmunite

Periodontal patojenlere karşı gelişen antikorlar hem serum hem de dişeti oluk sıvısında gözlenmiştir. Antikor titreleri hastadan hastaya ve her hastada tedavi öncesinde ve sonrasında değişiklik gösterir. Sıklıkla başlangıçta artmış bir titre gözlenirken başarılı bir tedaviden sonra titrede azalma gözlenir. Periodontal hastalıkta antikor cevabının anlamlılığını araştıran bir çok çalışma vardır. Antikor cevabının periodontal patojenlere maruz kalmayı yansıtabileceği gösterilmiştir. Yüksek titrelerde gözlenen antikor cevabının ise hasta tarafından verilen pozitif immun cevabı veya immun sistem yetersizliğini gösterebileceği belirtilmektedir. İnsanlarda humoral immun cevapta bireysel farklılıkların olduğu çok açıktır. Bunu da genetik kontrolle açıklamak mümkündür (Kinane ve ark., 2002).

Özellikle IgG ve IgA olmak üzere antikor üretiminin periodontal hastalık patogenezinde koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. IgM, IgG, IgA' nın alt grupları ve J zinciri periodontitis gözlenen bölgelerdeki iltihabi dokularda lokal olarak izlenmiştir (Kinane ve ark., 1999; Lappin ve ark., 2003).

Periodontitisli bireylerde, periodontal olarak sağlıklı kontrollere göre periodontal patojenlere karşı daha fazla antikor titresi gözlenmiştir (Kinane ve ark., 1999). Agresif ve kronik periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere oranla Aa'ya karşı IgM, IgG, IgA antikor konsantrasyonlarında bir artış gözlenmiştir (Ebersole ve ark., 1997). Tolo 1989'da kemik kaybı başlamadan önce P.gingivalis'e karşı oluşan serum antikor seviyesinin belirlenmesinin hastalığın gelişiminde belirleyici olabileceğini düşünmüştür. Yapılan diğer bir çalışmada kronik periodontitis ve lokalize agresif periodontitisli bireylerde antikor seviyesi ve hastalık ciddiyeti ile ilişkili klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki olabileceği saptanmıştır (O'Dell ve ark., 1995).

Çelenligil ve Ebersole Türk popülasyonunda agresif periodontitisli hastalarda oral mikroorganizmalara karşı oluşan serum antikorlarının spesifikliğini araştırmışlardır. Türkiyedeki lokalize agresif periodontitisli bireyler Aa serotip c ve a'ya karşı artmış antikor seviyesi gösterirken Amerika'daki periodontitisli bireyler Aa serotip b' ye karşı artmış antikor seviyesi göstermişlerdir. Buna ek olarak Türk lokalize agresif periodontitisli hastaların %87 ve % 77'sinde P.gingivalis ve E.corrodens'e karşı artmış antikor cevabı gözlenmiş ancak bu duruma Amerikan bireylerinde rastlanmamıştır. Çalışmanın sonucunda periodontal patojenlere karşı oluşan sistemik antikor cevabının ülkelerde farklılık gösterebileceği görüşüne varmışlardır (Çelenligil ve ark., 1998).

Nötrofil Fonksiyonu

Polimorfonükleer lökositler ve mononükleer fagositler (monosit ve makrofaj) kemik iliği orijinli lenfoid olmayan hücrelerdir. Eksojen antijenlere karşı konak defansından sorumlu fagositik hücre sisteminde yer alırlar. Bu hücrelerin yabancı organizmaları sindirmek, mikrobiyal ajanlara karşı litik enzimleri salgılamak, immun ve enflamatuar cevabın başlangıcında ve düzenlenmesinde önemli olan enflamatuar medyatörlerin salınımını sağlamak ve doku yıkımı ile onarımında görev almak gibi fonksiyonları vardır (Sahıngur ve Cohen, 2004).

Periferal kanda gözlenen nötrofiller total kan hücrelerinin %50-70'ini oluşturan primer fagositik hücrelerdir. Nötrofiller hücre dışı bakterilere karşı ilk defansta rol oynar. Hücre yaralanması ya da enfeksiyonuyla birlikte enflamatuar olayların başlangıcında nötrofiller endotele yapışarak ve endotel hücreleri arasında psödopotlar oluşturarak diyapedez ya da trans endotelyal migrasyonu gerçekleştirir (Daniel veark., 1996).

Diyapedezden sonra PMNL hedefe doğru göç eder. Nötrofillerin bu bölgeye doğru göçünü sağlayan kemotaksin adı verilen kimyasal maddeler salgılanır. Nötrofillerin ajana doğru hareketine ise kemotaksis adı verilir. PMNL için bazı kemoatraktanlar C5a, fMLP, lökotrien B4, IL-8' dir . PMNL 'in antijeni tanıma ve sindirme yeteneği PMNL membranı ve hedef partikül yüzeyindeki bir ya da daha fazla komponent arasındaki özel ilişkiye bağlıdır. Etkin bir fagositozda partikülün bir ya da daha fazla konak serum proteini ile kaplanmış olması opsanizasyon için gereklidir. Partikül tanınması ve alımını takiben degranülasyon gibi nötrofilin bakterisidal özellikleriyle ilişkili bir çok olay meydana gelir (Miyasaki ve ark., 1991). Nötrofiller çoğu mikroorganizma için bakterisidal ya da bakteriyostatik olan enzimatik veya nonenzimatik protein içeren primer (azurofilik) ve sekonder (spesifik granüller) adı verilen iki sitoplazmik granüle sahiptir. Fagositik vakuollerde degranülasyon hücre içi ölümle birlikte minimal konak yaralanmasına neden olurken hücre dışı degranülasyon konak dokuda hasar ile sonuçlanabilir. Degranülasyonla

birlikte nötrofillerin oksijen gereksinimi artar ve bakteriyel öldürme ve proteaz inaktivasyonunu kolaylaştıran toksik oksijen metabolitlerini meydana getirir (Miyasaki ve ark., 1991). NAPH oksidaz, süperoksit dismutaz enzimiyle hidrojen peroksite dönüşen, süperoksit meydana getiren bir plazma membran enzimidir. Hipoklorus asit ve aldehit gibi diğer toksik oksijen metabolitleri de miyeloperoksidaz ile ilişki sonucunda oluşabilir (Baron ve ark.,1 999). Sonunda koruma fonksiyonu tamamlandıktan sonra nötrofil lizisi ya da programlı hücre ölümü gerçekleşir (apoptozis). Bu basamaklardan birindeki bir anormallik bakteriyel saldırıya karşı konak cevabında gecikmeye ya da eksikliğe neden olabilir (Daniel veark., 1996).

Vasküler Endotelyal Disfonksiyon

Vasküler endotel vücudun geniş parakrin organıdır. Farklı vazoaktif maddelerin salınımını sağlayarak vasküler tonu, vasküler permeabiliteyi, trombotik ve fibrinolitik özellikleri ve vasküler hücre büyümesini düzenler (Verma ve ark., 2202). Endotelyal disfonksiyon ateroskleroz gelişimi gibi kardiyovasküler olayların ortak prekürsörüdür.

Mercanoğlu ve arkadaşları 2004'de yaptıkları çalışmada, aterosklerozun klinik ve radyolojik bulguları gözlenmeden önce periodontitisli bireylerde endotelyal fonksiyonda bir zayıflama göstermiş ve periodontal tedaviden sonra endotel disfonksiyonunun düzelebileceğini belirtmiştir.

Gökçe ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmada periodontal hastalığı olan bireylerde gözlenen endotelyal fonksiyondaki azalmanın hipertansiyonu olan bireylerdekiyle karşılaştırılabilir olduğunu ve bunun da klinik olarak büyük önem taşıdığını vurgulamışlardır.

Yapılan diğer bir çalışmada oral patojenlerden P.gingivalisin endotelyal hücreleri etkileyebileceği (Deshpande ve ark., 1998) ve kültürde P. gingivalise

maruz kalmış endotelyal hücrelerinin endotelyal aktivasyon ve hücre adezyon molekülleriyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Khlgation ve ark., 2002).

Amar ve arkadaşları (2003) yaptıkları çalışmada ciddi periodontal hastalığı olan bireylerde brakial arterdeki endotelyal vazomotor disfonksiyonu ve artmış serum CRP seviyesini göstermişlerdir.

Kronik periodontitis ve endotelyal disfonksiyon arasındaki ilişkinin patofizyolojisi henüz açık değildir; ancak önesürülen birkaç mekanizma vardır. Enfeksiyon sonucunda meydana gelen kronik enflamatuar durumların endotel üzerine etkileri en önemli mekanizma gibi gözükmektedir. Gram (-) bakterilerin yapısal komponenti olan LPS, IL ve TNFα gibi enflamatuar maddeleri salgılamak ve üretmek için insan monositlerini ve endotel hücrelerini uyarır. Bu durum diğer kronik enflamatuar durumlarda olduğu gibi periodontal hastalıkta da gözlenir (MacFarlane ve ark., 1990). Bu maddelerin vasküler yağ dejenerasyonu, vasküler düz kas proliferasyonu ve prokoagülan aktivitesi gibi damarsal çevre üzerine etkileri vardır (Mattila ve ark., 1998).

Proenflamatuar sitokinlerin lokal etkisi insan venlerinde endotele bağlı dilatasyonda zayıflamaya neden olur (Bhagat ve ark., 1997). Sitokinler ve endotel arasındaki bu ilişki sadece kronik enflamatuar durumlarda değil akut enflamasyonda da gözlenir.

Kronik periodontitis ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi açıklayan diğer olası mekanizma P. gingivalis ve P. intermedia gibi periodontal enfeksiyonla ilişkili mikroorganizmaların vasküler endotele direk invazyonudur (Progulske – Fox ve ark., 1999).

Periodontal Hastalıkta Cinsiyet

Cinsiyetin periodontal hastalıkta önemli rolü vardır. 1960'dan beri Amerika'da yapılan ulusal çalışmalar erkeklerin bayanlardan daha fazla ataçman kaybına sahip olduklarını göstermiştir. Buna ek olarak erkeklerin bayanlara oranla daha yüksek seviyede plak ve kalkulusa ve daha zayıf oral hijyene sahip olduğu belirtilmiştir.

Tüm yaş gruplarında erkekler bayanlara oranla daha yüksek prevelansta gingivitise sahiptirler. Erişkinlerde ataçman kaybı ve periodontal cep derinliği prevelansı erkeklerde bayanlara oranla daha yüksek gözlenmiştir.

Cinsiyet farklılığının agresif periodontitis prevelansına etkisi henüz açık değildir. Daha önceden yapılmış vaka raporları ve küçük çalışmalar bayanlarda prevelansın yüksek olduğunu gösterirken son zamanlarda yapılan daha geniş çalışmalar hastalığın dağılımında cinsiyetler arasında farkın olmadığını vurgulamışlardır.

1. 3. Reküran Aftöz Stomatit (RAS)

Reküran aftöz stomatit ya da RAS, tekrarlayan aftöz ülserlerle karakterize yaygın bir durumdur. Lezyonlar, merkezi sarı gri nekrotik psödo membranlarla kaplı etrafında belirgin eritamatöz sınırları olan yuvarlak veya oval; ağrılı lezyonlardır. Ağrı, erken epitelizasyonun meydana gelmesiyle birlikte 3-4 içinde sonlanır

1. 3. 1. Klinik Bulgular

RAS genellikle çoçukluk çağında başlar ve yaşla birlikte ülserlerin sıklığı ve ciddiyeti azalır. RAS'lı hastaların yaklaşık %80'inde aftlar 30 yaş öncesinde başlar ve başlangıcından yıllar sonra RAS basit bir ülserasyon olmaktan çıkıp Behçet

sendromu gibi kompleks bir hastalığın parçası olabilir (Rogers, 1997). RAS'ın 3 klinik durumu vardır:

Minör aft: Minör aft, Mikulicz's aftı ya da hafif şiddetli aftöz ülser olarak da adlandırılabilinir. Tüm RAS hastalarının yaklaşık %75-85'inde gözlenir. Minör aftlar oral kavitenin keratinize olmayan bölgelerinde (genellikle dudak ve yanak mukozasında, ağız tabanında, dilin yan ve ön yüzeyinde) gözlenen çapı 8-10 mm'den küçük 10-14 günde iz bırakmadan iyileşen lezyonlardır.

Majör aft: Majör aft (Sutton's hastalığı yada periadenitis mucosa necrotica recurrens) minör tükrük bezi altındaki mukozada gözlenir. RAS olgularının yaklaşık %10-15'inde gözlenir. Prodromal semptomlar minör aftın semptomlarından daha yoğundur ve ülserler minör aftınkinden daha geniş ve daha derindir. Sıklıkla 1 cm çapından büyük ağrılı lezyonlardır. Minör aftlardan farklı olarak; yumuşak damakta ve boğazda da gözlenir. Lezyonların iyileşmesi 4-6 haftayı bulabilir ve iz bırakabilir.

Herpetiform ülserler: RAS olgularının sadece %5-10'unda gözlenir. 1-3 mm boyutlarında yuvarlak, ağrılı, sayıları birden fazla (5-100) olan bu ülserlere oral mukozanın tüm yüzeylerinde rastlanır. Yaklaşık olarak 10-14 gün içinde iyileşen bu ülserler sıklıkla bayanlarda gözlenir ve genellikle RAS'ın diğer tiplerine göre daha geç yaşta başlar.

Çoğu hastada bu üç ülserden sadece birine rastlanır ve bazı hastalarda her yıl sadece 2-4 kez aftlar tekrar eder (basit aftozis). Diğer hasta grubunda ise eski lezyon iyileşmeden yeni lezyon oluşumu gözlenen sürekli bir hastalık aktivitesi vardır (kompleks aftozis). Bu hasta grubunda sistemik hastalıkla ilişkiye de rastlanabilinir.

1. 3. 2. Etyopatogenez

Aile hikayesi: RAS'ın etiyopatogenezinde genetiğin rol oynadığı düşünülmektedir. RAS'lı bireylerin % 42'sinin birinci dereceden yakınlarında RAS izlenmiştir. Ailede her iki ebeveyn de RAS'tan etkilenmişse bireyin RAS olma şansı %90 iken, iki ebeveyn de RAS'tan etkilenmemişse bu oran sadece %20 'dir. Aile hikayesi olan hastalarda hastalık daha erken yaşlarda başlayıp daha ciddi seyreder.

İmmunopatogenez: RAS'ın patogenezinde, TNFα'nın majör rol oynadığı hücresel immün cevap yer alır. Ülserasyon oluşmadan önce mononükleer lenfositik hücre epitel içine infiltre olur ve keratinositlerin vakuolasyonuna bağlı olarak lokalize papül meydana gelir. Ağrılı papül daha sonra ülserleşir ve fibrinöz membran nötrofil, lenfosit ve plazma hücrelerince infiltre olmuş ülseri çevreler. İyileşme epitelyal rejenerasyonla gerçekleşir.

İmmunopatogenez T hücrelerinden ve diğer lökositlerden (makrofaj ve mast hücreleri) salınan TNFα ve T hücrelerinden meydana gelen hücresel immun cevabı içerir. TNFα, endotel hücre adezyonu ve nötrofil kemotaksisine etkisiyle enflamasyonu arttırır (Natah ve ark., 2000). IL-2, IL-10 gibi sitokinler ve NK hücreleri de RAS'da rol oynar (Sun ve ark., 1991).

Travma, stres, bazı yiyecekler (çikolata, kahve, çilek, peynir, domates, gluten içeren un) , hormonal dengesizlik ve sigara RAS'ın predispozan faktörleri arasında yer alır.

Klasik Afta Benzeyen Diğer Durumlar

İlaçlar: Nicorandil, (Cribier ve ark., 1998) (kalp hastalarında kullanılan potasyum kanal blokörü) nonsteroid anti-enflamatuar ilaçlar (Healy ve ark., 1995), metotreksat 5 florourasil ve diğer bazı ilaçlar aft benzeri ülserlere neden olabilir.

İmmün bozukluklar: Geniş aft benzeri ülserler, CD4 T lenfosit sayısı 1 mililitrede 100 hücreden düşük olan HIV pozitif hastalarında (Muzyka ve ark.,1994) ve myleoid displastik sendromda, benign nötropenide ve siklik nötropenide gözlenir.

Hematinic eksikliği : Bazı çalışmalar RAS ile demir, folik asit, vitamin B1, B2, B6, B12 eksiklikleri arasında etiyolojik bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir.

Gastrointestinal hastalıklar: Crohn hastalığı ve ülseratif kolit RAS veya diğer ülserlerle ilişkili olabilir.

Behçet Sendromu: Tekrarlayan aftlarla karakterize bir hastalık olup tüm sistemleri etkileyebilir (Schwartz ve ark., 2000).

Peryodik ateş, faranjit ve adenit sendromu: Klasik RAS'ı olan genç çocuklarda gözlenir.

Sweet Sendromu: Ateş, nötrofil lökositozis, eritamatöz deri plakları ve nodüllleri sıklıkla klasik RAS ile karakterizedir.

1. 3. 3. Tedavi

RAS etyolojisinin tam olarak bilinmemesinden dolayı etkin bir tedavi şekli yoktur. Tedavi semptomatiktir. Amaç; semptomları, ülser sayısını ve büyüklüğünü azaltmak

ve ülser olmadan geçen süreyi arttırmaktır. Tedavi yaklaşımında hastalığın ciddiyeti, hastanın medikal hikayesi, aftların çıkma sıklığı göz önünde bulundurulur.

Yapılan çalışmalar klorheksidin glukonat içeren ağız gargaraları ve topikal kortikosteroidlerin RAS hastalarında ülserlerin iyileşme süresini ve ciddiyetini azaltabildiklerini; ancak ülserlerin oluşma sıklıklarına anlamlı etkileri olmadığını belirtmiştir (Porter ve ark., 2002).

1. 4. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein, proteinlerin pentraksin ailesine ait olup beş adet eş, glilolize olmayan alt üniteden oluşan siklik bir pantomer oluşturmaktadır. C-reaktif protein karaciğerde, genel olarak IL-6' ya cevap olarak sentezlenir. TNF α ve IL-1β C-reaktif protein sentezinin regulatör medyatörleridir.

C-reaktif protein doku hasarı, enfeksiyon ve enflamasyonun akut- faz göstergesidir. Akut faz cevabı, yaralanmalar, infeksiyonlar, iskemik nekrozlar veya malignansi durumunda başlangıç konak cevabı olarak ortaya çıkan nonspesifik bir prosesdir. Akut faz cevabı lokal makrofajlar ile fibroblast ve endotelial hücrelerin aktivasyonuyla başlayarak, TNF-α, IL-6 ve IL1β gibi mediatörlerin salınımına neden olur. Bu durum sırası ile CRP'nin de dahil olduğu plazma proteinlerinin karaciğerden salınımına, kompleman proteinlerinin aktivasyonuna ve çeşitli metabolik değişikliklere yol açar. (Ide 2003). Kompleman komponentleri ile birlikte CRP mikroorganizmaların yok edilmesinde direk etkili olan tek akut faz proteinidir.

CRP, IL- 1 reseptör antagonistinin ekspresyonunu sağlayarak, IL-10 salınımını arttırır ve IL-γ sentezini baskılar. CRP kompleman sistemini aktive ederek fagositozu arttırabilir. CRP endotelial hücrelerdeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenler, aortik endotelial hücrelerden nitrik oksit sentezini baskılar, çeşitli hücrelerden IL- 8 salınımını stimüle eder, plazminojen aktivatör inhibitör 1

(PAİ-1) aktivitesi ve ekspresyonunu arttırır ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-α salınımlarını arttırır.

Normal sağlıklı bir bireyde CRP eser miktarda bulunan bir protein olup ortalama serum konsantrasyonu 1mg/l civarındadır (0,8 mg/l). Bu değerlerin üzerindeki değerler anormaldir ve hastalık varlığının indikatörüdür. Çoğu enfeksiyonda serum CRP seviyelerinde artış gözlenmektedir. Akut sistemik gram (+) ve gram (-) bakteriyel enfeksiyonlar, sistemik fungal enfeksiyonlar immun bozukluğu olan hastalarda önemli derecede CRP artışına neden olur. Bunun yanı sıra enfeksiyon haricinde travma, cerrahi, yanıklar, kanserler de CRP konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur. Dokunun yapısı ve fonksiyonunun restorasyonu ile beraber normal seviyelere dönüşür (Foglar ve Lindsey, 1998).

CRP değerlerinin gelecekteki kardiyovasküler hastalıkların prediktörü olduğu gösterilmiştir (Ridker ve ark., 1997; Pepsy ve Hirschfield, 2003). CRP'nin kardiovasküler hastalık oluşturma mekanizmasındaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte kompleman sistemini aktive ederek, atheromlarda sabun hücrelerinin oluşumuna sebep olabileceği düşünülmektedir. Serum CRP seviyesi, yaş, VKİ, sigara içme durumu ve kan lipid değerleri ile ilişkilidir. Ayrıca diabetes mellitus da hem periodontal hastalık hem de CRP seviyesi için önemli bir risk faktörüdür (Noack ve ark., 2001).

Amerikan popülasyonunun yaklaşık üçte ikisinin plazma CRP seviyesi 3 μg\ml'nin altında olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki CRP seviyesi 10 μg\ml'nin altında olduğu durumlar klinik olarak önemsiz sayılır. Son yıllarda çalışmalar, 3-10 μg\ml arasında hafif şekilde artan CRP plazma konsantrasyonu ile kardiovasküler hastalık, metabolik sendrom ve kolon kanserleri riski arasında bir ilişki bulmuştur. Bu hastalıkların çoğunun altında CRP seviyesini arttırabilecek düşük oranlı kronik inflamatuar bir durum vardır. CRP seviyesindeki ufak artışlar obezite, çeşitli diet alışkanlıkları, etnik köken, CRP ve diğer genlerdeki genetik polimorfizimler gibi inflamasyonla ilişkili olmayan durumlar ile de ilgili olabilir.(Black ve ark., 2004)

1. 4. 1. Periodontal Hastalıklar ve C-Reaktif Protein

Sitokinler ilerleyen periodontitisle ilişkili klinik semptomlar ve doku yıkımında önemli rol oynarlar; ayrıca çeşitli kronik enflamatuar hastalıklar da sistemik akut-faz cevabını etkilerler. Bu sitokinlerin çoğu aktive makrofajlardan kaynaklanır ve diğer hücre tiplerinde de sitokin üretimini etkileyerek lokal olarak dokulardan ortaya çıkar ve sistemik akut faz cevabını başlatabilir. Deneysel gingivitis ve periodontitis sırasındaki gingival enflamasyona bağlı olarak akut-faz protein seviyelerinde de artış gösterilmiştir (Kinane ve ark., 1991).

Wakai ve arkadaşları (1999) toplam 630 birey üzerinde yaptıkları çalışmalarında hipertansiyon, hematüri, lökositoz, trombositoz, CRP ve yüksek seviyelerdeki serum alkalen fosfataz seviyelerini CPITN skoru ile pozitif ilişkili bulmuşlardır.

Ebersole ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada gingivitis sırasında CRP seviyesinin azaldığını periodontitis sırasında ise bu seviyenin başlangıç seviyesine döndüğünü veya cok hafif bir artış gösterdiğini belirtmişlerdir.

1999 yılında yapılan diğer bir çalışmada periodontitis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek CRP konsantrasyonları tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada nötrofil sayımı, haptoglobin ve α-1 antitripsin seviyelerindeki artış sigara kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (Fredriksson ve ark.).

Amerika'da yapılan bir cross-sectional epidemiyolojik araştırmada Slade ve arkadaşları, (2000) sağlıklı bireylerde artmış CRP değerinin kalp hastalığı için bir risk faktörü oluşturduğundan hareket ederek, periodontal hastalığın CRP değeri üzerine etkisi ve total dişsiz sağlıklı bireylerdeki CRP seviyesinin düşme eğiliminde olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışma için gerekli bilgiler Amerikan 3. ulusal sağlık ve beslenme araştırmasından elde edilmiştir. 18 yaş üzeri 12,949 normal, 1817 total dişsiz birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda ceplerin

%10'undan fazlasında cep derinliği >4'mm olan bireylerde CRP plazma seviyesi 4.5 mg/lt bulunurken; cep derinliği <4 mm olan bireylerde aynı değer ortalama 3.3 mg/lt olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar high-sensitivity CRP kitleri kullanmamış olup CRP değerleri >3.0 mg/lt olan bireyler sero pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Loos ve arkadaşları (2000) yaptıkları çalışmada periodontitisli bireylerde CRP, IL-6 ve nötrofillerin sistemik seviyelerinin kontrol grubuna oranla daha yüsek seviyede olduğunu rapor etmişlerdir. Bu artmış enflamatuar faktörlerin aterosklerotik lezyonlarda enflamatuar aktiviteyi arttırabileceği ve dolayısıyla kardiyak veya serebrovasküler hastalıklar için risk oluşturabileceğini belirtmişlerdir.

Wu ve arkadaşları (2000) Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelenmesi Anketi (NHANES III)'den elde edilen verileri kullanarak periodontal durum ve çeşitli kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Kötü periodontal durum ve artmış CRP ve fibrinojen seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki kaydetmişlerdir.

Noack ve arkadaşları (2001) periodontitisin artmış CRP seviyelerine neden olup olmadığı ve bu durumun periodontal hastalık şiddeti ve periodontal mikroflora ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında periodontitisli hastalarda CRP değerlerindeki artışın hastalığın şiddeti ve bu çalışmada değerlendirilen periodontal patojenlerden *P.gingivalis, P. intermedia, C.rectus ve B. forsythus* ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Ebersole ve arkadaşları (2002), periodontal hastalıkların sistemik akut-faz proteinleri üzerine etkilerini lokalize kronik periodontitisli, generalize agresif periodontitisli, Sjögren sendromlu bireylerde ve non-human primatlarda değerlendirmiştir. Generalize agresif periodontitisli bireylerde CRP seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış tespit edilmiştir.

Saito ve arkadaşları (2003) 179 Japon erkeği üzerindeki yaptıkları çalışmada alveoler kemik kaybı ve CRP seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. CRP seviyesi ile alveoler kemik kaybını ilişkili bulmuşlardır ve sonuç olarak periodontal hastalıklar ve tip II diabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış riskle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Furuichi ve arkadaşları (2003) Japon popülasyonunda yaptıkları çalışmada periodontal durum ile genel sağlık durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Periodontal durumu CPITN ile belirledikleri bu çalışmada CPITN 4 skoru ile CRP seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir.

Joshipura ve arkadaşları (2004) 47-80 yaşları arasında 468 erkeği inceledikleri çalışmalarında periodontal hastalık ve diş kaybı ile kandaki belirli parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Periodontal hastalık varlığı ile artmış CRP seviyesi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlemişlerdir.

Persson ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında 85 hospitalize akut myokardiyal enfarktüslü ve 63 kardiyovasküler hastalığı olmayan bireyi değerlendirmişlerdir. Bu bireylerin periodontal durum ve hs-CRP seviyeleri incelendiğinde akut koroner kalp hastalığı ile artmış serum hs-CRP seviyeleri arasında ilişki gözlenirken kardiyovasküler hastalığa sahip olmayan bireylerde serum hs-CRP ile periodontitis ilişkili bulunmuştur.

1. 4. 2. Behçet Hastalığı ve CRP

Günümüzde IL-6, IL-8, IL-10, lipoprotein a, CRP ve ESR gibi sitokinlerin seviyesinin artması hastalığın aktivite markırları olarak kabul edilmektedir (Müftüoğlu ve ark., 1986) (Katsantonis ve ark., 2000).

Müftüoğlu ve arkadaşları (1986) eritema nodozum, akut tromboflebit ve artriti olan Behçet hastalığı aktif bireylerde CRP pozitifliği ile eritrosit sedimentasyon oranı arasında ilişki saptamışlardır.

Adam ve Çalıkoğlu 2004 yılında yaptıkları çalışmada aktif Behçet hastalığı olan bireylerde serum CRP ve IL- 6 değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla yükselmiş olduğunu rapor etmişlerdir.

Bununla birlikte CRP ve eritrosit sedimentasyon oranı gibi enflamasyonun spesifik olmayan markırları, aktif; oral, genital, göz ya da santral sinir sistemi bulguları olan bireylerde normal seviyelerde gözlenebilmektedir (Müftüoğlu ve ark., 1986).

1. 5. Eritrosit Sedimentasyon Oranı (ESR)

ESR enflamatuar proseste yaygın olarak kullanılan bir parametredir. Enfeksiyöz ya da enflamatuar hastalıklara karşı sistemik yanıtın ölçülmesinde yarar sağlar. Bununla birlikte enflamasyonun bu parametresi periodontal hastalıkta sistemik yanıtı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir parametre değildir (Hutter ve ark., 2001).

Hutter ve ark'nın, 2001 yılında periodontitis hastalarının anemi belirtilerini gösterip göstermediğini araştırmak için yaptıkları çalışmaya 39 şiddetli periodontitis, 71 orta şiddetli periodontitis ve 42 kontrol hastası dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda periodontitisli bireylerdeki ESR değerleri kontrol grubuna oranla daha yüksek gözlenmiştir (Hutter ve ark., 2001).

Ribeiro ve arkadaşlarının (2005) Romatoid Artrit'li bireylerde periodontal tedavinin hastalığın biyokimyasal ve klinik markırları üzerine klinik etkisini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında 42 bireyi incelemişlerdir. Bunlardan 16'sına oral hijyen eğitimi verilmiş olup 26'sına tüm ağza cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmıştır. Klinik periodontal ölçümler başlangıçta ve ve tedaviden 3 ay sonra sağlanmıştır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan grupta 3 ay sonra ESR seviyesi diğer gruba oranla anlamlı olarak daha fazla azalmıştır. Bunu da periodontal tedaviden sonra enfeksiyonun azalmasıyla ilişkilendirmişlerdir (Ribeiro ve ark., 2005).

Mercado ve arkadaşları (2001) romatoloji kliniğine başvuran 65 Romatoid Artrit'li hastada ve sistemik olarak sağlıklı kontrol grubunda periodontal klinik parametreleri ve laboratuar markırlarını değerlendirmiştir. Periodontal olarak sağlıklı ya da hafif şiddetli periodontal hastalığa sahip olan Romatoid Artrit hastalarının ortalama ESR değerleri şiddetli ya da orta şiddetli periodontal hastalığa sahip olan Romatoid Artrit hastalarının ESR değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur.

Bu bilgilerin ışığında bu araştırmanın amacı; Behçet hastaları ve RAS hastalarında periodontal hastalık ile ilişkili klinik parametrelerin akut faz proteinleriyle ilişkisinin değerlendirilmesi ve Behçet hastalarına uygulanan periodontal tedavinin oral aftların sayısı, sıklığı ve iyileşme süresi üzerine etkisinin

belirlenip bir akut-faz reaktanı olan CRP ve ESR değerlerinin bu tedaviden ne şekilde etkilendiğini belirlemektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2. 1. Çalışmanın Birinci Bölümü

Çalışmanın birinci bölümünün amacı Behçet hastalığı olan bireylerdeki periodontal hastalık ile ilişkili klinik parametrelerin akut faz proteinleriyle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Çalışmanın birinci bölümünün test grubu materyali, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Behçet Ünitesi'ne başvuran Behçet hastalığı olan ve yine Ankara Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvurup RAS teşhisi konan gönüllü bireylerin muayene edilmesi ile elde edilmiş olup, kontrol grubu materyali ise TRT Ankara Genel Müdürlüğü Oran Sitesi içerisinde bulunan kurum dispanserinde gönüllü olan bireylerin muayene edilmesi ile elde edilmiştir.

Test grubunu yaşları 21-64 arasında değişen toplam 200 Behçet hastası ve yaşları 18-65 arasında değişen toplam 48 RAS hastası oluştururken, kontrol grubunu yaşları 20-61 arasında değişen sistemik olarak sağlıklı toplam 200 birey oluşturmuştur.

2. 1. 1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

Test Grubu

- Hastalara Uluslararası Behçet Çalışma Grubu tarafından tanımlanmış kriterlere uygun olarak Behcet hastalığı teşhisi konmuş olmalı
- Bireylerin Behçet hastalığı (ya da RAS) dışında periodontal sağlığı etkileyebilecek herhangi bir sistemik problemi olmamalı

- Çalışmaya dahil olmadan son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olmamalı
- Bireyler son 3 ay önceki döneme kadar antibiyotik kullanmamış olmalı
- Bayan hastalar gebe yada laktasyon döneminde olmamalı
- Bilgilendirilmiş Hasta Onay Formu'nu okuyup imzalamış olmalıdırlar.

Kontrol Grubu:

- Bireylerin periodontal sağlığı etkileyebilecek herhangi bir sistemik problemi olmamalı
- Çalışmaya dahil olmadan son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olmamalı
- Bireyler son 3 ay önceki döneme kadar antibiyotik kullanmamış olmalı
- Bayan hastalar gebe yada laktasyon döneminde olmamalı
- Bilgilendirilmiş Hasta Onay Formu'nu okuyup imzalamış olmalıdırlar.

Bu kriterleri sağlayan yaşları 21-64 arasında değişen 93'ü erkek, 107'si kadın; toplam 200 Behçet hastalığı teşhisi konmuş bireye, yaşları 18-65 arasında değişen 25'i erkek, 23'ü kadın; toplam 48 RAS hastasına ve yaşları 20-61 arasında değişen 95'i erkek, 105'i kadın; toplam 200 sistemik olarak sağlıklı bireye; eğitim seviyesi, sosyo-ekonomik durum, hekime gitme sıklığı, parafonksiyonel alışkanlıkları, diş fırçalama alışkanlığı v.b hakkında 25 soruluk bir anket doldurtulmuştur. Ankette bireylerin genel periodontal şikayetlere sahip olup olmadığı, olduysa tedavi görüp görmediği de araştırılmıştır.

Behçet hastalığı olan bireylerin klinik semptomları incelenerek hastaların hangi bulgulara sahip oldukları ve hastalık aktivasyonu kaydedilmiştir. Bununla birlikte Behçet hastalarının ve RAS hastalarının ağızlarında çıkan oral aftların sayısı ve iyileşme süresi ile kullandıkları ilaçlar ve dozları not edilmiştir.

2.1. 2. Anket

Adınız:

Soyadınız:

Doğum Tarihiniz:

Mesleğiniz:

Telefon no:

Cinsiyet: Kadın:□ Erkek: □

1)Eğitim seviyeniz nedir?

a) İlkokul b) Ortaokul c)Lise d)Üniversite e)Yüksek Lisans

2)Sigara kullanıyor musunuz?
a)Evet b)Hayır

3) Sigara kullanıyorsanız günde ne kadar içiyorsunuz?

a) 10 taneden az b)1 paket c)1 paketten fazla d)önceden içiyordum bıraktım

4) Dişlerinizi günde kaç kez fırçalarsınız?

a)Hiç fırçalamam b) Günde 1 kez c) Günde 2 kez d) Günde 3 kez

5) Dişlerinizin arasını temizlemek için herhangi bir araç kullanıyor musunuz?

a)Kullanmıyorum b)Diş ipi c)Kürdan d)Dişarası fırçası

6) Dişlerinizin arasını ne zaman temizliyorsunuz?

a)Birşey sıkışıp rahatsız ettiğinde b)Günde 1 kez c)Günde 2 kez

7) Düzenli olarak dişhekimine muayene olur musunuz?

a)Evet b)Hayır

8) En son Dişhekimine ne zaman gittiniz?

a)6 ay önce b)1 yıl önce c) 2 yıl önce d)hiç gitmedim

9) Diş fırçalama sırasında kanama oluyor mu?

a)Evet b) Hayır

10) Dişetlerinizde zaman zaman şişme oluyor mu?

a)Evet b)Hayır

11) Dişlerinizde sallanma var mı?

a)Evet b)Hayır

12) Ağzınızdan nefes alır mısınız?

a)Evet b)Hayır

13) Diş sıkma, gıcırdatma alışkanlığınız var mı?

a)Evet b)Hayır

14) Ailenizde dişeti hastalığı olan var mı?

a)Evet b)Hayır

15) Önceden dişeti hastalığından dolayı tedavi gördünüz mü?

a)Hayır b) Diştaşı temizliği c) Küretaj d) Flep operasyonu

16) Behçet hastalığı dışında bildiğiniz başka bir hastalığınız var mı?

a)Evet b)Hayır

17) Varsa lütfen ismini yazınız.

---

18) Ne kadar süredir Behçet hastalığına sahipsiniz?

---

19) Ağzınızda ne kadar sürede bir aft gözleniyor?

---

20) Ağzınızda çıkan aftların büyüklüğü ortalama olarak ne kadardır?

---

21) Ağzınızda son 3 ayda çıkan aft sayısı kaç tane?

---

22) Aft çıktığında kaç tane birden çıkıyor?

---

23) Aftlar çıktığında ne kadar sürede iyileşiyor?

---

24) Kullandığınız ilaçlar nelerdir?

---

25) Son 3 aydır herhangi bir antibiyotik kullandınız mı?

Yukarıda belirtilen anket sorularının tamamı tüm Behçet ve RAS hastaları tarafından doldurulurken sağlıklı kontrol grubu olan bireylerden anketin sadece ilk 17 sorusuna yanıt vermeleri istenmiştir. Bunun yanı sıra Behçet hastalığı olan bireylerin Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Multidisipliner Behçet Ünitesi tarafından düzenli olarak tutulan hasta kayıtlarından hastalığın klinik

belirtileri not edilmiştir. Hastanın var olan klinik belirtileri aşağıdaki şekilde kayıt edilmiştir:

Oral ülser	var	yok
Genital ülser	var	yok
Eritema nodozum	var	yok
Papülopüstüler erüpsiyon	var	yok
Oküler lezyon	var	yok
Vasküler tutulum	var	yok
Nörolojik tutulum	var	yok
Gastrointestinal tutulum	var	yok
Artralji	var	yok
Artrit	var	yok
Paterji testi	pozitif	negatif

Muayene sırasında gözlenen lezyon varlığı:

Hastanın muayene sırasında sahip olduğu o an ki klinik bulgular değerlendirilerek hastalık aktivitesine karar verilmiştir. Hasta muayene sırasında Behçet hastalığının yukarıda belirtilen klinik semptomlarından hiç birini taşımıyorsa hastalık aktivitesi inaktif olarak belirlenmiştir. Hasta Behçet hastalığının herhangi bir klinik semptomunu taşıyorsa hastalık aktivitesi aktif olarak kabul edilmiştir. Hastaların sistemik durumuyla ilişkili tüm kayıtları Behçet ünitesinden sorumlu Dermatoloji öğretim üyesi Doç. Dr. Ayşe Boyvat ile birlikte elde edilmiştir.

Araştırmamıza dahil edilen bireylerin periodontal hastalık dışında, herhangi bir enfeksiyonunun olmamasına da dikkat edilmiştir. Çünkü enfeksiyon gelişimi antibiyotik kullanımını gerektirebilir ve antibiyotik kullanımı da kan parametrelerini etkileyebilmektedir.

Bu kriterlere uyan bireyler, Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmış Bilgilendirilmiş Hasta Onay Formu'nu okuyup imzalamıştır.

2. 1. 3. Biyokimyasal Değerlendirme:

Çalışmanın başlangıcında ve 3.ayında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Behçet Ünitesi'ndeki rutin kontroller sırasında elde edilen veriler metabolik değerlendirme için kullanılmıştır. Çalışmanın sağlıklı grubunu oluşturan bireylerin metabolik parametreleri ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Endokrinoloji Laboratuarında değerlendirilmiştir.
Bireylerden sabah aç karnına alınan venöz kan örneklerinde bakılan parametreler:

- CRP
- ESR.

2. 1. 4. Periodontal Değerlendirme:

Hastaların periodontal durumlarının değerlendirilmesinde kullanılan klinik parametreler şunlardır:

Plak İndeksi (PI, Silness ve Löe,1964): Mevcut olan plak varlığı ve miktarı Silness ve Löe'nin (1964) plak indeksi yardımıyla belirlenmiştir. Williams işaretli University of Michigan 'O'periodontal sondası ile araştırmaya dahil edilen her dişin mezial, distal, bukkal ve lingual olmak üzere toplam 4 yüzeyinden plak indeksi skorları kaydedilmiştir. Her hastada bu değerlerin ortalamaları hesaplanmıştır.

Plak İndeksi Skorları:

0: Dişeti bölgesinde plak olmadığını
1: Serbest dişeti kenarında ve komşu diş yüzeyinde film halinde, sadece sonda ile fark edilebilen plak varlığını,
2: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti varlığını
3: Dişeti cebi ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde yoğun yumuşak eklenti veya diştaşı varlığını göstermektedir.

Sondalamada Cep Derinliği (CD): Mevcut tüm dişlerin mezial, distal, bukkal ve lingual yüzeyleri olmak üzere toplam 4 bölgesinden Williams periodontal sondası kullanılarak elde edilen sondalama cep derinliği ölçümleri kaydedilmiştir.

Klinik Ataçman Seviyesi (KAS): Tüm hastalardan her dişin mezial, distal, bukkal ve lingual yüzeylerinden olmak üzere 4 ayrı noktasından elde edilen KAS değerleri, Williams periodontal sondasıyla periodontal cebin tabanı ile mine-sement sınırına kadar olan mesafe ölçülerek saptanmıştır.

Sondalamada Kanama Değeri (SKİ; Löe,1967): Cep tabanı ve cep epitelinin inflamatuar durumunu saptamak amacı ile, araştırmaya katılan dişlerin mezial, distal, bukkal ve lingual olmak üzere toplam 4 yüzeyinden cep derinliği ölçümünden 30 saniye sonra sulkusta kanama olup olmamasına göre pozitif (+) ya da negatif (-) olarak skorlama yapılmıştır. SKİ indeksi her hastada aşağıdaki denklem kullanılarak sondalamada kanama yüzdesi olarak hesaplanmıştır:
Kanayan yüzey sayısı \ Total diş yüzey sayısı x 100

B

2.2. Çalışmanın İkinci Bölümü

Çalışmanın ikinci bölümünün amacı; Behçet Hastalarına uygulanan periodontal tedavinin oral aftların sayısı, sıklığı ve iyileşme süresi üzerine etkisini değerlendirmek ve bir akut-faz reaktanı olan CRP ve ESR değerlerinin bu tedaviden ne şekilde etkilendiğini belirlemektir.

Çalışmanın ikinci bölümünün test grubu materyalini, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Behçet Ünitesi'ne başvuran Behçet Hastalığı olan ve dental tedavi görmeyi kabul eden bireyler oluşturmuş olup kontrol grubunu, yine Behçet hastalığı olan ancak dental tedavi görmeyi kabul etmeyen bireyler oluşturmuştur.

Test grubunu yaşları 31-61 arasında değişen periodontal tedaviyi kabul etmiş toplam 29 Behçet hastası oluştururken, kontrol grubunu yaşları 28-57 arasında değişen periodontal tedaviyi kabul etmemiş toplam 31 birey oluşturmaktadır.

Çalışmanın ikinci bölümüne katılan tüm bireyler çalışmanın birinci bölümünün test grubunu oluşturan bireyler arasından seçilmiştir. Çalışmaya dahil olma kriterleri aynı olup hastalar periodontal tedaviyi kabul etme ve kabul etmeme durumlarına göre test ya da kontrol grubuna dahil edilmişlerdir. Dental tedavi görmeyi kabul eden Behçet hastaları tedavi grubunu oluştururken tedavi görmeyi kabul etmeyip rutinde 3 ayda bir BH nedeniyle Multidisipliner Behçet Ünitesinde kontrole gelen bireyler ise kontrol grubumuzu oluşturmaktadır.

Çalışmanın bu bölümüne katılan tüm bireyler 3 ay sonra ikinci defa muayene olmayı ve tekrar kan vermeyi kabul etmişlerdir. Periodontal tedavi görmeyi kabul eden bireyler başlangıç kayıtları alındıktan sonra Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji anabilim dalında tedavilerini tamamlamışlardır.

İlk seansta kretuar kullanılarak diş yüzeyi temizliği yapılmış, mikromotor ve lastik kullanılarak politür işlemi uygulanmıştır. Hastalara oral hijyen eğitimi verilerek ara yüz bakımı gösterilmiştir. Diğer seanslarda gereken bölgelere lokal anestezik uygulanarak kök yüzeyi düzlemesi işlevi yapılmıştır. Seanslar arasında bir hafta olmasına dikkat edilmiştir.

Araştırmanın bu bölümüne katılan tüm hastaların 3 ay sonra kontrol randevusuna gelmeleri istenerek bu kontrolde yeniden periodontal parametreler değerlendirilmiş hastanın aftların sayısı, aft çıkma sıklığı, aftların iyileşme süreleri not edilmiştir. Bununla birlikte kan parametrelerindeki değişiklik de not edilmiştir.

2. 3. İstatistiksel Analiz

Çalışma sırasında elde edilem tüm periodontal kinik ve laboratuvar verileri ve hesaplanan değerlerin analizi, bilgisayar ortamında SPSS for Windows 13.0 istatistiksel analiz programı kullanılarak yapılmıştır.

Araştırmaya katılan her bireyden başlangıç ve üçüncü ay için, dişler üzerinde dört yüzeyden alınan PI, CD ve KAS değerlerinin ortalamaları hesaplanmıştır. SKİ indeksi başlangıç ve 3. ay için ayrı ayrı % olarak hesaplanmıştır.

1. Gruplar arasındaki yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, fırçalama alışkanlığı, aft çıkma sayısı, aftların iyileşme süreleri, CRP ve ESR değerleri ile periodontal parametreler açısından farklılıklar *student's t testi* kullanılarak karşılaştırılmıştır.
2. Behçet hastalarında hastalık aktivitesiyle periodontal klinik parametreler ile CRP ve ESR değerleri arasında korelasyon olup olmadığı *Pearson' un korelasyon katsayısı* kullanılarak değerlendirilmiştir.
3. Behçet ve RAS hastalarında ayda çıkan aft sayısı, son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresi ile periodontal klinik parametreler ile CRP ve ESR

değerleri arasında korelasyon olup olmadığı *Pearson' un korelasyon katsayısı* kullanılarak değerlendirilmiştir.

4. Bireyler cep derinlikleri ve ataçman seviyelerine göre, hasta ve sağlıklı olarak gruplandığında bu değerlerin CRP ve ESR değerleri, ayda ve son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresi ile olan ilgisinin incelenmesinde *student's t testi* kullanılmıştır.
5. Her grupta cinsiyet farklılığının, tüm periodontal klinik parametreler, CRP ve ESR değerleri, ayda ve son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesinde parametrik ve nonparametrik testlerden *student's t testi* ve *Mann Whitney U t*esti kullanılmıştır.
6. Aftların iyileşme süreleri kendi aralarında sınıflandırıldığında tedavi ve kontrol gruplarında başlangıçta ve 3. ayda gözlenen iyileşme sürelerindeki değişiklik *Ki-Kare testi* kullanılarak değerlendirilmiştir.
7. Behçet, RAS ve kontrol gruplarının periodontal klinik parametreler, CRP ve ESR değerleri yönünden birbiriyle karşılaştırılmasında *Kruskal-Wallis testi* kullanılmıştır
8. Üçüncü ayda elde edilen PI, CD, KAS ve SKİ değerlerinin başlangıca göre değişimleri her iki grup için ayrı ayrı *Wilcoxon Signed Ranks Test* kullanılarak hesaplanmıştır.
9. Tedavi ve kontrol grupları arasında, periodontal klinik parametrelerdeki başlangıç ve 3. ay arasındaki değişim açısından farklılık olup olmadığı *Mann-Whitney U tes*ti kullanılarak karşılaştırılmıştır.
10. CRP, ESR seviyesi, son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresi değerlerinin 3. ayda başlangıca göre değişimleri tedavi ve kontrol grupları için ayrı ayrı *Wilcoxon Signed Ranks Test* kullanılarak hesaplanmıştır.
11. CRP, ESR seviyesi, son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresi değerlerinin 3. ayda başlangıca göre değişimleri açısından farklılıkları *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırılmıştır.
12. Son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresini etkileyen faktörler *linear regresyon analizi* ile incelenmiştir
13. Son 3 ayda çıkan aft sayısı, aftların iyileşme süresi, ΔCD, ΔKAS, ΔSKİ, ΔCRP ve ΔESR arasındaki ilişki *Pearson Correlation* analizi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

3. 1. Çalışmanın Birinci Bölümüne Ait Bulgular

Çalışmamızın birinci bölümüne katılan tüm grupların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, sigara kullanımı, ara yüz temizliği ve fırçalama alışkanlığı ve periodontal tedavi görüp görmediği çizelge 3. 1.'de gösterilmektedir.

Çizelge 3. 1. Araştırmaya katılan bireylerin özellikleri

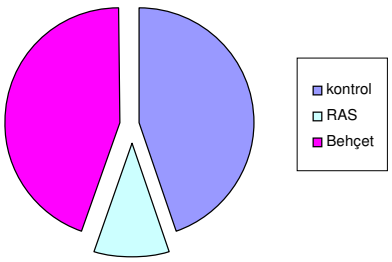
Grup	Yaş (Ort)	Cinsiyet	Sigara (%)	Fırçalama (%)	Ara yüz temizliği(%)	Periodontal tedavi(%)
Kontrol N=200	43,37 ±8,63	**K%** 52,5 **E %** 47,5	**%** 35,5	**0 %** 3,5 **1 %** 40 **2** % 56,5	**0** % 42,91 **1** % 13,13 **2** % 39,39 **3** % 5,55	**0 %** 63,95 **1** % 30,45 **2** % 5,58
RAS N=48	40,45 ±10,37	**K%** 47,91 **E**% 52,08	**%** 17,77	**0 %** 14,58 **1 %** 45,83 **2 %** 39,58	**0 %** 46,80 **1** % 8,51 **2** % 42,55 **3** % 2,12	**0 %** 47,91 **1** % 50 **2** % 2,08
Behçet N=200	40,98 ±8,33	**K %** 53,5 **E** % 46,5	**%**26,5	**0 %** 18,5 **1 %** 50,5 **2 %** 31	**0 %** 46,73 **1** % 7,53 **2** % 45,22 **3** % 0,5	**0 %** 51 **1 %** 49 **2 %** 0

Fırçalama: 0: fırçalama yok
1: günde 1 kez
2: günde 1'den fazla

Ara yüz temizliği: 0: yapmıyor
1: diş ipi
2: kürdan
3: ara yüz fırçası

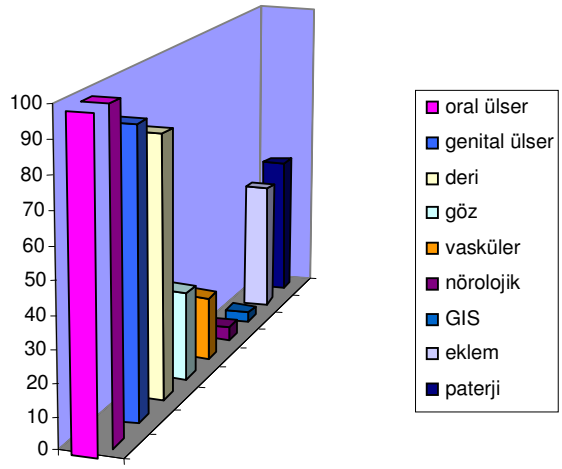
Periodontal tedavi: 0: yapılmamış
1: detertraj
2: küretaj ve flap

Çalışmaya katılan kontrol, RAS ve Behçet hastalarının dağılımı şekil 3. 1.'de gösterilmiştir. 95'i erkek, 105'i kadın toplam 200 sağlıklı birey; 25'i erkek, 23'ü kadın toplam 48 RAS hastası ve 93'ü erkek, 107'si kadın olmak üzere toplam 200 Behçet hastası çalışmaya dahil edilmiştir.



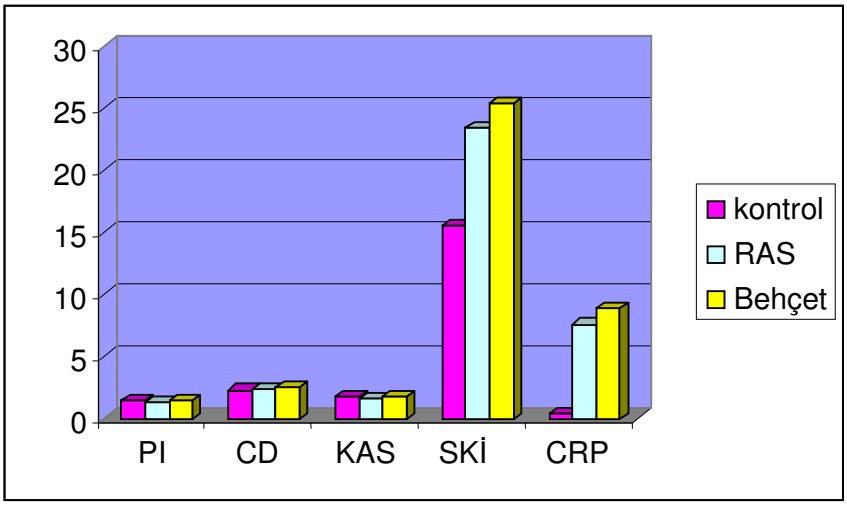
Şekil 3. 1. Çalışmaya katılan grupların dağılımı

Yaşları 21-64 arasında değişen toplam 200 Behçet hastasının Behçet hastalığına ait klinik bulguları şekil 3. 2.'de gösterilmiştir. Hastaların tamamında oral ülser gözlenirken, % 89,8'inde genital ülser, % 28,5' inde göz lezyonları, % 60,86'sında eritema nodozum, % 72,43'ünde papülopüstüler erüpsiyon, % 20,54'ünde damar tutulumu, % 4,32'sinde nörolojik tutulum, % 3,24'ünde gastrointestinal sistem tutulumu, % 32,43'ünde artralji, % 16,21'inde artrit ve %46,48'inde paterji pozitifliği gözlenmiştir. Hastaların %42,93' ünün muayenemiz sırasında aktif olduğu belirlenmiştir.



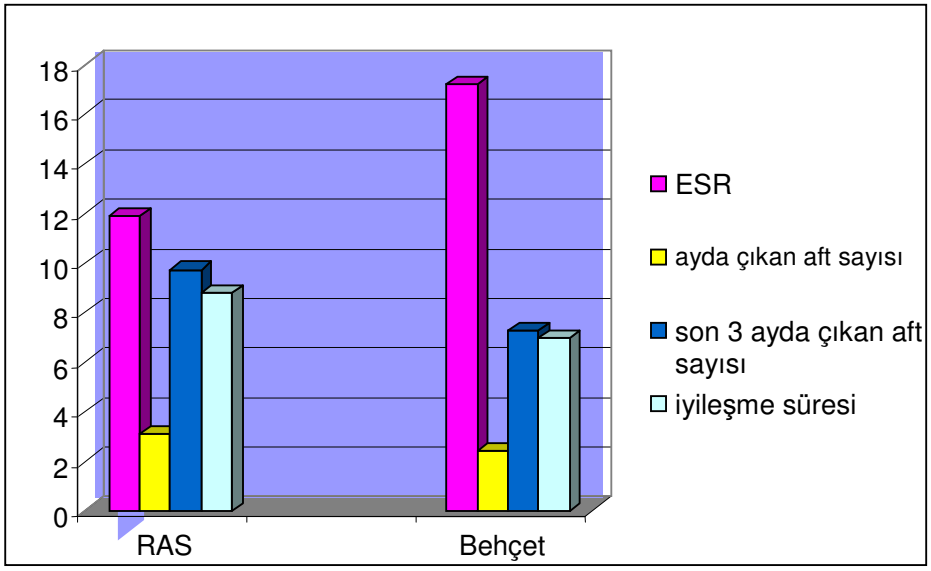
Şekil 3. 2. Behçet hastalığına ait klinik bulgular

Şekil 3. 3.'de tüm gruplardaki plak indeks ölçümleri, cep derinliği, klinik ataçman seviyesi, sondalamada kanama değerleri ve CRP seviyesi gösterilmiştir. Behçet hastalarında gözlenen ortalama CRP seviyesi (8,90 ±16,27), ortalama SKİ yüzdesi (25,39 ±20,10) ve ortalama CD ölçümlerinin (2,50 ±0,41), kontrol grubu (sırasıyla 0,41 ±0,64; 15,52 ±13,94 ve 2,31 ±0,33) ve RAS'lı bireylerden (sırasıyla 7,62 ±11,01; 23,33 ±23,76 ve 2,43 ±0,33) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Behçet ve RAS hastalarında gözlenen yüksek seviyedeki CRP seviyesi, SKİ yüzdesi ve ortalama CD ölçümleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. Bununla birlikte Behcet ve RAS hastaları karşılaştırıldığında CRP seviyesinde ve SKİ yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenememiştir.



Şekil 3. 3. Periodontal parametrelerin ve CRP seviyesinin ortalama değerleri

Behçet ve RAS hastalarındaki ESR, ayda çıkan aft sayısı, son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süreleri şekil 3. 4.'de belirtilmiştir. RAS hastalarında aftların ortalama iyileşme süresi 8, 79 ±5, 00 iken Behçet hastalarında bu değer 6,97 ±4,01 olarak belirlenmiştir. Son 3 ayda çıkan ortalama aft sayısı ve ESR ise RAS grubunda sırasıyla 9, 72 ±9,84 ve11,86 ±11,41; Behçet grubunda ise 7,24 ±8,06 ve 17,18 ±13,02' dir.



Şekil 3. 4. Behçet ve RAS hastalarında ayda çıkan aft sayısı, son 3 ayda çıkan aft sayısı, aftların iyileşme süreleri ve ESR' nin ortalama değerleri

Çalışmamızda incelenen bireylerin periodontal hastalık durumunu tanımlamak için Zahrani ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları çalışmalarında uyguladıkları kriterden yararlandık. Bu kritere göre; bir veya daha fazla bölgede hem KAS ≥ 3mm ve hem de CD ≥ 4 mm var ise o birey periodontal olarak hasta kabul edilirken, bu kritere uymayan bireyler ise periodontal olarak sağlıklı kabul edilmiştir. Bireyler hasta ve sağlıklı olarak gruplandırıldığında elde ettiğimiz sonuçlar çizelge 3. 2.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3. 2. Grupların periodontal sağlık durumlarına göre dağılımı

Grup	**sağlıklı**	**hasta**
Kontrol	67	133
RAS	18	30
Behçet	42	158

RAS ve Behçet hastalarında, periodontal olarak hasta ve sağlıklı bireylerde gözlenen ayda çıkan ortalama aft sayısı, son 3 ayda çıkan aft sayısı, aftların iyileşme süresi, eritrosit sedimentasyon oranı ve CRP seviyesi çizelge 3. 3.' de belirtilmiştir. Hem Behçet hastalarında hem de RAS'li bireylerde hasta ve sağlıklı gruplar arasında bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Çizelge 3. 3. RAS ve Behçet hastalarında periodontal olarak hasta ve sağlıklı gruplara ait ayda çıkan ortalama aft sayısı, son 3 ayda çıkan aft sayısı, aftların iyileşme süresi, ESR ve CRP seviyesi

Grup	**RAS**			**Behçet**		
	sağlıklı	**hasta**	**P**	**sağlıklı**	**hasta**	**P**
Ayda çıkan aft sayısı	3,38 ±4,52	2,93 ±2,11	A.D	2,36 ±2,41	2,43 ±2,84	A.D
Son 3 ayda çıkan aft sayısı	10,44 ±13,52	9,3 ±7,03	A.D	7,02 ±7,35	7,35 ±8,26	A.D
İyileşme süresi	8,61 ±3,03	8,9 ±5,93	A.D	6,87 ±5,06	7,05 ±3,68	A.D
CRP	5,47 ±7,33	8,91 ±12,67	A.D	5,47 ±6,9	9,89 ±17,92	A.D
ESR	9,83 ±8,65	13,29 ±13,08	A.D	13,33 ±8,21	18,14 ±13,84	A.D

Çizelge 3. 4.'de Behçet, RAS ve kontrol grubundaki kadın ve erkeklerde ortalama yaş, cinsiyet, PI, CD, KAS değerleri, ortalama SKİ yüzdesi,

CRP ve ESR seviyeleri, ayda ve son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süreleri belirtilmiştir.

Kontrol grubunda kadın ve erkek bireylerin periodontal parametreleri karşılaştırıldığında erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek PI, CD, KAS değerlerine rastlanmış olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. RAS hastalarında ise KAS değerinin erkeklerde kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Behçet hastalarında ise PI ve KAS değerlerinde erkeklerde kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenirken diğer parametrelerde anlamlılık gözlenmemiştir.

Çizelge 3. 5. 'de Behçet hastalığı olan bireyler, RAS hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun periodontal parametreleri, CRP ve ESR seviyeleri, ayda çıkan aft sayıları, son 3 ayda çıkan aft sayıları ve aftların iyileşme süreleri değerlendirilmiştir.

Behçet hastalarında ve RAS'lı bireylerde CRP seviyesi, CD ölçümleri ve SKİ yüzdesi kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Behçet hastaları ile RAS hastaları karşılaştırıldığında RAS' lardaki aftların iyileşme süresinin Behçet hastalarına oranla daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. Bununla birlikte Behçet hastalarının ESR ve PI değerleri RAS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. CD, KAS, SKİ, ayda ve son 3 ayda çıkan aft sayısı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Çizelge 3. 4. Araştırmaya dahil edilen her grupta kadın ve erkek bireylerde gözlenen ortalama yaş, cinsiyet, PI, CD, KAS değerleri, ortalama SKİ yüzdesi, CRP ve ESR seviyeleri, ayda ve son 3 ayda çıkan aft sayısı, aftların iyileşme süreleri

	Behcet			**RAS**			**Kontrol**		
	kadın	**p**	**erkek**	**kadın**	**p**	**erkek**	**kadın**	**p**	**erkek**
Yaş	42,1 ± 8,1 (21-64)	A, D	39,5 ±8,3 (23-60)	40 ±10,4 (18-58)	A,D	40,7 ±10 (20-65)	41,3 ±8,77 (20-61)	A, D	45,6 ±7,9 (29-60)
Cinsiyet	107 (%53,5)	A, D	93 (%46,5)	23 (%47,9)	A,D	25 (%52,1)	105 (%52,5)	A, D	95 (%47,5)
PI	1,41 ±0,54 (0,18-3)	0,003	1,64 ±0,5 (0,37-2,7)	1,1 ±0,4 (0,5-1,96)	A,D	1,4 ±0,66 (0,2-2,7)	1,35 ±0,69 (0,0-2,91)	0,01	1,6 ±0,63 (0,29-2,8)
CD	2,55 ±0,31 (1,9-3,61)	A, D	2,56 ±0,5 (0,21-4,7)	2,36±0,22 (2,07-2,8)	A,D	2,49 ±0,4 (1,9-3,72)	2,24 ±0,34 (1,1-3,52)	0,002	2,39±0,3 (1,9-3,23)
KAS	1,71 ±0,57 (1,03-4,2)	0,04	1,92±0,89 (0,26-6,0)	1,4 ±0,26 (1,06-2,0)	0,02	1,84 ±0,7 (1,01-3,6)	1,59 ±0,42 (0,5-3,17)	0,000	2,01 ±0,6 (1,22-3,6)
SKİ	24,7 ±19,7 (0-87,5)	A, D	26,0 ±20,5 (0,5-91,3)	18,8 ±17 (4,4-66,6)	A,D	27,4 ±28, (0-95,45)	14,7 ±15,2 (0-100)	A, D	16,4 ±12 (0-51)
CRP	7,6 ±14,26 (0,12-117)	A, D	10,3 ±18,3 (0,2-140)	7,2 ±9,2 (2,24-36,)	A,D	8,0 ±12,0 (0,38-60)	0,38 ±0,70 (0,02-6,5)	A, D	0,44 ±0,5 (0,03-3,2)
ESR	19,1 ±12,2 (2-68)	A, D	14,8 ±13,6 (2-64)	17,9 ±20 (2-60)	A,D	8,68 ±5,2 (2-19)	____		____
Oral ülser (sayı/ ay)	2,40 ±1,81 (0-10)	A, D	2,40 ±3,54 (0-30)	3,47 ±4,1 (0-30)	A,D	2,76±2,06 (0-30)	____		____
Oral ülser (sayı/son 3 ay)	7,05 ±6,0 (0-32)	A, D	7,46 ± 9,9 (0-80)	11 ±12,3 (3-60)	A D	8,6 ±6,91 (2-32)	____		____
İyileşme süresi	6,96 ±3,86 (0-20)	A, D	7 ±4,19 (2-20)	9,91 ±6,1 (3-30)	A,D	7,76 ±3,55 (2-15)	____		____

Çizelge 3. 5. Behçet hastalığı olan bireyler, RAS hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun periodontal parametreleri, CRP ve ESR seviyeleri, ayda çıkan aft sayıları, son 3 ayda çıkan aft sayıları ve aftların iyileşme süreleri

	Behcet	RAS	Kontrol	p*	p**	p***	p****
Yaş	40,98 ±8.33	40,45 ±10,37	43.37 ±8.63				
PI	1,52 ±0,55	1,30 ±0,57	1,46 ±0,67	0,02			
CD	2,50 ±0,41	2,43 ±0,33	2,31 ±0,33		0,000	0,03	0,000
KAS	1,81 ±0,74	1,66 ±0,61	1,79 ±0,54				0,03
SKİ	25,39 ±20,10	23,33 ±23,76	15,52 ±13,94		0,000	0,03	0,000
CRP	8,90 ±16,27	7,62 ±11,01	0,41 ±0,64		0,000	0,000	0,000
ESR	17,18 ±13,02	11,86 ±11,41	_____	0,04			0,01
Oral ülser (sayı/ ay)	2,40 ±2,75	3,10 ±3,19	_____				
Oral ülser (sayı/son 3 ay)	7,24 ±8,06	9,72 ±9,84	_____				
İyileşme süresi	6,97 ±4,01	8,79 ±5,0	_____	0,008			

p* → Behçet ve RAS grupları arasında klinik parametrelerin istatistiksel olarak anlamlılığı
p** → Behçet ve kontrol grupları arasında klinik parametrelerin istatistiksel olarak anlamlılığı
p*** RAS ve kontrol grupları arasında klinik parametrelerin istatistiksel olarak anlamlılığı
p****** Behçet- RAS ve kontrol grupları arasında klinik parametrelerin istatistiksel olarak anlamlılığı

.

3. 2. Çalışmanın İkinci Bölümüne Ait Bulgular

Çalışmamızın ikinci bölümüne katılan tedavi ve kontrol gruplarının yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, sigara kullanımı, ara yüz temizliği ve fırçalama alışkanlığı ve periodontal tedavi görüp görmediği çizelge 3. 6.'da gösterilmektedir

Çizelge 3. 6. Araştırmanın ikinci bölümüne katılan bireylerin özellikleri

Grup	Yaş (Ort)	Cinsiyet	Sigara (%)	Fırçalama (%)	Ara yüz temizliği(%)	Periodontal tedavi(%)
Kontrol	40,9 ±7,34	**K** 16 **E** 15	22,58	**0** 12,9 **1** 48,38 **2** 38,7	**0** 41,93 **1** 6,45 **2** 51,61	**0** 61,29 **1** 38,7
Tedavi	43,27 ±6,04	**K** 15 **E** 14	17,24	**0** 27,58 **1** 44,82 **2** 27,58	**0** 57,14 **1** 3,57 **2** 39,29	**0** 51,72 **1** 48,27

Fırçalama: 0: fırçalama yok **1:** günde 1 kez **2:** günde 1'den fazla

Ara yüz temizliği: 0: yapmıyor **1:** diş ipi **2:** kürdan

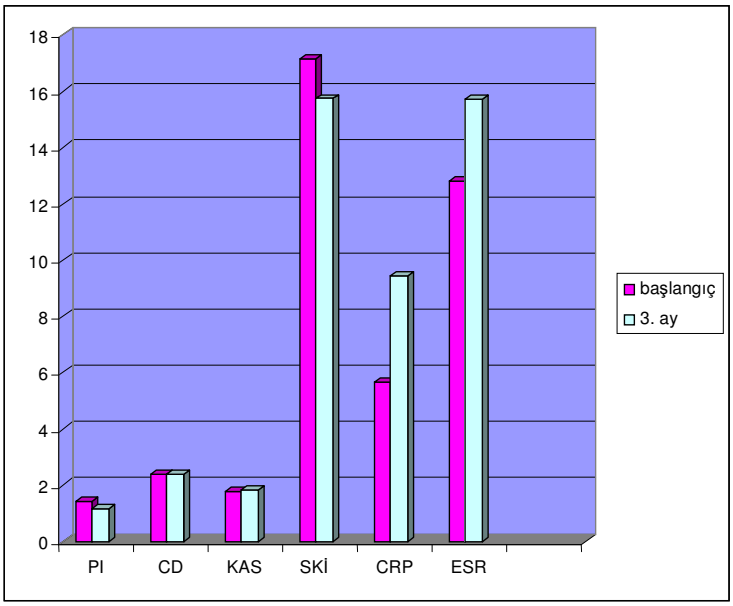
Periodontal tedavi: 0: yapılmamış **1:** detertraj

Yaşları 28-57 arasında değişen tedavi edilmeyip kontrol grubuna dahil edilen toplam 31 Behçet hastasının Behçet hastalığına ait klinik bulguları değerlendirilmiştir. Hastaların tamamında oral ülser gözlenirken, % 7,4'ünde genital ülser, % 65,38'inde eritema nodozum, % 74,07'sinde papülopüstüler erüpsiyon, % 18,51'inde damar tutulumu, % 7,40'ında nörolojik tutulum, % 3,70'inde gastrointestinal sistem tutulumu, % 40,74'ünde artralji , % 18,51'inde artrit ve %44,44'ünde paterji pozitifliği gözlenmiştir. Hastaların %44,44'ünün muayenemiz sırasında BH yönünden aktif olduğu belirlenmiştir.

Yaşları 31-61 arasında değişen periodontal tedavi görmeyi kabul edip tedavi grubuna dahil edilen toplam 29 Behçet hastasının Behçet hastalığına ait klinik bulguları değerlendirildiğinde hastaların tamamında oral ülser, % 88'inde genital ülser, % 64'ünde eritema nodozum, % 84'ünde papülopüstüler erüpsiyon, %

32'sinde damar tutulumu, % 4'ünde nörolojik tutulum, % 4'ünde gastrointestinal sistem tutulumu, % 36'sında artralji , % 16'sında artrit ve %52'sinde paterji pozitifliği olduğu gözlenmiştir. Hastaların %36'sının muayenemiz sırasında Behçet hastalığı yönünden aktif olduğu belirlenmiştir.

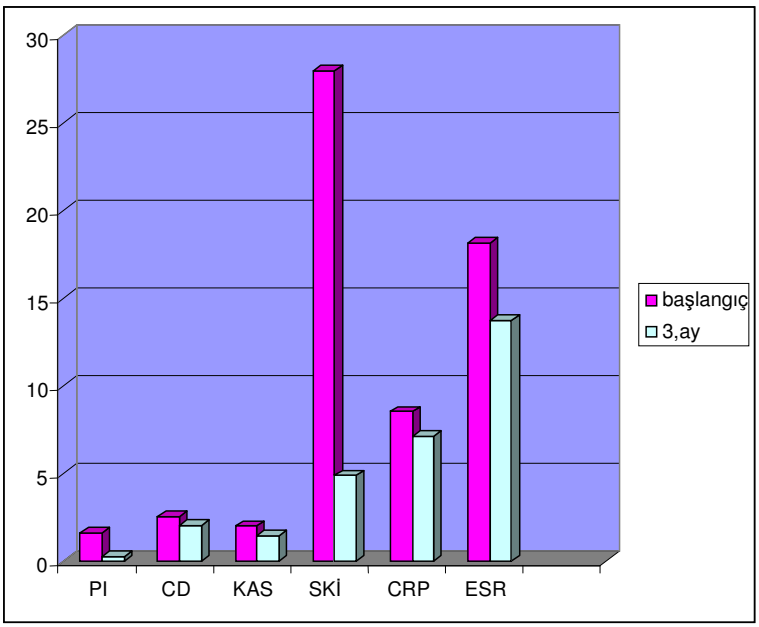
Tedavi edilmeyen grupta başlangıç muayenesinde ve muayeneden 3 ay sonra elde edilen CRP, ESR, PI, CD ve KAS ölçümleri ve SKİ yüzdesinin ortalama değerleri şekil 3. 5.'de gösterilmiştir. Başlangıçta ve 3 ay sonra alınan değerler karşılaştırıldığında, 3 ay sonra PI, CD ve KAS'inde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken SKİ yüzdesindeki düşüş anlamlı değildir.



Şekil 3. 5. Tedavi edilmeyen grupta başlangıç ve 3 ay sonraki CRP, ESR ve PI, CD, KAS ve SKİ'nin ortalama değerleri

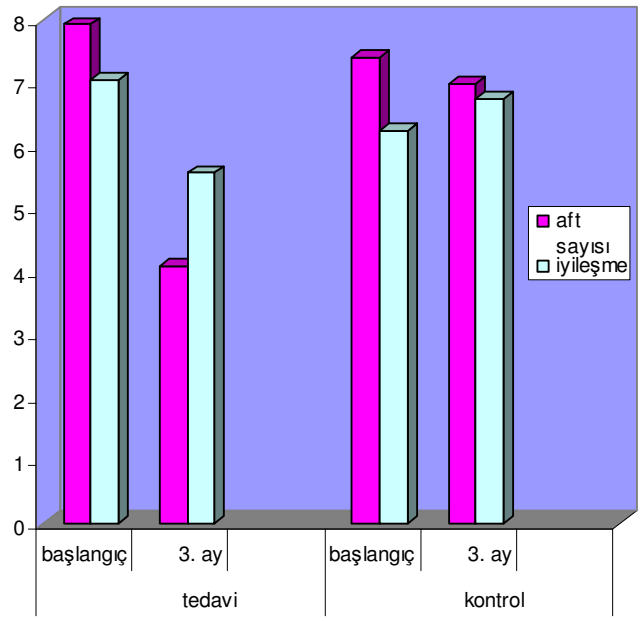
Tedavi edilen grupta başlangıç muayenesinde ve muayeneden 3 ay sonra elde edilen CRP, ESR, PI, CD ve KAS ölçümleri ve SKİ yüzdesinin ortalama değerleri şekil 3. 6.'da gösterilmiştir. Başlangıçta ve 3 ay sonra alınan değerler karşılaştırıldığında, başlangıç değerlerine oranla 3 ay sonra PI, CD, KAS ve SKİ'nde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. CRP ve ESR 'de periodontal

tedaviden sonra bir düşüş gözlenmekle birlikte bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 3. 6. Tedavi edilen grupta başlangıç ve 3 ay sonraki CRP, ESR ve PI, CD, KAS ve SKİ' un ortalama değerleri

Şekil 3. 7. 'de tedavi ve kontrol gruplarındaki başlangıç muayenesinde ve muayeneden 3 ay sonra elde edilen son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresinin ortalama değerleri belirtilmiştir. Kontrol grubunda son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresi başlangıçta sırasıyla 7,41 ±7,49 ve 6,25 ±4,21 iken 3 ay sonra bu değerler 7 ±7,89 ve 6,75 ±4,17 olarak belirlenmiştir. Tedavi yapılan grupta ise son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresi başlangıçta sırasıyla 7,93 ±5,80 ve 7,06 ±2,96 iken tedaviden 3 ay sonra bu değerler 4,1 ±3,43 ve 5,57 ±2,64 olarak gözlenmiştir. Bu değerlerdeki azalma tedavi grubu için istatistiksel olarak anlamlı bulunurken kontrol grubunda gözlenen fark anlamlı değildir.



Şekil 3.7. Tedavi ve kontrol gruplarındaki başlangıç ve 3 ay sonraki son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresinin ortalama değerleri

Çizelge 3. 7. 'de tedavi ve kontrol gruplarına ait periodontal parametrelerin, CRP ve ESR seviyelerinin ve son 3 ayda çıkan aft sayısı ve iyileşme süresinin başlangıç ve 3. ay ortalama değerleri ve bu döneme ait değişimleri gösterilmiştir. PI, CD ve KAS değerlerinde hem tedavi hem de kontrol grubunda 3 ay sonra başlangıça göre istatistikel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0,001$). SKİ yüzdesinde kontrol grubunda başlangıça oranla bir azalma gözlenirken bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tedavi grubunda ise SKİ 'deki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Tüm periodontal parametrelerin gruplar arasındaki değişimi ise istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Son 3 ayda çıkan aft sayısı ve iyileşme süresinin ortalama değerlerinde tedavi grubunda 3 ay sonra başlangıça göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0,001$). Bu parametrelerin gruplar arasındaki değişimi de anlamlılık göstermektedir ($p<0,001$). CRP ve ESR değerlerinde ise hem grup içi hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme gözlenmemiştir

Çizelge 3. 7. Bireylerin başlangıç ve 3.ay periodontal parametre, CRP ve ESR seviyeleri ve son 3 ayda çıkan aft sayısı ve iyileşme sürelerinin ortalama değerleri

3 aylık dönemler	Tedavi n:29	*Gruplar arası değişim*	Kontrol n:31
PI, Başlangıç	1,58 ±0,53	*A.D.*	1,44 ±0,52
Grup içi değişim	*p<0,001*		*p<0,001*
PI, 3.AY	0,23 ±0,20	*p<0,001*	1,16 ±0,51
CD, Başlangıç	2,54 ±0,35	*p=0,04*	2,38 ±0,22
Grup içi değişim	*p<0,001*		*p=0,004*
CD, 3.AY	2,02 ±0,22	*p<0,001*	2,40 ±0,23
KAS, Başlangıç	1,97 ±0,64	*A.D.*	1,76 ±0,96
Grup içi değişim	*p<0,001*		*p=0,001*
KAS, 3.AY	1,43 ±0,59	*p<0,001*	1,81 ±0,95
SKİ, Başlangıç	27,96 ±20,06	*p=0,01*	17,16 ±11,9
Grup içi değişim	*p<0,001*		*A.D.*
SKİ, 3.AY	4,86 ±4,74	*p<0,001*	15,74 ±11,53
CRP, Başlangıç	8,51 ±15,01	*A.D.*	5,66 ±7,86
Grup içi değişim	*A.D.*		*A.D.*
CRP, 3.AY	7,14 ±7,53	*A.D.*	9,42 ±15,5
ESR, Başlangıç	18,15 ±18,87	*A.D.*	12,8 ±9,02
Grup içi değişim	*A.D.*		*A.D.*
ESR, 3.AY	13,72 ±13,17	*A.D.*	15,73 ±12,89

Son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresini etkileyen faktörler linear regresyon analizinde incelenmiştir. Cep derinliği değişimindeki artışın son 3 ayda çıkan aft sayısını azalttığı (R^2= 0,088, p= 0,021) gözlenmiştir.

Son 3 ayda çıkan aft sayısı, aftların iyileşme süresi, ΔCD, ΔKAS, ΔSKİ, ΔCRP ve ΔESR arasındaki korelasyon incelendiğinde sadece son 3 ayda çıkan aft sayısı ile ΔCD (r= -0,297, p= 0,021) arasında bir ilişki saptanmıştır.

4. TARTIŞMA

Periodontal hastalık dental plak kaynaklı bakteriyel enfeksiyona karşı cevap olarak oluşan kronik enflamatuar bir hastalıktır ve gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerce oluşturulan karma bir enfeksiyondur (Beck ve ark., 2001).

Hastalığın başlaması için bakterilerin gerekli olmasına rağmen hastalığın ilerlemesinde sadece bu bakterilerin varlığı yeterli olmamakla birlikte konağın mikrobiyal saldırıya karşı verdiği enflamatuar yanıt da önem kazanmaktadır.

Sağlıklı bir bireyde periodontal dokularda yapım ve yıkım arasında denge söz konusudur. Konak cevabı ve bakteriyel virulans arasındaki denge bozulduğunda, periodontal hastalık ile birlikte doku yıkımı meydana gelir (Bartold ve ark., 1991).

Bakteriyel plağa karşı gelişen konak cevabı, bireyin genotipi ve çevresel etkenlerden etkilenir. Bakteriyel saldırıya karşı konağın cevabını değiştiren genetik varyasyonların ya da mutasyonların periodontal hastalığın farklı formlarıyla ilişkili olduğu tanımlanmıştır. Mikrobiyal parametreler, sigara içimi, genetik, diyabet, HLA-DR kompleks ve IL 1β polimorfizminin periodontal hastalığın ilerlemiş formlarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Michalowicz ve ark., 1991).

Periodontitisin başlamasında ve ilerlemesinde subgingival mikrobiyatanın önemli patojenik rolü olduğu bilinmektedir. Periodontal patojenler sadece lokal enflamasyonu ve doku yıkımını arttırmakla kalmaz aynı zamanda sistemik olarak enflamatuar ve immün cevapta da rol oynarlar. Hem lokal hem de sistemik immün ve enflamatuar cevabı etkilerler. Bu bakterilere ya da bakteri ürünlerine karşı oluşan lokal enflamatuar yanıt, polimorfonükleer nötrofilleri (PMN), makrofajları, lenfositleri, ve plazma hücrelerini içeren enflamatuar hücrelerin periodontal dokuları infiltre etmesi ile karakterizedir. Aktive olan makrofajlar sitokin salar ve bazı

bireyler mikrobiyal saldırıya karşı cevap olarak anormal miktarda PGE2, IL-1 ve TNFα gibi enflamatuar medyatörleri üretir (Shapira ve ark., 1995).

Sitokinler hem periodontal doku hem de alveoler kemik yıkımında rol oynar ve aynı zamanda sistemik akut faz cevabını başlatabilirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda periodontal hastalığı olan bireylerde serum CRP seviyesinin artmış olduğu gösterilmiştir (Ebersole ve ark., 1997; Slade ve ark., 2000).

Kronik periodontal hastalığın neden olduğu sistemik mikrobiyal enflamatuar durumun şiddeti pnömoni gibi ciddi akut enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında oldukça düşüktür; ancak periodontitis yaygın olarak gözlenmekle birlikte sıklıkla yıllar boyunca devam edebilir. Bu nedenle bu enfeksiyon oldukça önemlidir. Bununla birlikte periodontal durumun kronik ve siklik doğası periodontal patojenlerin tekrarlayan hematojen yayılımına fırsat sağlar ve damarlar ve karaciğer oral mikroplara ve oral endotoksinlere direk maruz kalır (Offenbacher ve ark., 2005).

Periodontitis karma anaerobik gram (-) floradan meydana geldiğinden periodontal enstrümentasyonu takiben bakteriyemi meydana gelir. (Daly ve ark., 2001). Bakteriyeminin artması ve periodontal dokulardaki enflamasyon şiddeti arasında direkt olarak ilişki saptanmıştır (Scannapieco, 1998). Bu nedenle periodontitisin düşük seviyede sistemik enflamasyonla sonuçlandığı belirtilmiştir. Örneğin bir çok çalışma periodontitiste artmış beyaz kan hücresi ve artmış CRP seviyesine rastlandığını belirtmiştir (Kweider, 1993; Ebersole, 1997).

Kısa süreli bakteriyemiye karşı konak cevabı ve periodontal orijinli sistemik sitokin salınımı diğer kronik infeksiyonlarla ya da enflamatuar proseslerle benzer bir yol izler. Bu nedenle periodontitisteki periferal kanın hücresel ve moleküler komponentlerindeki değişikliklerin diğer kronik durumlardakine benzer olması şaşırtıcı değildir (Loos ve ark., 2005).

Epidemiyolojik çalışmalar periodontitisin kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler iskemi ve ateroskleroz gibi sistemik hastalıklar için bir risk oluşturabileceğini belirtmiştir (Scannapieco, 1998). Düşük doğum ağırlığı da yıkıcı periodontal hastalıkla ilişkili bulunmuştur (Scannapieco, 1998). Bu ilişkiler periodontitisin sistemik etkilerinin olabileceğini ve sistemik enflamasyonun işaretlerini taşıyabileceğini göstermiştir.

Bu bilgilerin ışığında biz de çalışmamızda oral ülserasyonlarla karakterize sistemik bir hastalık olan BH' nın periodontal hastalıkla olan olası ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

BH; bir Türk dermatoloğu olan Prof. Dr. Hulusi Behcet tarafından 1937 yılında tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler, üveit ile karakterize, nedeni bilinmeyen enflamatuar bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Behçet, 1937).

BH'nın etyolojisi kesin olmamakla birlikte genetik faktörlerin, viral etyolojinin, streptokokal etyolojinin, ısı şoku proteinlerinin, hücresel immunite ve humoral immunitenin, vasküler endotel disfonksiyonun ve nötrofil aktivasyonun hastalığın patogenezinde rol oynadığı belirtilmektedir.

Tarihi İpek Yolu üzerinde yaşayan, BH olan bireylerde HLA B51 alelinin prevelansı oldukça yüksektir. BH'ında yürütülen genetik çalışmalarda bugüne kadar en anlamlı ilişki HLA B51 ile gösterilmiştir (Mizuki ve ark., 2003). Çeşitli ülkelerde Behçet hastalarında HLA B51 %60-70 gibi yüksek oranlarda pozitif bulunmuştur (Goto ve ark., 2000). Bununla birlikte Behçet hastalarının önemli bir bölümü de HLA B51 antijenini taşımamaktadır. Bu genin hastalığın etyopatogenezinde direk olarak rol oynayıp oynamadığı henüz kesin bilinmemektedir.

Tıpta olduğu gibi periodontolojide de insan, patojen genetiği ve bunların arasındaki olası genetik ilişki araştırılmaktadır. Gözlenen erişkin periodontitis vakalarının %50'sinden fazlası genetik faktörlerle açıklanabilir (Michalowics ve ark.,

1991). Monositik sitokin cevabını düzenleyen bir çok gen TNFβ genindeki kromozom 5 bölgesinde HLA-DR'de şematize edilmiştir. İleri periodontitis bu HLA kompleksi ile ilişkilidir (Mercado ve ark., 2003).

HLA antijenleri ile hastalığın farklı formları arasındaki ilişki, early onset periodontitisli hastalarda HLA sınıf I ve Π'nin insidansını inceleyen bir çok çalışmada araştırılmıştır. Özellikle HLA-A9, A28, BW15 ve DR4 antijenleri periodontitisin early onset formuyla ilişkili bulunmuştur (Shapira ve ark., 1994).

Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar da HLA'nın, periodontal hastalığın farklı tipleriyle ilişkisi olmadığını belirtmiştir (Mercado ve ark., 2003). Bu nedenle HLA antijenleri ile periodontal hastalık arasındaki ilişki açık değildir.

BH ile herpes simpleks virüs arasındaki ilişki, Behçet hastalarında serumda anti HSV-1 antikorlarının kontrollere göre daha sık saptanması ve dolaşımda HSV-1 antijeni içeren immunkompleksleri bildiren bulgularla desteklenmektedir (Hamzaoui ve ark., 1990). Bunun yanı sıra genital ve intestinal ülserlerde HSV DNA'sı gösterilmiştir (Lee ve ark., 1997).

BH ile Herpes simpleks virüs tip 1 ilişkili gibi gözükse de anti HSV immunitesi normal olgularda da sık olarak saptanmaktadır. Bu nedenle BH' nın direk olarak HSV1 enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olmadığı, ancak viral antijenlerin etkisiyle oluşan immun disregulasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Herpes virüsler periodontal hastalık varlığında gingival dokuda, gingival cep sıvısında ve subgingival plakta bulunmaktadır. Bu durum bu virüslerin periodontal hastalık etyolojisinda rol oynadığını göstermektedir. Yapılan çok sayıdaki çalışmada periodontal olarak hastalıklı bölgelerden alınan örneklerde HCMV, EBV, HSV DNA'sına rastlandığı belirtilmiştir (Contreras ve ark., 1999; Contreras ve ark., 2000; Saygun ve ark., 2002; Yapar ve ark., 2003).

BH olguların %80'inde oral aftlarla başlar. Bu nedenle oral mikrobiyal floranın patogenezde rolü olabileceği uzun yıllardır düşünülmektedir. Streptokokların 4 farklı türünün BH' nın etyolojisinde rol oynayabileceği bilinmektedir (Kaneko ve ark., 1985). Behçet hastalarında bu streptokoklara karşı artmış IgA ve daha az olarak IgG yanıtı gösterilmiştir (Lehner ve ark., 1991). BH' nda streptokokal antijenlerin nötrofil aktivasyonuna neden olarak hastalık aktivasyonuna yol açabilecekleri düşünülmektedir.

Dental plak birçok mikroorganizmadan meydana gelmekte olup Streptokoklar plağa ilk kolonize olan gram (+) mikroorganizmalardır. Periodontal hastalık gelişiminde direk rol oynamamalarına rağmen diğer mikroorganizmaların plağa kolonize olmalarını sağlayarak plak kütlesinin oluşumunu destekler. Bunun yanı sıra metabolizma ürünleri diğer organizmaların metabolizmasında kullanılabilir.

Isı şoku proteinlerinin BH'nın etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Behçet hastalarında 65 kd ısı şoku proteinlerine karşı IgG ve IgA tipi antikorlar gösterilmiştir (Lehner ve ark., 1991). Bununla birlikte 60 kd ısı şoku proteini Behçet hastalarının deri lezyonlarında epidermal hücrelerde artmış düzeyde saptanmıştır (Ergun ve ark., 2001).

Mikrobiyal 65 kd ısı şoku proteini ile insan mitokondriyal 60 kd ısı şoku proteini arasında büyük bir yapısal benzerlik olması mikrobiyal ısı şoku proteinine karşı gelişen immun yanıtın mukozal ısı şoku proteini ile çapraz reaksiyon vererek otoreaktif T hücrelerinin gelişimi stimule edebileceği ve BH'ındaki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir (Direskeneli ve ark., 1991).

BH'ında ısı şoku proteinlerinin rol oynadığını düşündüren diğer bulgular ise ısı şoku proteinlerinin $\gamma\delta$ T hücrelerinde proliferasyona neden olması ve β kemokinlerin artışına neden olmalarıdır (Lehner ve ark., 2000).

Oral mukozanın çok çeşitli gr (-) ve gr (+) bakteri yükü göz önüne alınacak olursa bu bulgular oral ülserasyonun neden hastalığın ilk ve devamlı bulgusu olarak karşımıza çıktığını da bir bakıma açıklamaktadır.

Bir çok araştırma bakteriyel HSP'lerin periodontal hastalık sırasında periodontal dokularda tarif edildiğini ve spesifik antikorlarla immun kompleks oluşturabileceğini belirtmiştir.

İmmunohistokimyasal analizler HSP60'ın periodontal lezyonlarda tarif edildiğini göstermiştir. Bu nedenle araştırmacılar, proenflamatuar sitokinleri üretmek amacıyla makrofaj ve diğer hücreleri uyaran HSP 60' ın ekspresyonunu düzenlemek için, periodontopatik bakterilerin periyodonsiyumda konak hücrelerini uyardıklarını belirtmişlerdir.

Gingivitisli bireylerden alınan tükrük örnekleri, sağlıklı bireylerden veya periodontitisi olan bireylerden alınan tükrük örneklerinden daha fazla anti-mycobacterial GroEL (HSP65) antikoru içerdiğinden Schett ve arkadaşları tükrükteki anti GroEL antikorunun gingivitis teşhisinde rol oynayabileceğini düşünmüştür.

Günümüzde BH ile ilgili yapılan immunolojik çalışmalar özellikle hücresel immunite üzerinde yoğunluk kazanmaktadır. Behçet hastalarında hem periferal kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu gözlenmektedir (Eksioğlu ve ark., 1996). T hücrelerinden salınan Th1 ve Th2 sitokinleri üzerinde yapılan çalışmalar ise Behçet hastalarında Th1 sitokinlerinin çok daha ön planda olduğunu ortaya koymaktadır. .Hastalığın özellikle aktif döneminde IL-2 ve IFNγ gibi Th1 tipi proinflamatuar sitokinlerin artmış miktarda üretildiği görülmektedir (Frassanito ve ark., 1999).

Son yıllarda periodonsiyumdaki immun cevapta rol oynayan Th1-Th2 hücreleri bir çok çalışmada araştırılmıştır. Periodontal hastalık immunolojisi üzerine yapılan araştırmaların çoğu periodontitis lezyonlarında Th2 hücrelerinin Th1

hücrelerinden daha fazla olduğunu belirtmektedir (Aoyagi ve ark., 1995; Lappin ve ark., 2001). Doku kesitlerinde mRNA ve proteinler incelenecek olursa periodontitis gözlenen bölgedeki dişetinde ve iltihabi dokuda hem Th1 hücre ürünleri (IL-2, IFNγ, IL-15) hem de Th2 hücre ürünleri (IL-4, IL-6, IL-10) gözlenmektedir (Kinane ve ark., 2002).

Th1 sitokin profili lezyonun erken ya da stabil konumunda majör medyatör olarak düşünülürken Th2 hücrelerinin ise ilerlemiş lezyonda rolü gösterilmektedir (Gemmell ve ark., 2004).

BH'ında dolaşımdaki CD4 ve CD8 hücrelerin büyük kısmının γδ T hücre resptörü taşıdığı bilinmektedir (Freysdottir ve ark., 1999). Behçet hastalarında γδ T hücrelerinin oranı artmış miktarda bulunmaktadır. γδ T hücrelerinin mikrobiyal antijenlere özellikle de ısı şoku proteinlerine karşı immun yanıtta önemli rol oynadıkları gösterilmiştir.

Peptid spesifik γδT hücrelerinin BH'ındaki rolleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır; ancak artmış miktarda IL- 8 ve TNF α salgılamaktadırlar. Bu sitokinler aracılığıyla nötrofil infiltrasyonuna ve nötrofil aktivasyonuna neden olarak akut inflamatuar doku hasarına neden olabilecekleri ileri sürülmüştür (Freysdottir ve ark., 1999).

Periodontitisli bireylerde periferal kanda γδ T hücre sayısının artmış olduğu bir kaç çalışmada gösterilmiştir (Nagai ve ark., 1993; Gemmell ve ark., 1998). Bakterilere maruz kalmanın TCRγδ ekspresyonunu ve aktivasyonunu değiştireceği fenomenine dayanarak γδ T hücrelerinin bakterilere ve değişen epitel hücrelerine karşı savunmada ön planda olabileceği düşünülmektedir (Kawahara ve ark., 1995).

Gemmell ve arkadaşları yaptıkları çalışmada γδ T hücrelerini enflame periodontal dokuda yüksek oranda gözlemleyerek γδ T hücrelerinin ve ısı şoku

proteinlerinin periodontal hastalık patogenezinde önemli rol oynayacağı görüşüne varmışlardır.

Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak immunglobulin düzeylerinde artış saptanmaktadır (Suzuki ve ark., 1986). Behçet hastalarının %44-60'ında IgG, IgM ve IgA tipi immunkompleksler bulunmaktadır (Abdallah ve ark., 1997). Ancak bu immunkompleksler genel olarak belli bir antijene özgü olmayıp heterojen yapıda immunkomplekslerdir. Bazı olgularda lezyonlarda perivasküler immunglobulin ve kompleman depolanması saptanmaktadır (Inoue ve ark., 1994). İmmunkomplekslerin nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarını oluşturabileceği ileri sürülmüştür .

Periodontal patojenlere karşı gelişen antikorlar hem serum hem de dişeti oluk sıvısında gözlenmiştir. Periodontal hastalıkta antikor cevabının anlamlılığını araştıran birçok çalışma vardır. Antikor cevabının periodontal patojenlere maruz kalmayı yansıtabileceği gösterilmiştir. Periodontitisli bireylerde, periodontal olarak sağlıklı kontrollere göre periodontal patojenlere karşı daha fazla antikor titresi gözlenmiştir (Kinane ve ark., 1999). IgM, IgG, IgA' nın alt grupları ve J zinciri periodontitis gözlenen bölgelerdeki iltihabi dokularda lokal olarak gözlenmiştir (Kinane ve ark., 1999; Lappin ve ark., 2003). Agresif ve kronik periodontitis hastalarında sağlıklı bireylere oranla Aa'ya karşı IgM, IgG, IgA antikor konsantrasyonlarında bir artış gözlenmiştir (Ebersole ve ark., 1997).

Behçet hastalarının polimorfonükleer hücre fonksiyonlarında, enzimatik aktivitede, kemotaksis, fagositoz ve superoksit salınımında normale göre artış saptanmaktadır (Sahin ve ark., 1996). Bu olaylar nötrofillerin aktivasyonunda artış olduğunu göstermektedir ki bu da hastalarda saptanan doku hasarından sorumlu tutulmaktadır. IL-8, TNF α ve IL-1'in nötrofil fonksiyonu üzerinde regulatuar rol oynayarak nötrofil aktivasyonundan ve bunun sonucunda gelişecek doku hasarından sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir.

Nötrofiller periodontal yıkımda rol oynayan önemli hücrelerdir. Bu hücreler eksojen antijenlere karşı konak defansından sorumlu fagositik hücre sisteminde yer alırlar. Yabancı organizmaları sindirmek, mikrobiyal ajanlara karşı litik enzimleri salgılamak, immun ve enflamatuar cevabın başlangıcında ve düzenlenmesinde önemli olan enflamatuar medyatörlerin salınımını sağlamak ve doku yıkımı ile onarımında görev almak gibi fonksiyonları vardır (Sahıngur ve Cohen, 2004).

BH çok çeşitli vasküler lezyonun eşlik ettiği bir multisistemik hastalıktır. Endotel hücre disfonksiyonu vasküler permeabilite, lökosit migrasyonu ve trombozda önemli rol oynar. Bu nedenle de hastalığın immunpatogenezinde endotel hücre disfonksiyonun etkili olabileceği düşünülmektedir.

Behçet hastalarında AECA değişik çalışmalarda %17-50 arasında değişen oranlarda pozitif bulunmuştur (Dinç ve ark., 2003). ET- 1, endotel hücrelerinde sentezlenen bir peptiddir ve potent bir vazokonstrüktördür. Behçet hastalarında aktif olgularda ve vasküler tutulumu olan olgularda ET- 1oranları anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır (Hamzaoui ve ark., 1996)

Periodontal hastalık ile ilgili yapılan çalışmalarda periodontal hastalığı olan bireylerde endotelyal fonksiyonda bir azalmanın gözlendiği belirtilmiştir (Gökçe ve ark., 2001; Mercanoğlu ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada oral patojenlerden P.gingivalisin endotelyal hücreleri etkileyebileceği belirtilmiştir (Deshpande ve ark., 1998).

Kronik periodontitis ve endotelyal disfonksiyon arasındaki ilişkinin patofizyolojisi henüz açık değildir; ancak öne sürülen birkaç mekanizma vardır. Enfeksiyon sonucunda meydana gelen kronik enflamatuar durumların endotel üzerine etkileri en önemli mekanizma gibi gözükmektedir (MacFarlane ve ark., 1990).

Çalışmamızı başlangıçta Behçet hastalarının ve RAS hastalarının oral aftöz lezyonlar nedeniyle ağız hijyenlerine yeterli derecede özen gösteremeyecekleri ve bu nedenle periodontal problemleri olabileceği düşüncesinden yola çıkarak planladık. Bununla birlikte BH'nı araştırdığımızda yukarıda belirttiğimiz gibi BH için olası etyolojik faktörlerin periodontal hastalık etyolojisinde de rol oynayabileceğini düşündük. Ancak şunu da bilmekteyiz ki yukarıda sözünü ettiğimiz etiyolojik faktörler hem periodontal hastalık hem de BH için doğruluğu kesinlik kazanmış faktörler olmaktan çok hastalık mekanizmasında düşünülen olası etyolojik faktörlerdir.

Çalışmamızın popülasyonunu BH olan bireyler, RAS ve sistemik olarak sağlıklı bireyler oluşturmaktadır. RAS hastalarında, Behçet hastalarındaki gibi oral aftların sıklıkla gözlenmesi bu grubu da çalışmamıza dahil etmemize neden olmuştur. Bu şekilde BH ve periodontal hastalık arasındaki olası ilişkinin oral aftlar nedeniyle mi yoksa yukarıda değindiğimiz ortak olası etyolojik nedenlerle mi olduğunu belirleyebileceğimizi düşünmekteyiz.

Reküran aftöz ülserasyonlar, BH'nın olmazsa olmaz lezyonları olup; genel popülasyonun yaklaşık %20'sini etkileyen, keratinize olmayan mukozada lokalize olan ülserasyonlardır. Lezyonlar, merkezi sarı gri nekrotik psödo membranlarla kaplı etrafında belirgin eritamatöz sınırları olan yuvarlak veya oval; ağrılı lezyonlardır. Ağrı, erken epitelizasyonun meydana gelmesiyle birlikte 3-4 gün içinde sonlanır. Tekrarlayan aftöz ülserasyonların minör ülserler, majör ülserler ve herpetiform ülserler olmak üzere 3 klinik durumu vardır.

Reküran aftöz ülserasyonların BH, HIV infeksiyonu, demir, folat ve vitamin B12 eksikliği, nötropeni, enflamatuar bowel hastalığı ve Ig A eksikliği ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Woo ve ark., 1996).

RAS hastalarından bazıları genetik olarak daha zayıf immündisregulasyona sahiptir. Lokal ve sistemik stimulus varlığında epitelyal hücreler, lenfositlerin,

monositlerin ve nötrofillerin hedefi haline gelir. Epitelyal hücreler zarar görür ve akut-faz reaktanları ortama salınır ve bu durum epitelin immün-aracılı yıkımı ile sonuçlanır. Yapılan çalışmalarda RAS hastalarında C9, CRP ve β2 makroglobulin gibi akut faz reaktanlarının artmış olduğu gösterilmiştir (Woo ve ark., 1996).

Çalışmamızın genel amacı; Behçet hastaları ve RAS hastalarında periodontal hastalık ile ilişkili klinik parametrelerin akut faz proteinleriyle ilişkisinin değerlendirilmesi ve Behçet hastalarına uygulanan periodontal tedavinin oral aftların sayısı, sıklığı ve iyileşme süresi üzerine etkisinin belirlenip bir akut-faz reaktanı olan CRP ve ESR değerlerinin bu tedaviden ne şekilde etkilendiğini belirlemektir.

Geçen yarı yüzyılda diş hekimleri ve fizikçiler periodontal infeksiyonun marjinal periodonsiyumda lokalize olduğunu ve sağlıklı bireylerde nadiren sistemik komplikasyonlara neden olduğunu belirtmişlerdir. Son zamanlarda ise şiddetli periodontitisi olan bireylerin akut-faz reaktanlarından artmış serum CRP seviyesine, hiperfibrinogemiye, orta derecede lökositoza, artmış serum IL-1 ve IL-6 seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir (Ebersole ve ark., 1997; Loos ve ark., 2000).

Bununla birlikte periodontitisi olan bireylerde artmış serum CRP seviyesi periodontal patojenlerin yüksek seviyedeki enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (Noack ve ark., 2001). Yapılan çalışmalar periodontitisin gözlenen serum akut-faz yanıtının nedeni olabileceğini ve bu nedenle periodontitisin ateroskleroz gibi sistemik enflamatuar hastalıkların etyolojisinde rol oynayabileceğini belirtmiştir.

Akut-faz proteinleri enflamasyona yanıtta serum konsantrasyonları en az %25 artan proteinler olarak tanımlanır ve kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik sistem proteinlerini içeren proteinler akut-faz proteinleri olarak adlandırılırlar (Moshage ve ark., 1997).

Çoğu akut-faz proteinleri IL-1α, IL-1β, IL-6, TGF-β, interferon γ ve TNF α gibi proenflamatuar sitokinlere yanıt olarak karaciğerde sentezlenir. Proenflamatuar

sitokinler enfeksiyon ya da enflamasyon bölgesinde monosit, makrofaj ve T lenfositleri tarafından üretilir.

Akut-faz yanıtı enfeksiyon, travma, nekroz ya da malignansi sonucu ortaya çıkar. Hücresel ve humoral immunitenin tersine akut-faz yanıtının komponentleri non-spesifiktir ve ateş, nötrofili, artmış lipid metabolizması, glikogenez, kompleman aktivasyonu ve akut-faz proteinlerinde artış gözlenir (Moshage ve ark., 1997; Ebersole ve ark., 2000).

Akut-faz reaktanlarının proenflamatuar özellikler, kompleman faktörlerin aktivasyonu, invaziv patojenlerin nötralizasyonu, tamirin stimulasyonu ve dokuların rejenerasyonu gibi bir çok fonksiyonları vardır (Steel ve ark., 1994).

Akut-faz proteinlerinin sadece akut ve ciddi hastalıklarda gözlenmediği bunun yanı sıra uzun süren kronik durumlarda da bu proteinlerin aktif rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin CRP Helicobacter pylori ile ilişkili kronik mide ülseri olan bireylerde, Chlamydia pneumoniae'nın etken olduğu kronik akciğer infeksiyonlarında ve kronik cytomegalovirüs infeksiyonu olan bireylerde 0.3-3.0 mg/l seviyelerinde gözlenir (Ridker ve ark., 2004).

Periodontittis kronik enflamatuar ve infeksiyöz bir hastalıktır. CRP seviyesi bu nedenle periodontal hastalığı olan bireyler için önem taşımaktadır. Periodontitis ile ilişkili CRP seviyesini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Hollanda'da yapılan bir çalışmada en yüksek CRP değerleri periodontitisin generalize formunda gözlenmiş olup bu değer ortalama 1.45 mg/lt olarak bulunmuştur. CRP seviyesinin hastalığın lokalize formunda ortalama 1.30 mg/lt, sağlıklı kontrol grubunda ise 0.9 mg/lt olduğu belirtilmiştir (Loos ve ark., 2000).

Buffalo, New York ’ta yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ciddi periodontal ataçman kaybı olan bireyler minimal ya da ataçman kaybı olmayan bireylerle karşılaştırılmıştır. Ciddi ataçman kaybı olan bireylerin daha yüksek CRP değerlerine sahip olduğu rapor edilmiştir (Noack ve ark., 2001; Glurich ve ark., 2002). Bu çalışmalar ayrıca periodontal patojenlerle enfekte olan bireylerin, subgingival plaklarında zararlı bakterilerin olmadığı bireylerden daha yüksek CRP seviyelerine sahip olduğunu da göstermiştir.

Amerika’da yapılan bir cross- sectional epidemiyolojik araştırmada Slade ve arkadaşları, sağlıklı bireylerde artmış CRP değerinin kalp hastalığı için bir risk faktörü oluşturduğundan hareket ederek, periodontal hastalığın CRP değeri üzerine etkisi ve total dişsiz sağlıklı bireylerdeki CRP seviyesinin düşme eğiliminde olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışma için gerekli bilgiler Amerikan 3. ulusal sağlık ve beslenme araştırmasından elde edilmiştir. 18 yaş üzeri 12,949 normal, 1817 total dişsiz birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda ceplerin %10’undan fazlasında CD>4 mm olan bireylerde CRP plazma seviyesi 4.5 mg/lt bulunurken; CD <4 mm olan bireylerde aynı değer ortalama 3.3 mg/lt olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar high-sensitivity CRP kitleri kullanmamış olup CRP değerleri >3.0 mg/lt olan bireyler sero pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Periodontal tedavinin CRP seviyesi üzerine etkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir (Ebersole ve ark., 1997; Matilla ve ark., 2002; Ide ve ark., 2003; D’Aiuto ve ark., 2004). Matilla ve arkadaşları kronik periodontitisi olan 30 birey üzerinde yaptıkları çalışmada CRP konsantrasyonlarında tedaviden sonra bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Başlangıçta ortalama CRP değerleri 1.05 mg/lt iken tedaviden sonra bu değer 0.7 mg/lt olarak belirlenmiştir. CRP seviyesindeki bu azalmanın en çok tedaviden önce CRP değeri >2 mg/lt olan bireylerde gözlendiği belirtilmiştir.

Periodontitisli bireyler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada 94 şiddetli periodontitise sahip bireye cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmıştır (D’Aiuto ve ark., 2004). Başlangıçta ortalama 1.9 mg/lt olan CRP seviyesi tedaviden

6 ay sonra 1.4 mg/lt seviyelerine düşmüştür. Şiddetli periodontitise sahip bu bireylerde iyileşme süreci yavaş olduğundan tedaviden 2 ay sonra CRP seviyesine bakıldığında anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir.

Yamazaki ve ark. (2005) kronik periodontitisin ve periodontal tedavinin CRP, IL-6 ve TNF-α serum konsantrasyonlarına olan etkisini araştırmak için, 24 orta ve hafif şiddette periodontitise sahip birey ile 21 periodontal olarak sağlıklı bireyi çalışmalarına dahil etmişlerdir. Başlangıçta periodontitise sahip bireyler daha yüksek CRP seviyesi göstermiştirler. Periodontal tedavi ile CRP seviyesi düşme eğilimi göstermiş olmasına rağmen, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. İL- 6 ve TNF-α seviyesi tedaviye rağmen herhangi bir değişiklik göstermemiştir. Ayrıca bu inflamatuar sitokinlerin serum seviyeleri hasta ve sağlıklı kontrol bireylerinde başlangıç ve tedavi sonrası yeniden değerlendirmede farklılık göstermemiştir.

Montebugnoli ve arkadaşları (2005) yılında yaptıkları çalışmalarında periodontal tedavinin sistemik enflamatuar ve hemostatik faktörler üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışmaya yaşları 40-65 arasında değişen ve koroner kalp hastalığı olan toplam 18 birey katılmıştır. Kan örnekleri alınarak enflamasyonun sistemik markırları (CRP, lökosit ve fibrinojen) ve hemostatik faktörlere (von Willebrand faktör, fibrin D-dimer ve okside low density lipoprotein (ox-LDL)) bakılmıştır. Tüm parametreler her denekte; kontrol grubu için başlangıçta ve 4 ay sonra, test grubu için ise başlangıçta ve tedaviden 3 ay sonra sağlanmıştır. Kontrol grubunda başlangıçta ve 4 ay sonra istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken periodontal tedavi uygulanan grupta tüm oral indekslerde 3 ay sonra istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Tüm sistemik enflamatuar değerler azalmış ancak sadece CRP seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hemostatik faktörlerden de ox-LDL seviyesinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Boduroğlu 2005 yılında yaptığı çalışmada kronik periodontitis teşhisi konmuş hastalara uygulanacak olan cerrahi olmayan periodontal tedavinin erken yara iyileşmesi döneminde sistemik CRP seviyeleri üzerine olan etkilerini incelemeyi ve

antibiyotik profilaksisi uygulamasını takiben yapılacak cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında aynı zaman noktalarında değerlendirilecek CRP seviyelerini karşılaştırmayı amaçlamıştır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi yapılan grupta CRP seviyelerinde 1. günde gözlenen artışın yedinci güne doğru azalma gösterdiği belirtilmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak antibiyotik profilaksisi uygulana grupta da aynı sonuçlar gözlenmiştir. İki grup arasında CRP ortalamalarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Fentoğlu (2006) hiperkolesterolemili bireylerde periodontal tedavinin hastalığın metabolik kontrolü üzerine etkisini değerlendirdiği çalışmasında tedavi grubundaki bireylerin CRP seviyelerinde başlangıca oranla 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemiştir.

Yapılan araştırmalar doğrultusunda periodontal hastalık ve BH için önemli bir klinik parametre olan CRP seviyesini değerlendirmeyi amaçladık. Bununla birlikte enflamasyonun spesifik olmayan markırlarından biri olan eritrosit sedimentasyon oranını da çalışmamızda değerlendirdik.

Günümüzde IL-6, IL-8, IL-10, lipoprotein a, CRP ve ESR gibi sitokinlerin seviyesinin artması hastalığın aktivite markırları olarak kabul edilmektedir (Müftüoğlu ve ark.,1986; Katsantonis ve ark., 2000).

Müftüoğlu ve arkadaşları (1986) eritema nodozum, akut tromboflebit ve artriti olan BH aktif bireylerde CRP pozitifliği ile ESR arasında ilişki saptamışlardır.

Adam ve Çalıkoğlu 2004 yılında yaptıkları çalışmada aktif BH olan bireylerde serum CRP ve IL- 6 değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla yükselmiş olduğunu rapor etmişlerdir.

Bununla birlikte CRP ve ESR gibi enflamasyonun spesifik olmayan markırları, aktif; oral, genital, göz ya da santral sinir sistemi bulguları olan bireylerde normal seviyelerde gözlenebilir (Müftüoğlu ve ark., 1986).

ESR enflamatuar proseste yaygın olarak kullanılan bir parametredir. Enfeksiyöz ya da enflamatuar hastalıklara karşı sistemik yanıtın ölçülmesinde yarar sağlar. Bununla birlikte enflamasyonun bu parametresi periodontal hastalıkta sistemik yanıtı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir parametre değildir (Hutter ve ark., 2001).

Hutter ve ark'nın, 2001 yılında periodontitis hastalarının anemi belirtilerini gösterip göstermediğini araştırmak için yaptıkları çalışmaya 39 şiddetli periodontitis, 71 orta şiddetli periodontitis ve 42 kontrol hastası dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda periodontitisli bireylerdeki ESR değerleri kontrol grubuna oranla daha yüksek gözlenmiştir (Hutter ve ark., 2001).

Ribeiro ve arkadaşlarının (2005) Romatoid Artrit'li bireylerde periodontal tedavinin hastalığın biyokimyasal ve klinik markırları üzerine klinik etkisini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında 42 bireyi incelemişlerdir. Bunlardan 16'sına oral hijyen eğitimi verilmiş olup 26'sına tüm ağza cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmıştır. Klinik periodontal ölçümler başlangıçta ve tedaviden 3 ay sonra sağlanmıştır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanan grupta 3 ay sonra ESR seviyesi diğer gruba oranla anlamlı olarak daha fazla azalmıştır. Bunu da periodontal tedaviden sonra enfeksiyonun azalmasıyla ilişkilendirmişlerdir (Ribeiro ve ark., 2005).

Mercado ve arkadaşları (2001) romatoloji kliniğine başvuran 65 Romatoid Artrit 'li hastada ve sistemik olarak sağlıklı kontrol grubunda periodontal klinik parametreleri ve laboratuar markırlarını değerlendirmiştir. Periodontal olarak sağlıklı

ya da hafif şiddetli periodontal hastalığa sahip olan Romatoid Artrit hastalarının ortalama ESR değerleri şiddetli ya da orta şiddetli periodontal hastalığa sahip olan Romatoid Artrit hastalarının ESR değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur.

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızın birinci bölümünde BH olan bireylerdeki periodontal hastalık ile ilişkili klinik parametrelerin akut faz proteinleriyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Literatürde BH olan bireylerin periodontal sağlık durumlarını inceleyen çok az sayıda yayın vardır. Bununla birlikte, literatürde BH'na sahip bireylerdeki periodontal hastalık ile ilgili klinik parametrelerin akut faz proteinleriyle ilişkisini inceleyen bir çalışma yoktur.

Çelenligil-Nazliel ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmalarında Behçet hastalarının periodontal durumlarını değerlendirmeyi amaçlayarak; bu hastalarda majör periodontopatojenlere karşı oluşan serum antikor cevabını incelemişlerdir. 33 Behçet hastası ve 15 sağlıklı bireyi dahil ettikleri çalışmalarında plak indeks, sulkus kanama indeksi, periodontal indeks, CD ve diş sayısı değerlerini kaydetmişlerdir. Belirlenen 13 oral mikroorganizmaya karşı serum IgG antikor seviyesi incelenmiştir. BH'ı olan bireylerin klinik ölçümlerinin sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmada *Actinomyces viscosus, Streptococcus mutans, Streptococcus sanguis, Streptococcus oralis, Eikenella corrodens, Campylobacter rectus ve Prevotella intermedia*'ya karşı oluşan antikor seviyesinin Behçet hastalarında kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulguların aksine Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla AA Y4'e karşı daha yüksek antikor cevabı meydana geldiğini kaydetmişlerdir.

Japonya'da Behçet hastalarının oral sağlık durumlarını ve oral fonksiyonlarını belirlemek için yapılan çalışmaya yaşları 20- 59 arasında değişen, 33 Behçet hastası

ve 101 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Bu bireylere subjektif semptomları, dental problemleri ve oral sağlık alışkanlıklarını araştıran bir anket uygulanmıştır. Bu anket sonuçlarına göre Behçet hastalarının oral ülserlerden dolayı oral mukozada ve gingival dokuda ağrı hissettiği ve ciddi fiziksel limitasyonlara sahip olduğu ve dolayısıyla düzenli hijyen alışkanlıklarına sahip olamadıkları öğrenilmiştir. Behçet hastalarında oral ülserlerin dişetinde ve oral mukozada ağrı gibi rahatsızlıklara neden olabileceği ve harfleri telafuz etmede zorluk yaşayabilecekleri belirtilmiştir.

Mumcu ve arkadaşları (2004) Behçet hastalarında oral sağlığı değerlendirmeyi ve oral sağlığın hastalığın klinik ciddiyeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladıkları çalışmalarına 125 BH, 35 RAS ve 65 sağlıklı bireyi dahil etmişlerdir. Çalışmalarında periodontal parametreleri, eksik ve çürük diş sayısını kaydetmişlerdir. Behçet ve RAS hastalarında sağlıklı gruba oranla daha yüksek plak indeks, gingival indeks, sulkus kanama indeksi, sondalama derinliği ve eksik diş sayısı olduğu gözlenmiştir. Plak indeks, oral ülser varlığı ve cinsiyetin erkek olmasıyla ilişkili bulunurken bu indeksin artmış değerlerinin Behçet hastalarının artmış ciddiyeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamız BH olan bireyler, RAS hastaları ve sistemik olarak sağlıklı bireyler olmak üzere toplam üç gruptan meydana gelmektedir. Test grubunu yaşları 21- 64 arasında değişen toplam 200 BH teşhisi konmuş birey ve yaşları 18-65 arasında değişen toplam 48 RAS hastası oluştururken, kontrol grubunu yaşları 20-61 arasında değişen toplam 200 sistemik olarak sağlıklı birey oluşturmuştur.

Çalışmamız esnasında periodontal dokuların mevcut durumunu değerlendirmek ve hastalığın seviyesi hakkında bilgi edinmek için; PI, sondalama CD, KAS ve BOP ölçümleri elde edilmiştir.

Mevcut olan plak varlığı ve miktarı Silness ve Löe'nin (1964) PI yardımıyla belirlenmiştir. Williams işaretli University of Michigan 'O'periodontal sondası ile

araştırmaya dahil edilen her dişin mezial, distal, bukkal ve lingual olmak üzere toplam 4 yüzeyinden PI skorları kaydedilmiştir. PI, hastaların mevcut hijyen alışkanlıklarını ölçmek için, ağızdaki tüm dişlerin incelenip skorlanmasıyla elde edilmiştir. Bu indeks tekrarlayan oral aftları nedeniyle hijyenlerine özen gösteremeyebilen BH olan bireyler ve RAS hastaları için önem kazanmaktadır.

Sondalama derinliği ölçümü, periodontal cebin derinliği için, klinik olarak kullanılabilecek yaklaşık bir değer vermektedir. Sondalama derinliği ölçümü ile hastalık ilerleyişi ya da periodontal tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Bu ölçüm tüm dişlerin toplam 4 yüzeyinden Williams periodontal sondası kullanılarak kaydedilmiştir

Williams periodontal sondasıyla periodontal cebin tabanı ile mine-sement sınırına kadar olan mesafe ölçülerek saptananan KAS ölçümü ise bağ dokusu ataçman kaybının yaklaşık olarak ölçümünü sağlamaktadır. Periodontitisin tedavisi ve ilerleyişi ile ilgili çalışmalarda değerlendirme aracı olarak KAS kullanılmaktadır. (Armitage, 1996)

SKİ periodontitisin ilerleyişinin bir işareti olarak kabul edilmektedir. Ayrıca dişeti inflamasyonunun göstergesi olarak da klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Genel görüşe göre SKİ; gingival inflamasyon için güvenilir bir işarettir. Dokuda sondalama sonrası kanama olup olmaması inflamasyonun yaygınlığı ile ilgilidir. Ancak SKİ'nin pozitif olması hastanın muayene işleminden çok kısa bir süre önce oral hijyen işlemlerini yerine getirmesi, aynı alana sondun birkaç kez temas ettirilmesi ve sondalama kuvvetlerinden etkilenmektedir.

Haffajee ve ark. (1991) SKİ'nin diş yüzeyi bazında hastalık ilerleyişi için tam bir bulgu olmadığını belirtmiştir. Ancak çok sayıda SKİ (+) alanı ve derin periodontal cepleri olan hastalarda, hastalık ilerleyişi açısından genel bilgi verebilmektedir.

Araştırmamızda, doku hasarı, enfeksiyon ve enflamasyonun akut- faz göstergesi olan CRP seviyesini değerlendirdik. Çalışmamıza katılan Behçet hastalarının ortalama CRP seviyesi değerleri 8,90 ±16,27 olarak gözlenmişken bu değer RAS hastalarında 7,62 ±11,01, sağlıklı kontrol grupta ise 0,41 ±0,64 olarak tespit edilmiştir. Behçet ve RAS hastalarında gözlenen yüksek CRP seviyesi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. Bununla birlikte Behçet grubunda RAS grubuna oranla daha yüksek CRP seviyesi gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Her gruptaki kadın ve erkek bireylerdeki CRP seviyesi değerlendirildiğinde üç grupta da cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenememiştir.

Tüm gruplar periodontal sağlık durumlarına göre periodontal olarak hastalıklı ve sağlıklı olarak sınıflandırıldığında hasta ve sağlıklı bireylerin CRP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgular periodontitis hastalarında periodontal olarak sağlıklı gruba oranla daha yüksek CRP konsantrasyonları tespit eden diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. (Fredriksson ve ark., 1999; Loos ve ark., 2000; Joshipura ve ark., 2004).

Behçet hastalarında hastalık aktivitesiyle CRP seviyesi arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanamamıştır. Bu bulgular aktif BH olan bireylerde serum CRP değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla yükselmiş olduğunu rapor eden Adam ve Çalıkoğlu'nun (2004) yaptıkları çalışmayla uyumluluk göstermemektedir.

Enfeksiyöz ya da enflamatuar hastalıklara karşı sistemik yanıtın ölçülmesinde yarar sağlayan ESR, Behçet ve RAS hastalarında değerlendirilmiştir. Bu iki grup karşılaştırıldığında Behçet hastalarında (17,18 ±13,02), RAS grubuna (11,86 ±11,41) oranla daha yüksek ESR değerleri izlenmiştir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p<0.05$).

Hem Behçet hem de RAS grubunda periodontal olarak hastalıklı ve sağlıklı bireyler arasında ESR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgular, periodontitisli bireylerdeki ESR değerlerinin periodontal olarak sağlıklı gruba oranla daha yüksek olduğunu gösteren diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir (Hutter ve ark., 2001; Mercado ve ark., 2001).

Behçet hastalarında hastalık aktivitesiyle ESR seviyesi arasında ise anlamlı bir ilişkiye rastlanamamıştır. Bu bulgular Müftüoğlu ve arkadaşlarının (1986) rapor ettikleriyle uyumluluk göstermemektedir. Yaptıkları çalışmalarında eritema nodozum, akut tromboflebit ve artriti olan BH aktif bireylerde CRP pozitifliği ile ESR arasında bir ilişki saptamışlardır.

Çalışmamızın çıkış noktalarından biri olan ağız bakımı yetersizliğine bağlı plak birikimini değerlendirmek amacıyla uyguladığımız PI değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Behçet hastalarının RAS'lı bireylerden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek PI değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte Behçet hastalarının sağlıklı bireylerden daha yüksek PI değerlerine sahip olduğu; ancak bu farkın anlamlı olmadığı izlenmiştir. Bu sonucu literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda farklı sonuçlar olduğunu görmekteyiz.

Çelenligil ve arkadaşlarının (1999) Behçet hastalarını sadece kontrol grubuyla karşılaştırdığı çalışmada Behçet grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek PI değerlerine rastlanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada kullanılan PI farklıdır. Bu nedenle bizim çalışmamızın sonucu ile karşılaştırılması güçtür.

Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmada ise Behçet ve RAS grubunda sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek plak indeks oranlarına rastlanmıştır. Bu bulgular çalışmamızın sonuçlarıyla uyum göstermemektedir. Araştırmamızda Behçet hastalarının sağlıklı bireylerden daha yüksek PI değerlerine sahip olduğu; ancak bu farkın anlamlı olmadığı gözlenmekle

birlikte Behçet grubundaki bireylerin RAS grubundan anlamlı daha yüksek PI değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçları, Behçet, RAS ve sağlıklı kontrol grubunda PI değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamayan Sönmezateş 'in(2002) yaptığı tez çalışmasıyla da uyumluluk göstermemektedir.

PI değerleri cinsiyet farklılığına göre her grupta ayrı ayrı incelendiğinde BH grubundaki erkek bireylerin (1,64 ±0,55) kadın bireylere (1,41 ±0,54) oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek PI değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları çalışmayla uyumluluk göstermektedir. Bununla birlikte kontrol grubundaki erkek bireyler (1,58±0,63) kadın bireylere (1,35 ±0,69) oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek PI değerlerine sahipken RAS grubunda (sırasıyla 1,42 ±0,66 ve 1,18 ±0,4) bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgular RAS'lı erkek bireylerde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek PI değerleri kaydeden Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları çalışmanın sonuçlarıyla çelişmektedir.

Periodontal sağlığı değerlendirmek için kullandığımız bir diğer parametre sondalama derinliğinin ölçümüdür. Araştırmamızda Behçet ve RAS hastalarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek CD ölçümleri gözlenmiştir. Bu bulgular Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları çalışmayla uyumluluk göstermektedir. Bulgularımız Behçet grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında Behçet grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulan Çelenligil ve arkadaşlarının (1999) yaptıkları çalışmanın sonuçlarıyla da uyumluluk göstermektedir. Bununla birlikte bu çalışmada Behçet grubunun CD ortalaması 2,45 ±0,5 bulunmuştur ki bu değer bizim çalışmamızda elde edilen 2,50 ±0,41 değerle benzerdir. Çalışmamızın sonuçları Behçet, RAS ve kontrol grupları arasında CD ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözleyemeyen Sönmezateş'in (2002) yaptığı tez çalışmasıyla ise çelişmektedir.

Behçet ve RAS hastalarında cinsiyet farklılığına göre CD ölçümleri incelendiğinde erkek-kadın arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, kontrol grubundaki erkeklerden elde edilen CD ölçümleri (2,39 ±0,30) kadın bireylerden (2,24 ±0,34) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular Behçet ve RAS hastalarında erkek bireylerde kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek CD ölçümlerini gösteren Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları çalışmayla uyumluluk göstermemektedir.

Behçet, RAS ve kontrol gruplarında KAS bulguları değerlendirildiğinde bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çelenligil ve arkadaşları (1999) ile Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları çalışmalarda KAS değerlendirilmediğinden bulgularımızı karşılaştırmamız mümkün olamamıştır. Bununla birlikte Sönmezateş'in (2002) yaptığı tez çalışmasında kontrol grubunda KAS değerleri 3,05 ±0,89 iken BH grubunda 2,73 ±0,42; RAS grubunda ise 2,78 ±0,60 olarak bulunmuştur.

KAS değerleri cinsiyet farklılığına göre incelendiğinde BH, RAS ve kontrol grubundaki erkek bireylerin (sırasıyla; 1,92 ±0,89; 1,84 ±0,77 ve 2,01 ±0,57) kadın bireylere (sırasıyla; 1,71 ±0,57; 1,46 ±0,26 ve 1,59 ±0,42) oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek KAS değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu bulguları karşılaştırabileceğimiz bir çalışma bulunmamaktadır.

Gruplar arasındaki SKİ değerleri incelendiğinde Behçet ve RAS hastalarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek SKİ ölçümleri gözlenmiştir. Bununla birlikte Behçet ve RAS hastaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bulgularımız, SKİ değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösteren Sönmezateş'in (2002) yaptığı çalışmayla uyumluluk göstermemektedir.

Çelenligil ve arkadaşları (1999) ile Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları çalışmalarda SKİ indeksi yerine dişeti oluğu kanama indeksi kullanıldığından sonuçları karşılaştırmak güçtür. Bununla birlikte her iki çalışmada da Behçet hastalarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek dişeti oluğu kanama indeksi değerlerine rastlanmıştır.

SKİ değerleri cinsiyet farklılığına göre her grupta ayrı ayrı incelendiğinde hiç bir grupta kadın- erkek arasında anlamlı bir fark gözlenememiştir. Bulgularımız BH ve RAS grubunda erkeklerde bayanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek dişeti oluğu kanama indeksi değerleri gösteren Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları çalışmayla çelişmektedir.

Ayda çıkan aft sayısı ve son üç ayda çıkan aft sayısı değerlendirildiğinde Behçet grubu (sırasıyla 2,40 ±2,75 ve 7,24 ±8,06) ve RAS'grubu (sırasıyla 3,10 ±3,19 ve 9,72 ±9,84) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgular Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir.

Aftların iyileşme süreleri değerlendirildiğinde RAS'lı bireylerdeki aftların iyileşme sürelerinin (8,79 ±5,0) Behçet'li bireylerden (6,97 ±4,01) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular her iki grup arasında anlamlı bir fark gözleyemeyen Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarıyla çelişmektedir.

Ayda çıkan aft sayısı, son üç ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süreleri cinsiyet farklılığına göre değerlendirildiğinde BH ve RAS grubunda kadın- erkek arasında anlamlı bir fark gözlenememiştir. Bu bulgular Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarıyla uyum göstermektedir.

BH aktif ve inaktif bireyler arasında tüm periodontal klinik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgular aktif oral ülseri olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek periodontal parametreler gözleyen Mumcu ve arkadaşlarının (2004) yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarıyla uyumluluk göstermemektedir.

Çalışmamızın ikinci bölümünün amacı Behçet hastalarına uygulanan periodontal tedavinin oral aftların sayısı, sıklığı ve iyileşme süresi üzerine etkisini değerlendirmek ve bir akut-faz reaktanı olan CRP ve ESR değerlerinin bu tedaviden ne şekilde etkilendiğini belirlemektir.

Periodontal tedavinin Behçet hastalarında oral aftların sayısı ve iyileşme süresi üzerine etkisini değerlendirmek için tedavi ve kontrol grubundaki bireylerin yaş, cinsiyet, periodontal durum ve BH'nın klinik bulgulari açısından eşit dağılımlı olmalarına dikkat edilmiştir.

Periodontal parametrelerden, PI, CD, KAS ve SKİ değerlendirilmiş olup; test grubunu yaşları 31-61 arasında değişen periodontal tedaviyi kabul etmiş toplam 29 Behçet hastası oluştururken, kontrol grubunu yaşları 28-57 arasında değişen periodontal tedaviyi kabul etmemiş toplam 31 birey oluşturmaktadır.

Çalışmanın ikinci bölümüne katılan tüm bireyler çalışmanın birinci bölümünün test grubunu oluşturan bireyler arasından seçilmiştir. Dental tedavi görmeyi kabul eden Behçet hastaları tedavi grubunu oluştururken, tedavi görmeyi kabul etmeyip düzenli olarak her 3 ayda bir BH nedeniyle Multidisipliner Behçet Ünitesinde kontrole gelen bireyler ise kontrol grubumuzu oluşturmaktadır.

Çalışmanın bu bölümüne katılan tüm bireyler 3 ay sonra ikinci defa muayene olmayı ve tekrar kan vermeyi kabul etmişlerdir. Periodontal tedavi görmeyi kabul eden bireylere başlangıç kayıtları alındıktan sonra cerrahi olmayan periodontal tedavi

uygulanmıştır. Bu bireylere her yarım çeneye 1 seans olmak üzere diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzlemesi işlemi uygulanmıştır.

Periodontal hastalıklarda, primer etyolojik ajan olarak gösterilen mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılması periodontal tedavinin esasını oluşturmaktadır. Konvansiyonel periodontal tedavi, başlangıç veya hijyenik tedaviyi takiben diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini içeren cerrahi olmayan periodontal tedavi ve cerrahi periodontal tedaviyi içermektedir (Ramfjord ve Ash 1979; Ramfjord ve ark., 1987).

Diş yüzeyi temizliği supragingival ve ulaşılabilir subgingival bölgedeki plak ve kalkulusun uzaklaştırılması işlemidir. Kök yüzeyi düzlemesi ise kök yüzeyindeki yumuşak sementin ve cep içindeki depozitlerin uzaklaştırılması, kök yüzeyinin düzgün ve sert hale gelmesi için uygulanan işlemdir (Low, 1995). Oral hijyen kontrolü ile birlikte uygulanan diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesinin sondlama CD ve klinik ataçman kazancında artış ile birlikte etkin periodontal tedavi sağladığı bir çok çalışmada bildirilmiştir (Morrison ve ark.,1980; Pihlström ve ark., 1983).

Tüm bireylerden periodontal tedavinin tamamlanmasını takiben 3. ayda kontrol randevularına gelmeleri istenmiş ve bu kontrolde yeniden periodontal parametreler değerlendirilerek hastaların aftların sayısı, aft çıkma sıklığı, aftların iyileşme süreleri not edilmiştir. Bununla birlikte kan parametrelerindeki değişiklik de kaydedilmiştir.

Periodontal tedavi ile BH olan bireylerin periodontal durumunda, klinik bulgularında ve biyokimyasal parametrelerinde oluşan değişimi gözlemek için bir gruba tedavi uygulanırken diğer gruba uygulanmamıştır. Periodontal tedavi uyguladığımız grupta CRP seviyesi ortalama 8,51'den 3. ayda 7,14'e düşmekteyken. periodontal tedavi uygulanmayan grupta bu değer 5,66'dan 9,42 seviyelerine

yükselmektedir; ancak bu farklar hem grup içinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir .

Araştırmamızda incelediğimiz bir diğer parametre ise ESR' dir. Tedavi grubu ESR değerleri başlangıçta 18,1iken tedaviden 3 ay sonra bu değer 13, 7 olarak gözlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kontrol grubunda ise 12, 8 olan ortalama ESR seviyesi tedaviden sonra 15, 7'e yükselmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. İki grup arasındaki ESR değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenememiştir.

Çalışmanın başlangıcında periodontal hastalığın durumunu ve çalışmanın sonunda periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla PI, sondalamada CD, KAS ve SKİ ölçümleri kullanılmıştır.

Tedavi grubu başlangıç ortalama PI değerleri 1, 58 iken tedaviden 3 ay sonra 0,23 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu değerler başlangıçta 1, 44'ten 1,16 seviyelerine azalmıştır. Tedavi grubundaki azalma başlangıca ve kontrol grubuna göre anlamlıdır. Tedavi grubundaki bireylere her seansta kontrol grubundaki bireylere ise sadece ilk muayene sırasında oral hijyen motivasyonu verilmiştir. Ancak kontrol grubunda da 3. aydaki PI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Bunun Hawthorne etkisinden olduğunu düşünmekteyiz.

Her iki grupta da CD ölçümlerini değerlendirecek olursak, tedavi grubunda başlangıçta 2, 54 ±0,35 olan ortalama CD; kontrol grubunda. 2, 38 ±0,22 olarak gözlenmiştir. Araştırmamızda tedavi grubunda cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulamasından 3 ay sonra CD ortalamasında 0, 52 mm'lik azalma olurken kontrol grubunda 0,02 mm'lik bir artış olduğu gözlenmiştir. Tedavi grubunda oluşan bu değişim başlangıca ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir.

Araştırmamızda tedavi grubu başlangıç KAS ortalaması 1,97 ±0,64 mm, kontrol grubu KAS ortalaması 1,76 ±0,96 mm'dir ve iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur. Tedavi grubunda cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulamasından 3 ay sonra 0, 53 mm'lik ataçman kazancı olurken kontrol grubunda 0,05'mm'lik ataçman kaybı olduğu gözlenmiştir. Tedavi grubundaki 3. aydaki değişim başlangıca ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi grubundaki bireylerin SKİ yüzdesi ortalama % 27,96 ±20,06 iken, periodontal tedaviden 3 ay sonra ortalama % 4,86 ± 4,74'e düşmüştür. Kontrol grubunda ise başlangıç SKİ ortalaması % 17,16 ±11,9 iken 3. ay ölçümlerinde % 15,74 ±11,53 seviyelerinde gözlenmiştir. Bu farklar tedavi grubu için istatistiksel olarak anlamlılık gösterirken kontrol grubu için anlamlı değildir. Tedavi ve kontrol grubu arasında SKİ yüzdelerindeki değişim açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Her iki grupta da son 3 ayda çıkan ortalama aft sayılarını değerlendirecek olursak, tedavi grubunda başlangıçta 7,93 ±5,80 olan ortalama aft sayısı; kontrol grubunda. 7,41 ±7,49 aft olarak gözlenmiştir. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktur. Araştırmamızda tedavi grubunda cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulamasından 3 ay sonra son 3 ayda çıkan ortalama aft sayısı 4,10 ±3,43 iken kontrol grubunda bu değer 7 ±7,89 aft olarak belirlenmiştir. Tedavi grubunda oluşan bu değişim başlangıca ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir.

Çalışmamızda tedavi grubundaki bireylerin aftlarının ortalama iyileşme süreleri başlangıçta 7,06 ±2,96 gün iken bu değer kontrol grubu için 6,25 ±4,21 gün olarak gözlenmiştir. Başlangıçtaki değerlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Tedavi grubunda cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulamasından 3 ay sonra aftların iyileşme süresi 1,8 ±2,34 günlük bir azalmayla 5,57 ±2,64 güne düşerken kontrol grubunda 0,07 ±0,37 gün artarak 6,75 ±4,17güne

çıkmıştır. Bu farklar tedavi grubu için istatistiksel olarak anlamlılık gösterirken kontrol grubu için anlamlı değildir. Tedavi ve kontrol grubu arasında ise aftların iyileşme sürelerindeki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

Sistemik hastalıkların, periodontal sağlık üzerine olan etkisi son zamanlarda literatürde fazlasıyla yer almaktadır; ancak, literatürde BH'na sahip bireylerdeki periodontal hastalık ile ilişkili klinik parametrelerin akut faz proteinleriyle ilişkisini inceleyen ve periodontal tedavinin bu hastalığın kontrolündeki önemini değerlendiren bir çalışma yoktur.

Yapmış olduğumuz bu araştırma ile; periodontal hastalık aktivitesi ve buna ilişkin klinik parametreler ile BH arasındaki ilişki değerlendirilerek, BH'nın, özellikle periodontal hastalık açısından risk oluşturup oluşturmadığı ve bu ilişkiden bir akut faz proteini olan CRP seviyesinin ve ESR değerinin ne derecede etkilendiği belirlenmeye çalışılmıştır.

Yapılan çalışmalarda, Behçet hastası olan bireylerden klinik parametreler elde edilerek hastaların periodontal durumları incelenmiştir. Biz de, yaptığımız bu çalışmada, BH teşhisi konulmuş bireylerin gerek bu hastalıkla ilgili klinik özelliklerini gerekse periodontal sağlık durumunu inceledik. Literatürde yapılan çalışmalardan farklı olarak, hastaların bir akut faz reaktanı olan ve enflamasyonla birlikte artış gösteren CRP seviyeleri ve ESR değerlerinin her iki sağlık durumundan ne şekilde etkilendiğini araştırdık.

Literatürde Behçet hastalarına uygulanan periodontal tedavinin oral aftların sayısı, sıklığı ve iyileşme süresi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Yapmış olduğumuz bu çalışmayla BH olan bireylere periodontal tedavi uygulanması sonucunda bu bireylerin aft sayılarında ve aftların iyileşme sürelerinde bir azalma olduğunu saptadık.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulguların ışığında sık oral aft gözlenen Behçet hastalarının etkin ve düzenli bir şekilde oral hijyen alışkanlıklarını idame ettirerek; düzenli dental muayenelere gitmeleri ve dental prosedürlerin Behçet hastalarının tedavi spektrumunda yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmanın birinci bölümünde Behçet hastalığı olan bireylerdeki periodontal hastalık ile ilişkili klinik parametrelerin akut faz proteinleriyle ilişkisinin değerlendirilmiştir.

- Behçet hastalarında ortalama CRP seviyesi (8,90 ±16,27), ortalama SKİ yüzdesi (25,39 ±20,10) ve ortalama CD ölçümlerinin (2,50 ±0,41), kontrol grubu (sırasıyla 0,41 ±0,64; 15,52 ±13,94 ve 2,31 ±0,33) ve RAS'lı bireylerden (sırasıyla 7,62 ±11,01; 23,33 ±23,76 ve 2,43 ±0,33) daha yüksek olduğu saptanmıştır.

- Behçet ve RAS hastaları karşılaştırıldığında, Behçet hastalarının ESR ve PI değerlerinin RAS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlenirken aftların iyileşme süresinin daha az olduğu izlenmiştir. CD, KAS, SKİ, ayda ve son 3 ayda çıkan aft sayısı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

- RAS ve Behçet hastalarında ayda çıkan ortalama aft sayısı, son 3 ayda çıkan aft sayısı, aftların iyileşme süresi, ESR ve CRP seviyesinde periodontal olarak hasta ve sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

- Tüm gruplardaki kadın ve erkekler değerlendirildiğinde kontrol grubundaki erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek PI, CD, KAS değerleri gözlenmiş; ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. RAS hastalarında KAS değerinin erkeklerde kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlenirken Behçet hastalarında PI ve KAS değerlerinde erkeklerde kadınlara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiş; ancak diğer parametrelerde anlamlılık gözlenmemiştir.

- Çalışmamızın sonuçlarına göre Behçet hastalarında kontrol grubuna oranla daha kötü periodontal durum saptanmıştır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde Behçet hastalarına uygulanan periodontal tedavinin oral aftların sayısı, sıklığı ve iyileşme süresi üzerine etkisi değerlendirilerek bir akut-faz reaktanı olan CRP ve ESR değerlerinin bu tedaviden ne şekilde etkilendiği belirlenmiştir.

- Tedavi yapılan grupta son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresi başlangıçta sırasıyla 7,93 ±5,80 ve 7,06 ±2,96 iken tedaviden 3 ay sonra bu değerler 4,1 ±3,43 ve 5,57 ±2,64 olarak gözlenmiştir. Bu değerlerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir.

- Tedavi yapılan grupta muayeneden 3 ay sonra başlangıca oranla PI, CD, KAS ve SKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken CRP ve ESR'deki azalma anlamlı bulunamamıştır.

- Kontrol grubunda muayeneden 3 ay sonra başlangıca oranla son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme süresinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

- Kontrol grubunda PI, CD ve KAS'inde anlamlı bir azalma gözlenirken SKİ'nde anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir.

- Tüm periodontal parametreler, son 3 ayda çıkan aft sayısı ve aftların iyileşme sürelerindeki değişim miktarı tedavi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. CRP ve ESR değerlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme gözlenmemiştir.

- Çalışmamızın bulguları Behçet hastalarında, periodontal tedavinin oral ülserlerin çıkma sıklığı ve iyileşme süreleri üzerinde anlamlı etkileri olduğunu göstermiştir. Bu nedenle dental prosedürlerin BH' nın tedavi spektrumunun bir parçası olarak düşünülmesi gerektiğini önermekteyiz.

- Behçet hastalarında periodontal tedavinin oral ülserlerin çıkma sıklığı ve iyileşme süreleri üzerine etkisini değerlendirecek daha geniş popülasyonda çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Behçet Hastalığı Olan Bireylerde Periodontal Sağlık Düzeyi ve İlgili Klinik Parametrelerin Akut Faz Proteinleriyle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Behçet Hastalığı (BH), tekrarlayan oral ve genital ülserler ve göz enflamasyonu ile karakterize ve buna ek olarak eklem, damar, gastrointestinal, pulmoner ve nörolojik tutulumların da izlendiği multisistemik enflamatuar bir hastalıktır. BH'nın etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik predispozisyonun (HLA-B51), infeksiyonların ve immünolojik bozuklukların etyopatogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. BH sıklıkla İpek Yolu üzerindeki ülkelerde gözlenir. En yüksek insidansa sahip Türkiye'de hastalığın görülme prevelansı her 100 000 kişide 110-420 olarak belirlenmiştir.

BH'larında gözlenen tekrarlayan ağrılı oral ülserasyonlar düzenli oral hijyen alışkanlıklarının yapılmasını engelleyen en büyük nedendir. PI, SKİ ve periodontal indekslerin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Behçet hastalarında daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte periodontal tedavinin oral ülserasyonların iyileşme süresi ve meydana gelme sıklığı üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın birinci bölümünün amacı; BH olan bireyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırarak bu bireylerin sistemik ve oral sağlık durumlarını araştırmaktır. Çalışmanın ikinci bölümünün amacı ise periodontal tedavinin uygulandığı ve uygulanmadığı durumlarda periodontal durumdaki değişikliklerin Behçet hastalarında oral klinik semptomlar üzerine etkisini değerlendirmektir.

İlk bölümde toplam 200 BH (ortalama yaş 40,98 ±8,33), 48 reküran aftöz stomatit hastası (RAS) (ortalama yaş 40,45 ±10,37) ve 200 sağlıklı kontrol grubu (SK) (ortalama yaş 43,37 ±8,63) çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm bireyler son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş ve son 3 aydır da herhangi bir antibiyotik ya da sistemik immünsüpresif tedavi kullanmamışlardır. Deneklerden anket yardımıyla bireylerin medikal, dental ve sosyal hikayelerini içeren başlangıç verileri kaydedilmiştir. Periodontal durumu değerlendirmek için plak indeks (PI), cep derinliği (CD), klinik ataçman seviyesi (KAS) ve sondalamada kanama indeksi (SKİ); sistemik durumu değerlendirmek için ise C- reaktif protein (CRP) ölçümleri elde edilmiştir. BH olan bireylere son 3 aydır ayda çıkan aft sayıları ve aftların iyileşme süreleri sorularak bu veriler not edilmiştir. BH'na sahip olma süresi ve bireylerin fırçalama alışkanlıklarıyla ilgili veriler de değerlendirilmiştir.

İkinci bölümde Behçet hastaları tedavi ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tedavi ve kontrol grupları sırasıyla 29 (ortalama yaş: 43.27 ±6.04) ve 31 (ortalama yaş: 40.9 ±7.34) bireyden oluşmaktadır.

Tedavi grubuna oral hijyen eğitimine ek olarak kuadran kuadran diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi işlemleri yapılarak tamamlanan tüm ağız cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmıştır. Bununla birlikte kontrol grubuna sadece oral hijyen eğitimi verilmiştir. Periodontal durumu değerlendirmek için PI, CD, KAS ve SKİ; sistemik durumu değerlendirmek için ise CRP ve ESR ölçümleri kaydedilmiştir. Başlangıç ve 3 ay sonraki oral ülserlerin iyileşme süresi ve meydana gelme sıklığı verileri de not edilmiştir.

Çalışmanın ilk bölümünde, BH ve RAS hastalığı olan bireylerdeki CRP, SKİ ve CD değerlerinin SK grubuna oranla anlamlı daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte

BH ve RAS hastalığı olan bireyler arasında CD, SKİ ve KAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. PI ve ESR seviyeleri RAS'lı bireylerle (sırasıyla 1,30 ±0,57 ve 11,86 ±11,41) karşılaştırıldığında BH olan grupta (sırasıyla 1,52 ±0,55 ve 17,18 ±13,02) anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Ayda ve son 3 ayda çıkan aft sayısı BH (sırasıyla 2,40 ±2,75 ve 7,24 ±8,06) ve RAS'lı (sırasıyla 3,10 ±3,19 ve 9,72 ±9,84) bireyler arasında anlamlılık göstermemiştir. RAS hastası olan bireyler BH olanlarla karşılaştırıldığında bu bireylerdeki oral ülserlerin iyileşme sürelerinin anlamlı daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Sağlıklı bireylerde, SKİ hariç tüm periodontal indeks değerleri erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur. RAS grubunda erkek (sırasıyla 1,42 ±0,66; 2,49 ±0,4 and 27,45 ±28,1) ve kadınlardaki (sırasıyla 1,18 ±0,4; 2,36 ±0,22 and 18,85 ±17,3) PI, CD ve SKİ değerleri benzer olmasına rağmen KAS erkeklerde (1,84 ±0,77) kadınlara (1,46 ±0,26) oranla daha yüksek gözlenmiştir. Analiz BH olan grupta da cinsiyete göre yapılmştır. PI ve KAS değerlerinin BH olan bireylerde erkeklerde daha yüksek olduğu izlenmiştir. CD ve SKİ ölçümlerinin, BH olan grupta kadınlarda daha düşük olduğu gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmanın ikinci bölümünde 3.ayın sonunda tedavi grubunda kontrol grubuna oranla tüm periodontal parametrelerde anlamlı iyileşmeler izlenmiştir. Bununla birlikte gruplar arasında CRP ve ESR değerlerinde anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Oral ülser sayısı ve iyileşme sürelerinde sadece tedavi grubunda anlamlı azalmalar gözlenmiştir ($p<0.001$).

Çalışmanın birinci bölümünde BH olan grupta SK'lere oranla anlamlı daha yüksek CRP, SKİ ve CD değerlerine rastlanmıştır. Bu bulgular Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek PI, SKİ ve CD ölçümleri rapor eden Çelenligil-Nazlıel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek periodontal indeks değerlerine rastlanmıştır. Bu bulgular Mumcu ve arkadaşlarının (2004) çalışmasıyla uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre Behçet hastalarında kontrol grubuna oranla daha kötü periodontal durum saptanmıştır.

Çalışmamızın ikinci bölümünün bulguları 3.ayın sonunda tedavi grubunda kontrol grubuna oranla oral ülser sayısında ve ülserlerin iyileşme sürelerinde anlamlı azalmalar olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda Behçet hastalarında, periodontal tedavinin oral ülserlerin çıkma sıklığı ve iyileşme süreleri üzerinde anlamlı etkileri olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle dental prosedürlerin BH'nın tedavi spektrumunun bir parçası olarak düşünülmesi gerektiğini önermekteyiz. Bununla birlikte Behçet hastalarında periodontal tedavinin oral ülserlerin çıkma sıklığı ve iyileşme süreleri üzerine etkisini değerlendirecek daha geniş popülasyonda çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: Behcet hastalığı, periodontal hastalık, oral ülserasyon, oral sağlık, CRP, periodontal tedavi

SUMMARY

The evaluation of periodontal health and related clinical parameters associated with acute-phase proteins in patients with Behcet's disease

Behçet's disease (BD) is a multisystem inflammatory disorder characterized by recurrent oral and genital ulcers and ocular inflammation, and additional to this, articular, vascular, gastrointestinal, pulmonary and neurologic involvement. Although the aetiology and pathogenesis is not clearly defined, genetic predisposition (HLA-B51), infections and immunological dysfunctions have been implicated. BD is most prevalent along the Silk Road. In Turkey, the country with the highest incidence of the disease, the prevalence is estimated to be between 110 and 420 per 100 000. Recurrent painful oral ulceration in the mouth of a BD is a major restriction upon regular oral hygiene habits. It was reported that plaque, bleeding and periodontal indices were found higher in active Behcet's disease patients compared to the control group. However, there was no study that was dealing with the effect of periodontal treatment on the frequency of occurrence and period of healing of oral ulcerations.

The aim of the first part of this study was to investigate the oral health and systemic conditions of BD patients in comparison with healthy individuals. The aim of the second part of the study was to evaluate the effect of alterations in the periodontal status of BD patients on the clinical oral symptoms with and without periodontal treatment.

For the first study; a total of 200 BD patients (mean age 40,98 ±8,33 yr), 48 patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS) (mean age 40,45 ±10,37 yr) and 200 healthy controls (HC) (mean age 43,37 ±8,63 yr) were included in the study. All patients had no history of periodontal treatment in the last 6 months and not taken any antibiotics and systemic immunosuppressive therapy in the last 3 months. Baseline data were collected for all subjects, comprising medical, dental and social histories by questionnaire. Plaque index (PI), pocket depth (PD), clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing (BOP) measurements for the clinical periodontal status, and C-reactive protein (CRP) measurements for the systemic condition were done. For the BD group, the number and healing period of oral ulcers per month for the last 3 month period were questioned and recorded. The data related to duration of Behcet's disease and brushing habits, was recorded. The difference between BD and healthy individuals were tested with t-test analysis.

For the second study; BD patients were divided into two groups as treatment and control group. The treatment and control groups were consisted of 29 (mean age: 43.27 ±6.04 years old,) and 31 (mean age: 40.9 ±7.34 years old,) patients, respectively.The treatment group received full-mouth non-surgical periodontal treatment completed quadrant-by-quadrant scaling and root planning if necessary in addition to oral hygiene instructions. The control group, however, received only oral hygiene instructions. PI, PD, CAL and BOP measurements for the clinical periodontal status, and CRP and ESR measurements for the systemic condition were recorded. The frequency of occurrence and the healing time of oral ulcers before and 3 months after were also recorded

For the first study, The mean scores of, CRP levels, BOP and PD were found to be significantly higher in patients with BD and RAS compared with HC. However, no statistically significant difference was observed between BD and RAS in PD, BOP and CAL. PI and ESR levels was also significantly higher in BD (respectively 1,52 ±0,55 and 17,18

±13,02) compared with RAS (1,30 ±0,57 and 11,86 ±11,41). The number of oral ulcers per month and in the last three month, were also not significantly different between BD (2,40 ±2,75 and 7,24 ±8,06 respectively) and RAS patients (3,10 ±3,19 and 9,72 ±9,84 respectively). The healing time of ulcers was found to be significantly higher in patients with RAS compared with BD. In healthy controls, all periodontal indices except BOP were also higher in male patients compared with females ($P<0.05$). In patients with RAS, PI, PD and BOP were similar in females (1,18 ±0,4; 2,36 ±0,22 and 18,85 ±17,3 respectively) and males (1,42 ±0,66; 2,49 ±0,4 and 27,45 ±28,1 respectively**,** but CAL were higher in males (1,84 ±0,77) than females (1,46 ±0,26**).** The analyses were also performed according to gender in BD. Accordingly, scores of PI and CAL were higher in male patients with BD. Although PD and BOP was lower in female with BD, the difference did not reveal statistical significance.

For the second study; There were significant improvements for all the periodontal parameters in treatment group compared to control group at 3rd month. However, no significant differences for CRP and ESR were found between the groups. Significant ($p<0.001$) reductions in the number of oral ulcers and their healing time were observed only for the treatment group.

In the first part of the study the mean scores of, CRP levels, BOP and PD were found to be significantly higher in patients with BD compared to HC group. These results are in accordance with the study of Çelenligil-Nazlıel who reported higher scores of PI, BOP and PD in patients with BD compared with healthy controls. Elevated scores of periodontal indices were also observed in males compared with females in our study. These results are in accordance with the study of Mumcu et al. (2004). According to the results of our study, the periodontal status was observed to be impaired in patients with BD compared to healthy individuals

The results of the second study revealed that there were significant reductions in the number of oral ulcers and their healing time in treatment group compared to control group at 3rd month. Within the limits of our study, significant contribution of the periodontal treatment on the frequency of occurrence and healing time of oral ulcer was observed in BD patients. We therefore suggest that dental procedures should also be considered as a part of therapeutic spectrum of BD. Howeever further studies are needed with larger populations to evaluate the effect of periodontal therapy on the the frequency of occurrence and healing time of oral ulcers in BD patients.

Key Words: Behcet's disease, periodontal disease, oral ulceration, oral health, CRP, periodontal therapy

KAYNAKLAR

ABDALLAH, M. A., RAGAB, N., KHALİL, R., KAMEL, N. (1995). Circulating immune complexes in various forms of Behçet's disease. *Int J Dermatol*, **34**: 841-5

ADAM, B., CALİKOGLU, E. (2004). Serum interlukin-6, procalcitonin and C- reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease. *JEADV*, **18**: 318-320

ALPSOY, E., ER, H., DURUSOY, C., YİLMAZ, E. (1999).The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behcet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study.*Arch Dermatol*, **135:** 529-32

ALPSOY, E., KODELJA, V., GOERDT, S., ORFANOS, C. E., ZOUBOULİS, C. H. C. (2003). Serum of patients with Behcet's disease induces classical (pro-inflammatory) activation of human macrophages in vitro. *Dermatology*, **206**: 225-32

AMAR, S., GOKCE, N., MORGAN, S., LOUKİDELİ, M., VAN DYKE, T. E.,. VİTA, J. A. (2003). Periodontal Disease Is Associated With Brachial Artery Endothelial Dysfunction and Systemic Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology,* **23**:1245

AMERİCAN ACADEMY OF PERİODONTOLOGY (1996). Position paper. Epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol*, **67**: 935-945

ANDO, T., KATO, T., ISHİHARA, K., OGİUCHİ, H. & OKUDA, K. (1995). Heat shock proteins in the human periodontal disease process. *Microbiology and Immunology,* **39**: 321–327.

AOYAGİ, T, SUGAWARA-AOYAGİ, M., YAMAZAKİ, K., HARA, K. (1995). Interleukin 4 (IL-4) and IL-6-producing memory T-cells in peripheral blood and gingival tissues in periodontitis patients with high serum antibody titers to *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol*, **10**: 304–

ATMACA, L. S., BATIOĞLU, F. (1994). The efficiency of cyclosporin A in the treatment of Behçet's disease. *Ophthalmologic Surg*, **25**: 321- 327

AYDİNTUG, A. O., TOKGOZ, G., D'CRUZ, D. P., GURLER, A., CERVERA, R., DUZGUN, N., ATMACA, L. S., KHAMASHTA, M. A., HUGHES, G. R. (1993). Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease. *Clin Immunol Immunopathol*, **67**: 157-62

BACON, T. H., OZBAKİR, F., ELMS, C. A., DENMAN, A. M. (1984). Interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol,* **57**: 541-7

BARON, A.C., DECARLO, A. A., FEATHERSTONE, J. D. B. (1999). Functional aspects of the human salivary cystatins in the oral environment. *Oral Dis*, **5**: 234–240

BARTOLD, P. M. (1995). Turnover in periodontal connective tissues; dynamic homeostasis of cells, collagen and ground substances. *Oral Diseases*, **1**: 238-253

BATIOĞLU, F., ATMACA, L. S., KARABULUT, H. G., BEYZA SAYIN, D. (2003).FactorLeiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behcet disease. *Acta Ophthalmol Scand*, **81**: 283

BECK, J., GARCIA, R., HEISS, G., VOKANOS, P. S., OFFENBACHER, S. (1996). Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*, **67**: 1123-1137

BECK, J. D., OFFENBACHER, S. (2001). The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: A state-of-the-science review. *Ann Periodontol*, **6**: 9-15

BEHCET, H. (1937). Uber rezidivierende, aphthose durch ein virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalen. *Dermatol Wochenschr,* **105**: 1152-7

BHAGAT, K., VALLANCE, P. (1997). Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation,* **96**: 3042-3047

BLACK, S., KUSHNER, I., SAMOLS, D. (2004). C-reactive protein .*The J.Biological chemistry*, **47:** 48487-48490

BODUROĞLU B. (2005). Periodontal hastalıkta akut-faz proteinleri ve periodontal tedavinin akut-faz proteinleri üzerine etkisi. A.Ü.D.H.F. Periodontoloji A.D. Doktora Tezi

BONFİL, J. J., DİLLİER, F. L., MERCİER, P., REVİRON, D., FOTİ, B., SAMBUC, R., BRODEUR, J. M., SEDARAT, C. (1999). A "case control" study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol*, **26**: 77−84

BROWN, L. .J., BRUNELLE, J. A., KİNGMAN, A. Periodontal status in the United States, 1988-1991. Prevalence, extent, and demographic variation. *J Dent Res*, **75**: 672-683

BUYON, J. P., KORCHAK, H. M., RUTHERFORD, L. E., GANGULY, M., WEİSSMAN, G. (1984). Female hormones reduce neutrophil responsiveness in vitro. *Arthritis Rheum*, **27**: 623-30

CERVERA, R., NAVARRO, M., LOPEZ SOTO, A., CİD, M. C., FONT, J., ESPARZA, J.,. (1994). Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. *Ann Rheum Dis*, **53**: 265-7

CHEN, H. A., JOHNSON, B. D., SIMS, T. J. (1991). Humoral immune responses to porphyromanos gingivalis before and following therapy in rapidly progressive periodontitis patients. *J Periodontol*, **62**: 781-791

CONTRERAS, A., UMEDA, M., CHEN, C., BAKKER, I., MORRİSON, J. L., SLOTS, J. (1999a). Relationship between herpesviruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *J Periodontol,* **70 (5)**: *478-84*

CONTRERAS, A., ZADEH, H. H., NOWZARİ, H., SLOTS, J. (1999b). Herpesvirus infection of inflammatory cells in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol,* **14 (4)** : 206-212

CONTRERAS, A., NOWZARİ, H., SLOTS, J. (2000a). Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. *Oral Microbiol Immunol,*. **15 (1***): 15-8*

CONTRERAS, A., SLOTS, J. (2000b). Herpes viruses in human periodontal disease. *J Periodontal Res*, **35**: 3

CRIBIER, B., MARQUART- ELBAZ, C., LIPSKER, D., ALT, M., GROSSHANS, E. (1998). Chronic buccal ulceration induced by nicorandil. *Br J Dermatol*, **138**: 372-3

ÇALGÜNERİ, M., ERTENLİ, İ., KİRAZ, S., ERMAN, M., ÇELİK, İ. (1996). Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology*, **192**: 125-8

ÇELENLİGİL, H., EBERSOLE, J.L. (1998). Analysis of serum antibody responses to periodontopathogens in early-onset periodontitis patients from different geographical locations. *J Clin PeriodontoL,* **25**: 994−1002

ÇELENLİGİL, H., Kansu, E., EBERSOLE, J.L. (1999). Periodontal findings and systemic antibody responses to oral microorganisms in Behcet's disease. *J PeriodontoL,* **70**: 1449-1456

D'AUITO, F., READY, D., TONETTI, M.S. (2004). Periodontal disease and C-reactive protein associated cardiovascular risk. *J.Periodont.Res.,* 39: 236-241

DANESH, J., COLLİNS, R., PETO, R. (1997). Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet,* **350**: 430-436

DANİEL, M. A., VAN DYKE, T. E. (1996). Alterations in phagocyte function and periodontal infection. *J Periodontol*, **67**: 1070−1075

DE STEFANO, F., ANDA, R. F.,KAHN, H. S., WILLIAMSON, D. F., RUSSELL, C. M. (1993) Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J,* **306:** 688-691

DESHPANDE, R. G. , KHAN, M. B., GENCO, C. A. (1998). Invasion of aortic and heart endothelial cells by Porphyromonas gingivalis. *Infect Immun,* **66**: 5337-5343

DINC, A., TAKAFUTA, T., JIANG, D., MELIKOGLU, M., SARUHAN-DIRESKENELI, G., SHAPIRO, S. S. (2003). Anti-endothelial cell antibodies in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*, **21**(4 Suppl 30): S27-30

DIRESKENELI, H., KESER, G., D'CRUZ, D., KHAMASHTA, M. A., AKOGLU, T., YAZICI, H. (1995). Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. *Clin Rheumatol*, **14**: 55-61

DİRESKENELİ, H. (2001). Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*, **60**: 996-1002

EBERSOLE, J. L., CAPPELLİ, D., STEFFEN, M. J. (1995). Longitudinal dynamics of infection and serum antibody in *A. actinomycetemcomitans* periodontitis. *Oral Dis*, **1**: 129−138

EBERSOLE, J. L., MACHEN, R. L., STEFFEN, M. J., WİLLMANN, D. E. (1997). Systemic acute phase reactants, C- reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immun,* **107**: 347-352

EBERSOLE, J. L., CAPPELLİ, D., MOTT, G. E., KESAVALU, L., HOLT, S. C., SINGER, R. E. (1999). Systemic manifestations of periodontitis in the non-human primate. *J Periodontol Res,* **34**: 358-362

EBERSOLE, JL., CAPPELLİ, D. (2000). Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000*, **23** (1): 19-49

EBERSOLE, J. L., CAPPELLI, D., MATHYS, E. C., STEFFEN, M. J., SINGER, R.E., MONTGOMERY, M., MOTT, G. E., NOVAK, M. J. (2002). Periodontitis in humans and non-human primates: Oral -systemic linkage inducing acute-phase proteins. *Ann Periodontol*, **7**: 102-11

EFTHİMİOU, J., ADDİSON, I. E., JOHNSON, B. V. (1989). In vivo leucocyte migration in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*, **48**: 206-10

EGLİN, R. P., LEHNER, T., SUBAK-SHARPE, J. H. (1982). Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet*, **2:** 1356-61

EKSİOĞLU-DEMİRALP, E., DİRESKENELİ, K., KARSLI, F., ERGUN, T., FRESKO, I., AKOĞLU, T. (1996). Increased T lymphocytes CD4+CD16+, CD4+CD56+, CD8+CD11b+subsets in Behçet's disease. In: Behçet's disease; Proceedings of the 7th International Conference on Behçet's disease held in Tunis. Ed Hazma M.: 44-47

ERGUN, T., İNCE, U., EKŞİOĞLU-DEMİRALP, E., DİRESKENELİ, H., GÜRBÜZ, O., GÜRSES, L., AKER, F., AKOĞLU, T. (2001). HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol*, **45**:904-9

EVANS, D. J., NORTON, P., IVANYI, J. (1998). Distribution in tissue sections of the human groEL stress-protein homologue. *APMIS,* **98**: 437-41

EVERSOLE, L. R. (1994). Immunopathology of oral mucosal ulcerative , desquamative and bullous diseases: selective review of the literature. *Oral Surg Oral Pathol*, **77**: 555-71

FENTOĞLU, Ö. (2006). Hiperkolesteromili hastalarda periodontal tedavinin hastalığın metabolik kontrolüne etkisinin değerlendirilmesi. A.Ü.D.H.F. Periodontoloji A.D. Doktora Tezi

FOGLAR, C., LINDSEY, R. W. (1998). C-reactive protein orthopedics. *Orthopedics*, 21**(6):** 687-691

FRASSANİTO, M. A., DAMMACCO, R., CAFFARİO, P., DAMMACCO, F. (1999). Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum*, **42**: 1967-74

FREDRRIKSON, M. I., FIGUEREDO, C. M. S., GUSTAFSSON, A., BERGSTRÖM, K. G., ASMAN, B. E. (1999). Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Clin Periodontol,* **70**: 1355-1360

FREYSDOTTİR, J., LAU, S. H., FORTUNE, F. (1999). Gamma delta+ T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol,* **118**: 451-7

FUJİHASHİ, K., KONO, Y., YAMAMOTO, M., MCGHEE, J. R., BEAGLEY, K., AİCHER, W. K., KİYONO, H. (1991). Interleukin production by gingival mononuclear cells isolated from adult periodontitis patients. *Dent Res*, **70**: 550 (Abstract 226).

FURUICHI, Y., SHIMOTSU, A., ITO, H., NAMARIYAMA, Y., YOTSUMOTO, Y., HINO, Y., MISHIGE, Y., INOUE, M., IZUMI, Y. (2003). Associations of periodontal status with general health conditions and serum antibody titers for porphyromonas gingivalis and actinobacillus actinomycetyemcomitans. *J. Periodontol*, **74**: 1491-1497

GABAY, C., KUSHNER, I. (1999). Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, **340**: 448-454

GEMMELL, E., SEYMOUR, G. J. (1995). γδ T Lymphocytes in human periodontal disease tissue. *J Periodontology*, **66**: 780-785

GEMMELL, E., MARSHALL, R. I., SEYMOUR, G. J. (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000*, **14**: 112–143

GEMMELL, E., SEYMOUR, G. J. (1998). Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J Dent Res*, **77**: 16-26

GEMMEL, E., SEYMOUR, G. J. (2004). Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease.*Periodontology 2000*, **35**: 21-41

GENCO, R. J., HO, A. W., KOPMAN, J., GROSSİ, S. G., DUNFORD, R. G., TEDESCO, L. A. (1998). Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol*, **3**: 288-302

GLURICH, I., GROSSI, S., ALBINI, B. (2002). Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease. Comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol*, **9**: 425-432

GOKCE, N., HOLBROOK, M., DUFFY, S. J., DEMİSSİE, S., CUPPLES, L. A., BİEGELSEN, E., KEANEY, J. F. J.R., LOSCALZO, J., VİTA, J. A. (2001). Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery. *Hypertension,* **38**: 1349–1354

GOTO, K., YABUKİ, K., MİZUKİ, N., OHNO, S. (2000). Molecular genetiks in Behçet's disease.in: Bang D, Lee ES, Lee S, eds. Behçet's Disease Proceedings of the 8th International Congress on Behçet's Disease held in Reggio Emilia, Italy: Design Mecca Publishing Co; 616-22

GOULHEN, F., GRENİER, D. & MAYRAND, D. (2003) Oral microbial heat-shock proteins and their potential contributions to infections. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, **14**: 399 412

GUL, A., ASLANTAS, A. B., TEKINAY, T., KONICE, M., OZCELIK, T. (1999). Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behcet's disease. *Rheumatology* (Oxford), **38**: 1298-99

GÜL, A., İNANÇ, M., ÖCAL, L., ARAL, O., KONİÇE, M. (2000). Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis*, **59**: 622-5

GUPTA, R. C., O'DUFFY, J. D., MC DUFFİE, F. C., MEURER, M., JORDON, R. E. (1978). Circulating immune complexes in active Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*, **34**: 213-8

GURLER, A., BOYVAT, A., TURSEN, U. (1997). Clinical manifestations of Behcet's disesae: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J*, **38**: 423-427

GUSTKE, C. J., STEİN, S. H., HART, T. C., HOFFMAN, W. H., HANES, P. J., RUSSELL, C. M., SCHUSTER, G. S., WATSON, S. C. (1998). HLA-DR alleles are associated with IDDM, but not with impaired neutrophil chemotaxis in IDDM. *J Dent Res*, **77**: 1497 1503

GÜRGEY, A., BALTA, G., BOYVAT, A. (2003). Factor V Leiden mutation and PAI-1 gene 4G/5G genotype in thrombotic patients with Behcet's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis,* **14**: 121-4

HAMZAOUİ, K., KAHAN, A., AYED, K., HAMZA, M. (1990). Cytotoxic T cells against herpes simplex virus in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol*, **81**: 390-5

HAMZAOUİ, K., HAMZAOUİ, A., HENTATİ, F., KAHAN, A., AYED, K., CHABBOU, A., BEN HAMİDA, M., HAZMA, M. (1994). Phenotype and functional profile of T cells expressing dama delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol*, **21**: 2301-6

HAMZAOUİ, A., HAMZAOUİ, K., CHABBOU, A., AYED, K. (1996). Endothelin-1 expression in serum and bronchoalveolar lavage from patients with active Behcet's disease. *Br J Rheumatol*, **35**: 357-8

HAREGEWOIN, A., SOMAN, G., HOM, R. C., FINBERG, R. W. (1989).Human gamma delta+ T cells respond to mycobacterial heat-shock protein. *Nature,* **340**: 309-12

HASAN, A., FORTUNE, F., WİLSON, A., WARR, K., SHİNNİCK, T., MİZUSHİMA, Y., (1996). Role of gamma delta cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet,* **347**: 789–794

HEALY, C. M., THORNHILL, M. H. (1995). An association between reccurent orogenital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med*, **25**(1): 46-8

HİNODE, D., YOSHİOKA, M., TANABE, S., MİKİ, O., MASUDA, K. & NAKAMURA, R. (1998). The GroEL-like protein from *Campylobacter rectus*: immunological characterization and interleukin-6 and -8 induction in human gingival fibroblast. *FEMS Microbiological Letters,* **167**: 1–6

HİROHATA, S., OKA, H., MİZUSHİMA, Y. (1992). Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. *Cell Immunol,* **140**: 410-9

HİROHATA, S., HASHİMOTO, T. (1998). Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease (BD). *Clin Exp Immunol,* **112**: 317-24

HUTTER, J. W., VAN DER VELDEN, U., VAROUFAKI, A., HUFFELS, R. A. M., HOEK, F. J., LOOS, B. G. (2001). Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects. J Clin Periodontol, 28: 930-936

IDE, M., MCPARTLIN, D., COWARD, P. Y., CROOK, M., LUMB, P., WILSON, R. F. (2003). Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute- phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol*, **30:** 334-340

IDE, M., JAGDEV, D., COWARD, P., CROOK, M., BARCLAY, G. R., WİLSON, R. F. (2004). The short term effect of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, CRP,TNF alfha, İL-6. *J Periodontol*, **75**: 420-428

INOUE, C., ITOH, R., KAWA, Y., MİZOGUCHİ, M. (1994). Pathogenesis of mucocutaneous lesions in Behçet's disease. *J Dermatol*, **21**: 474-80

JORİZZO, J. L., HUDSON, R. D., SCHMALSTİEG, F. C., DANİELS, J. C., APİSARNTHANARAX, P., HENRY, J. C. ET AL. (1984). Behçet's syndrome: Immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol*, **10**(2Pt1): 205-14

JOSHIPURA, K. J., WAND, H.C., MERCHANT, A.T., RIMM, E. B. (2004). Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *J Dent Res*, 83:2:151-154

KANEKO, F., TAKAHASHİ, Y., MURAMATSU, Y., MİURA, Y. (1985). Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behcet's disease. *Br J Dermatol,* **113**: 303-12

KATSANTONİS, J., ADLER, Y., ORFANOS, C. E., ZOUBOULİS, C. C. (2000). Adamantiades Behcet's disease: serum IL-8 is more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology,* **201**: 37-39

KAUR, I., VOSS, S. D., GUPTA, R. S., SCHELL, K., FISCH, P., SONDEL, P. M. (1993). Human peripheral gamma delta T cells recognize hsp60 molecules on Daudi Burkitt's lymphoma cells. *J Immunol*, **50**: 2046-55

KAWAHARA, K., FUKUNAGA, M., TAKATA, T., ET. AL. (1995). Immunohistochemical study of γδ T cells in human gingival tissues. *J Periodontology,* **66**: 775-779

KHLGATIAN, M., NASSAR, H., CHOU, H. H., GIBSON, F. C. 3., GENCO, C. A. (2002). Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells. *Infect Immun*, **70**: 257–267[

KİNANE, D. F., LAPPİN, D. F., KOULORİ, O., BUCKLEY, A. (1999). Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clin Exp Immunol*, **115**: 534-541

KİNANE, F. D., LAPPİN, D.F. (2002). Immune processes in periodontal disease. *Ann Periodonto*l, **7**: 62-71

KOJ, A. (1996). İnitiation of the acute phase response and the synthesis of cytokines. *Biochem Biophys Acta*, **1317**: 84-94

KORNMAN, K., CRANE, A., WANG, H. The interleukine-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 24: 72-77

LAPPİN, D. F. , KOULOURİ, O., RADVAR, M., HODGE, P., KİNANE, D.F. (1999). Relative proportions of mononuclear cell types in periodontal lesions analyzed by immunohistochemistry. *J Clin Periodontol*, **26**: 183-189

LAPPİN, D. F., MACLEOD, C. P., KERR. A., MİTCHELL, T., KİNANE, D. F. (2001). Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clin Exp Immunol*, **123**: 294–300

LEE, S., BANG, D., CHO, Y. H., LEE, E. S., SOHN, S. (1996).Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res*, **288**: 179-83

LEE, E. S., LEE, S., BANG, D., SOHN, S. (1997). Herpes simplex virus detection by polimerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behçet's disease. In: M Hazma, ed. Proceedings of the 7th International Congress on Behçet's Disease. Tunis, Tunisia: Pub Adhona,; 71-4

LEHNER, T., LAVERY, E., SMİTH, R., VAN DER ZEE, R., MİZUSHİMA, Y., SHİNNİCK, T. (1991).Association between the 65-kilodalton heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun*, **59**: 1434-41

LEHNER, T. (2000). Immunopathogenesis of Behçet's disease.in: Bang D, Lee ES, Lee S, eds. Behçet's Disease Proceedings of the 9th International Congress on Behçet's Disease held in Seoul, Korea Design Mecca Publishing Co; 3-18.

LEHNER, T., MITCHELL, E., BERGMEIER, L., SINGH, M., SPALLEK, R., CRANAGE, M., (2000). The role of gammadelta T cells in generating antiviral factors and beta-chemokines in protection against mucosal simian immunodeficiency virus infection. *Eur J Immunol,* **30**: 2245-56

LİNDHE, J., LİLJENBERG, B., LİSTGARTEN, M. (1980). Some microbiological and histopathological features of periodontal disease in man. *J Periodontol*, **51**: 264–269

LOOS, B. G., CRAANDIJK, J., HOEK, F. J., WERTHEIM-VAN DILLEN, P. M. E., VAN DER VELDEN, U. (2000). Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients . *J Periodontol*, **71**: 1528-1534

LOOS, G. B. (2005). Systemic markers of ınflammation in periodontitis. *J Periodontol,* **76**: 2106-2115

LOW, S. B. (1995). Clinical considerations in non- surgical mechanical therapy. *Periodontol 2000*., **9**: 23-26

MACARİO, A. J. L. (1995). Heat-shock proteins and molecular chaperones: implications for pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Lab Res,* **25**: 59–70

MACFARLANE, C. G., REYNOLDS, J. J., MEİKLE, M. C. (1990). The release of interleukin-1β, tumor-necrosis factor-α, and interferon γ by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with periodontitis. *J Periodontal Res*, **25**: 207-214

MANHART, S. S., REİNHARDT, R. A., PAYNE, J. B., SEYMOUR, G. J., GEMMELL, E., DYER, J. K., PETRO, T. M. (1994). Gingival cell IL-2 and IL-4 in early-onset periodontitis. *J Periodontol*, **65**: 807–813

MARCUS, A. J., HAJJAR, D. P. (1993). Vascular transcellular signaling. *J Lipid Res*, **34**: 2017-2031

MARSHALL, S. E. (2004). Behcet's disease. *Best Practice&Research Clinical Rheumatology*, **18:** 291-311

MATİLLA, K. J., VALLE, M. S., NİEMİNEN, M. S., BALTONEN, V. V., HİETANİEMİ, K. L. (1993). Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis,* **103**: 205-211

MATİLLA, K. J., VALTONEN, V. V., NİEMİNEN, M. S., ASİKAİNEN, S. (1998). Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis***, 26**: 719-734

MATILLA, K., VESANEN, M., VALTONEN, V. (2002). Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: A pilot study. *BMC Infect Dis*, **2**: 30-32

MERCADO, F., MARSHALL, R. I., KLESTOV, A. C., BARTOLD, P. M. (2000). Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol*, **27**: 267-272

MERCADO, F.B., MARSHALL, R.I., KLESTOV, A. C., BARTOLD, P.M. (2001). Relationship betweeen rheumatoid arthritis and periodontitis. J Periodontol, 72: 779-787

MERCADO, F. B., MARSHALL, R. I., BARTOLD, P. M. (2003). Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol,* **30***: 761–772*

MILLER, I., MANWELL, M., NEWBOLD, D.(1992). The relationship between inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol***, 63**: 843-848

MİCHALOWİCZ, B. S., AEPPLİ, D. P.,KUBA, R. K., BEREUTER, J. E., CONRY, J. P. SEGAL, N. L., BOUCHARD JR, T. J..& PİHLSTROM, B. L. (1991a). A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveoler bone height. *Journal of Dental Research,* **70**,:1431-1435

MİCHALOWİCZ, B. S., AEPPLİ, D., VİRAG, J. G., KLUMP, D. G., HİNRİCHS, J. E., SEGAL, N. L., BOUCHARD, T. J. & PİHLSTROM, B. L. (1991b) Periodontal findings in adult twins. *Journal of Periodontology,* **62**: 293–299

MİYAMOTO, N., MANDAİ, M., SUZUMA, I., SUZUMA, K., KOBAYASHİ, K., HONDA, Y. (1999). Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol*, **163**: 374-9

MİYASAKİ, K. T. (1991). The neutrophil: Mechanisms of controlling periodontal bacteria. *J Periodontol*, **62**: 761–774

MİZUKİ, N., OTA, M., KİMURA, M., OHNO, S., ANDO, H., KATSUYAMA, Y. (1997). Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*., **94:** 1298-303

MİZUKİ, N., OTA, M., KATSUYAMA, Y., YABUKİ, K., ANDO, H., GOTO, K., ET AL. (1999). Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behcet's disease.*Arthritis Rheum*, **42:** 1961-6

MİZUKİ, N., INOKO, H., OHNO, S. (2003). Recent advance in the pathogenesis of Behçet's disease. *Exp Med Biol* 2003, **528**: 19-24

MİZUSHİMA, Y., DUMONDE, D. C., VAN DER ZEE, R., LEHNER, T. (1994). Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol*, **97**: 226-31

MOCHİZUKİ, M., SUZUKİ, N., TAKENO, M., NAGAFUCHİ, H., HARADA, T., KANEOKA, H. (1994). Fine antigen specificity of human gamma delta T cell lines (V gamma 9+) established by repetitive stimulation with a serotype (KTH-1) of a gram-positive bacterium, Streptococcus sanguis. *Eur J Immunol*, **24**: 1536-43

MODLİN, R. L., NUTMAN, T. B. (1993). Type 2 cytokines and negative immune regulation in human infections. *Curr Opin Immunol*, **5**: 511–517

MONTEBUGLONİ, L., SERVİDİO, D., MİATON, R. A. (2004). Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. *J.Clin.Periodontol*, **31**: 25-29

MOORE, W. E., MOORE, L. V. (1994). The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, **5**: 66

MORRISON, E.C., RAMFJORD, S.P., HILL, R.W. (1980). Short-term effects of initial, nonsurgical periodontal treatment (hygienic phase). *J. Clin. Periodontol.,* 7: 199-211

MOSHAGE, H. (1997). Cytokines and the acute phase response. *J Pathol*, **181**: 527-266

MUFTUOĞLU, A. U., YAZICI, H., YURDAKUL, S. (1986). Behcet's disease . Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *International Journal of Dermatology*, **25**: 235-239

MUMCU, G., ERGUN, T., İNANÇ, N., FRESKO, I., ATALAY, T., HAYRAN, O., DİRESKENELİ, H. (2004). Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology,* **43**: 1028-1033

MUZYKA, B. C., GLİCK, M. (1994). Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **77**(2): 116-20

NAGAİ, A., TAKAHASHİ, K., SATO, N., ET AL. (1993). Abnormal proportion of γδ T cells in peripheral blood is frequently detected in patients with periodontal disesae. *J Periodontol*, **64**: 963-967

NATAH, S. S., HAYRINEN-IMMONEN, R., HIETANEN, J., MALMSTROM, M., KENTTINEN, Y. T. (2000). Immunolocalization of tumor necrosis factor-aaalpha expressing cells in reccurent apthous ulcer lesions. *J Oral Pathol Med*, **29** (1): 19-25

NAVARRO, M., CERVERA, R., FONT, J., REVERTER, J. C., MONTEAGUDO, J., ESCOLAR, G., ET AL. (1997). Anti-endothelial cell antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance. *Lupus*, **6:** 521-6

NİWA, Y., MİYAKE, S., SAKANE, T., SHİNGU, M., YOKOYAMA, M. (1982). Auto-oxidative damage in Behçet's disease-endothelial cell damage following the elevated oxigen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol*, **49**: 247-55

NOACK, B., GENCO, R. J., TREVISAN, M., GROSSİ, S., ZAMBON, J.J., DENARDIN, E. (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C reactive protein level. *J Periodontol***, 72**: 1221-1227

O'DUFFY, J. D., CARNEY, J. A., DEODHAR, S. (1971). Behcet's disease: report of 10 cases, 3 with manifestations. *Ann Intern Med*, **75**: 561-570

O'DELL, D. S., EBERSOLE, J. L. (1995). Avidity of antibody responses to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in periodontitis. *Clin Exp Immunol*, **101**: 295−301

OFFENBACHER, S., KATZ, V., FERTİK, G. (1996). Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*, **67** (suppl.): 1103-1113

OHNO, S., KATO, F., MATSUDA, H., FUJII, N., MINAGAWA, T. (1982). Detection of gamma interferon in the sera of patients with Behcet's disease.*Infect Immun*, **36**: 202-8

OZORAN, K., DUGUN, N., GURLER, A., TUTKAK, H., TOKGOZ, G. (1995). Plasma von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and antithrombin III levels in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol*, **24**: 376-82

OZORAN, K., DÜZGÜN, N., TUTKAK, H., GÜRLER, A., TOKGÖZ, G. (1996). Fibronectin and circulating immuncomplexes in Behçet's disease. *Rheumatol Int*, **15**: 221-4

PAGE, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res,* **26:** 230

PAGE, R. C. OFFENBACHER, S. , SCHROEDER, H.E., SEYMOUR, G.J.&KORNMAN, K. (1997a) . Advances in the pathogenesis of periodontitis : summary of developments, clinical implications and future directions .*Periodontology*,**14**: 216-247

PAGE, R. C., BECK, J. D. (1997b). Risk assesment for periodontal diseases. *Int Dent J*, **47**: 61-67

PAGE, R. (1998). The pathobiology of periodontal disease may effect systemic diseases:inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*, **3:** 108-120

PAPAPANOU, P. N. (1996). Periodontal diseases: Epidemiology. *Ann Periodontol*, **1**: 1-36

PARRA, B., SLOTS, J. (1996). Detection of human viruses in periodontal pockets using polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol*, **11**: 289-293

PASCERI, V., WILLERSON, J. T., YEH, E. T. (2000). Direct proinflammatory effect of C – reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, **102**: 2165-2168

PEPSY, M. B., HIRSCHFIELD, G. M. (2003). C reactive: A critical update. *J Clin Invest,* **111**: 1805-1812

PERSSON, G. R., PETTERSSON, T., OHLSSON, O., RENVERT, S. (2005). High sensitivity serum C- reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin Periodontol*, 32: 219-

PERVIN, K., CHILDERSTONE, A., SHINNICK, T., MIZUSHIMA, Y., VAN DER ZEE, R., HASAN, A.,VAUGHAN, R., LEHNER, T. (1993). T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behcet's disease. *J Immunol*, **151**: 2273-82

PIHLSTROM, B.L., MC HUGH, R.B., OLIPHANT, T.H., ORTIZ-CAMPOS, C. (1983). Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.,* 10: 524-541

PİLON, M., WİLLİAMS-MİLLER, C., COX, D. S. (1991). Interleukin-2 levels in gingival crevicular fluid in periodontitis. *J Dent Res*, **70**: 550 (Abstract 2270).

PORTER, S. R., SCULLY, C. (2002). Apthous ulcers: reccurent. *Clin Evidence*, **3**: 606-12

PROGULSKE-FOX, A., KAZAROV, DORN, B., DUNN, J. W., WU,. Y. (1999). Porphyromonas gingivalis virulence factors and invasion of cells of the cardiovascular system. *J Periodontal Res*, **34**: 393-399

RAMFJORD, S.P., ASH, M.M. (1979). Periodontology and periodontics. W.B. Saunders Company, Philadelphia

RAMFJORD, S.P., CAFFESSE, R.G., MORRISON, E.C., HILL, R.W., KERRY, G.J., APPLEBERRY, E.A., NISSLE, R.R., STULTS, D.L. (1987). Four modalities of periodontal treatment compared over five years. *J. Periodont. Res.,* 22: 222-223

RIBEIRO, J., LEAO, A., NOVAES, A. B. (2005). Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis.. J Clin Periodontol, 32: 412-416

RIDKER, P. M., CUSHMAN, M., STAMPER, M. J., TRACY, R. P., HENNEKENS, C. H. (1997). Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N England J Med*, **336**: 973-979

RIDKER, P. M., BROWN, N. J., VAUGHAN, D. E. , HARRISON, D. G., MEHTA, J. L. (2004). Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation,* **109**: IV6-IV19

ROGERS, R. S. 3rd. (1997). Reccurent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg*, **16**: 278-283

SAHIN, S., AKOGLU, T., DIRESKENELI, H., SEN, L. S., LAWRENCE, R. (1996). Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*, **55**: 128-33

SAHİNGUR, S. S., COHEN, R. E. (2004). Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontology 2000*, **34**: 57-83

SAITO, T., MURAKAMI, M., SHIMAZAKI, Y., OOBAYASHI, K., MATSUMOTO, S., KOGA, T. (2003). Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J Periodontol*, **74**: 1741-1746

SAKANE, T., TAKENO, M., SUZUKİ, N. (1999). Behcet's disease. *New England Journal of medicine,* **341** (17): 1284-1291

SAYGUN I, SAHİN S, OZDEMİR A, KURTİS B, YAPAR M, KUBAR A, OZCAN G. (2002). Detection of human viruses in patients with chronic periodontitis and the relationship between viruses and clinical parameters. *J Periodontol,* **73 (12**): 1437-43

SAYGUN,I., YAPAR, M., OZDEMIR, A., KUBAR, A., SLOTS, J. (2004). Human cytomegalovirus and Epstein- Barr virus type 1 in periodontal abscesses. *Oral Microbiol Immun*, **19**: 83- 87

SCANAPİECO, A. F. (1998). Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontology*, **69**: 841-850

SCHETT, G., METZLER, B., KLEİNDİENST, R., MOSCHEN, I., HATTMANNSDORFER, R., OTTENHOFF, W. H., *ET AL.* (1997). Salivary anti-HSP65 antibodies as a diagnostic marker for gingivitis and a possible link to atherosclerosis. *Int Arch Allergy Immunol,* **114:** 246–250

SCHWARTZ, T., LANGEVİTZ, P., ZEMER, D., GAZİT, E., PRAS, M., LIVNEN, A. (2000). Behcet's disease in familial mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum*, **29**: 286-95

SEYMOUR, G. J., GEMMELL, E., REİNHARDT, R. A., EASTCOTT, J., TAUBMAN, M. A. (1993). Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms. *J Periodontal Res*, **28**: 478–486

SHAPIRA, L., SOSKOLNE, W. A., SELA, M. N., OFFENBACHER, S., BARAK, V. (1994a). The secretion of PGE2, IL-1β, IL-6 and TNFα by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol*, **65**:139-146

SHAPİRA, L., EİZENBERG, S., SELA, M. N., SOSKOLNE, A. & BRAUTBAR, H. (1994b) HLA A9 and B15 are associated with the generalised form, but not the localised form, of early-onset periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, **65**: 219–223

SHELBURNE, C. E., GLEASON, R. M., GERMAİNE, G. R., WOLFF, L. F., MULLALLY, B. H., COULTER, W. A. & LOPATİN, D. E. (2002). Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction analysis of *Porphyromonas gingivalis* gene expression in vivo. *Journal of Microbiological Methods*, **49**: 147–156

SHİMİZU, T., KATSUTA, Y., OSHİMA, Y. (1965). Immunological studies on Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*, **24**: 494-500

SİLİNGARDİ, M., SALVARANİ, C., BOİARDİ, L., ACCARDO, P., IORİO, A., OLİVİERİ, I. (2004). Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behcet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum*, **51**: 177-83

SLADE, D. G., OFFENBACHER, S., BECK, J. D., HEISS, G., PANKOW, J. S. (2000). Acute phase response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res*, **79**:49-57

SÖNMEZATEŞ, F. (2002). Behçet hastalarında periodontal durum saptaması. İ.Ü.D.H.F. Periodontoloji A.D. Doktora Tezi

STEINLE, A., GROH, V., SPIES, T. (1998). Diversification, expression, and gamma delta T cell recognition of evolutionarily distant members of the MIC family of major histocompatibility complex class I-related molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A,* **95**: 12510-5

STUDD, M., MCCANCE, D. J., LEHNER, T. (1991). Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol,* **34**: 39-43

SUGİ-IKAİ, N., NAKAZAWA, M., NAKAMURA, S., OHNO, S., MİNAMİ, M. (1998). Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma producing T cells in patients with active Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **39**: 996-1004

SUN, A., CHU, C. T., WU, Y. C., YUAN, J. H. (1991). Mechanisms of depressed natural killer cell activity in reccurent apthous ulcers. *Clin Immunol Immunopathol*, **60**(1): 83-92

SUZUKİ, N., SAKANE, T., UEDA, Y., TSUNEMATSU, T. (1986). Abnormal B cell function in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum*, **29**: 212-219

SUZUKİ, Y., HOSHİ, K., MATSUDA, T., MİZUSHİMA, Y. (1992). Increased peripheral gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behçet's disease. *J Rheumatol*, **19**: 588-592

ŞAHİN, Ş., LAWRENCE, R., DİRESKENELİ, H., HAMURYUDAN, V., YAZICI, H., AKOĞLU, T. (1996). Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Dermatol*, **35**: 424-429

ŞENGÜL, A., ÖLMEZ, Ü., TURGAY, M., TOKGÖZ, G., TUTKAK, H., DÜZGÜN, N., GÜRLER, A., DUMAN, M. (1993). The determination of complement activation in patients with mucocutaneous Behçet's disease. In: Behçet's disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's disease held in Paris, France. Eds Wechsler B, Godeau P. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. p 57-60

TABETA, K., YAMAZAKİ, K., HOTOKEZAKA, H., YOSHİE, H. & HARA, K. (2000) Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. *Clinical and Experimental Immunology,* **120**: 285–293

TAKAMI, Y., NAKAGAKI, H., MORITA, I. (2003). Blood test values and Community Periodontal Index scores in medical checkup recipients. *J Periodontol*, **74**: 1778-1784

TAKASHİBA, S., OHYAMA, H., OYAİZU, K., KOGOE-KATO, N., MURAYAMA, Y. (1999). HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. *J Periodontal Res*, **34**: 374–378

TAKENO, M., KARİYONE, A., YAMASHİTA, N., TAKİGUCHİ, M., MİZUSHİMA, Y., KANEOKA, H. (1995). Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum*, **38**: 426-33

TAKEUCHİ, A., KOBAYASHİ, K., MORİ, M., MİZUSHİMA, Y. (1981). The mechanism of hyperchemotaxis in Behçet's disease. *J Rheumatol*, 8: 40-4

TANABE, S., HİNODE, D., YOKOYAMA, M., FUKUİ, M., NAKAMURA, R., YOSHİOKA, M., GRENİER, D. & MAYRAND, D. (2003). *Helicobacter pylori* and *Campylobacter rectus* share a common antigen. *Oral Microbiology and Immunology*, **18**: 79–87

TAŞCI, B., DİRESKENELİ, H., SERDAROGLU, P., AKMAN-DEMİR, G., ERAKSOY, M., SARUHAN-DİRESKENELİ, G. (1998). Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein (hsp)65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behcet patients. *Clin Exp Immunol*, **113**: 100-4

THE BEHÇET'S DİSEASE RESEARCH COMMİTTEE OF JAPAN. (1989). Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptomsby the antigens in Behçet's disease- a multicenter study. *J Rheumatol*, **16**: 506-11

TİNG, M., CONTRERAS, A., SLOTS, J. (2000). Herpesvirus in localized juvenile periodontitis. *J Periodontal Res,* **35(1)***: 17-25*

TUTKAK, H., YURTASLANI, Z., TOKGÖZ, G., AYDINTUĞ, A. O., DÜZGÜN, N., GÜRLER, A. (1993). Superoxide dismutase activity of plasma, erythrocytes and lymphocytes (T,B) in patinets with Behçet's disease. In: Behçet's disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's disease held in Paris, France. Eds Wechsler B, Godeau P. Elsevier Science Publishers, Amsterdam. p 53-55

TUZUN, Y., YURDAKUL, S., CEM, M. M., ÖZYAZGAN, Y., HAMURYUDAN, V., TUZUN, B. (1996). Epidemiology of Behcet's Syndrome in Turkey. *Int J Dermatol,* **35**: 618-620

TÜRSEN, Ü., KAYA, T. I., ESKANDARI, G., GÜNDÜZ, O., YAZAR, M., İKIZOĞLU, G., ATIK, U. (2001). Association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res*, **293**: 537-9

U T., TREVISAN, M., GENCO, R. J., FALKNER, K. L., DORN, J. P., SEMPOS, C. T. (2000). Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk

factors: Serum total and high density lipoprotein cholesterol, C- reactive protein and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol*, 151: 273-282

URAL, A. U. (1997). Increased plasma endothelin-1 levels in active Behcet's disease. *Clin Rheumatol*, **16**: 640

USLU, T., EREM, C., TOSUN, M., DEGER, O.(1997). Plasma endothelin-1 levels in Behcet's disease. *Clin Rheumatol*, 16: 59-61

VERİTY, D. H., MARR, J. E., OHNO, S., WALLACE, G. R., STANFORD, M. R. (1999). Behçet's disease, the silk road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue antigens*, **54**: 213-20

VERMA, S., ANDERSON, T. J. (2002). Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*, **105**: 546-549

WAKAI, K., KAWAMURA, T., UMEMURA, O., HARA, Y., MACHIDA, J., ANNO, T., ICHIHARA, Y., MIZUNO, Y., TAMAKOSHI, A., LIN, Y., NAKAYAMA, T., OHNO, Y., (1999). Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **26**: 664-672

WOO, S. B., SONIS, S. T. (1996). Reccurent aphtous ulcers: A review of diagnosis and treatment. *JADA*, **127:** 1202-1213

YAMAZAKİ, K., OHSAWA, Y., TABETA, K., ITO, H., UEKİ, K., ODA, T. (2002). Accumulation of human heat shock protein 60-reactive T cells in the gingival tissues of periodontitis patients. *Infect Immun*, **70**: 2492–2501

YAMAZAKİ, K.., HONDA, T., ODA, T., UEKİ-MARUYAMA, K., NAKAJİMA, T., YOSHİE, H. (2005). Effect of periodontal treatment on the CRP and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodont Res*, **40**: 53-58

YAPAR, M., SAYGUN, I., OZDEMIR, A., KUBAR, A., SAHIN, S. (2003). Prevalence of human herpesviruses in patients with agressive periodontitis. *J Periodontol*, **74**: 1634-1640

YAZICI, H., PAZARLI, H., BARNES, C. G., TÜZÜN, Y., ÖZYAZGAN, Y., ET AL. (1990). A contolled trial of Azathioprine in Behçet's syndrome. *The New England Journal of Medicine,* **322***:* 281- 285

ZOUBOULİS, C. C., KATSANTONİS, J., KETTELER, R., TREUDLER, R., KAKLAMANİ, E., HORNEMANN, S., KAKLAMANİS, P., ORFANOS, C. E. (2000). Adamantiades-Behcet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol Res*, **292**: 279-84

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı	:	Çiğdem
Soyadı	:	AKYOL
Doğum Tarihi	:	04.08.1979
Doğum Yeri	:	Ankara
Cinsiyeti	:	Kadın
Medeni Hali	:	Evli
Uyruğu	:	T.C.

İletişim Bilgileri

Ev Telefonu	:	0312 2354374
Ev Adresi	:	Ankara 85 sitesi 175. Sok. No:9 Beysukent/ANKARA
GSM Telefonu	:	0505 2119029
Bulunduğu Ülke	:	Türkiye
E-posta Adresi	:	ctakyol@yahoo.com

II. Eğitim Durumu

Özel İhtisas	:	Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. Doktora Başlangıç: Eylül 2002 Bitiş: Eylül 2006
Yüksek lisans	:	Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Başlangıç: 1997 Bitiş: 2002
Lise	:	Özel Büyük Kolej Başlangıç: 1994 Bitiş: 1997
Orta Öğretim	:	Özel Büyük Kolej Başlangıç: 1990 Bitiş: 1994
İlk Öğretim	:	Kavaklıdere İlkokulu
	:	Başlangıç: 1985
	:	Bitiş: 1990
Yabancı Dil	:	İngilizce
Bilgisayar Bilgisi	:	Windows 2000/XP, Word, Excel, Power Point

III. Ünvanları

2002: Dişhekimi
2006: Periodontoloji Doktorası

IV. Mesleki Deneyimi

2002-2006: Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Doktora Öğrencisi

V. Bilimsel İlgi Alanları

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler:

1. **Akyol C**., Boyvat A., Gürgan A.C., Bostancı H.
Periodontal status of Behçet's Disease patients in comparison with healthy individuals (abstract)
Journal of Clinical Periodontology July 2006 - Vol. 33 Issue s7 Page 97

2. Akyol C., Boyvat A., Gürgan A.C., Bostancı H.
Effect of periodontal treatment on clinical symptoms of Behcet's disease(abstract)
Journal of Clinical Periodontology July 2006 - Vol. 33 Issue s7 Page 114

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler:

1. Akyol Ç., Bostancı H., Günhan M.
Lignöz Periodontitis; Vaka Raporu
2. **Akyol Ç**., Bostancı H., Boyvat A., Gürgan A.C.
Behçet Hastalarında Oral Aftların Görülme Sıklığı ve Periodontal Sağlık Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
Türk Periodontoloji Derneği 35. Bilimsel Kongresi Poster Bildirisi. 2005 Türkiye

VI. Bilimsel Etkinlikler

2005- Türk Periodontoloji Derneği 35. Bilimsel Kongresi
12-14 Mayıs 2005 İstanbul
2005- Türk Periodontoloji Derneği 15. Bilimsel Sempozyumu
18-19 Kasım 2005 Konya
2004- Türk Periodontoloji Derneği 34. Bilimsel Kongresi
29 Nisan-1 Mayıs 2004 Ankara