

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİS VE PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA SERUM VE
DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA YARDIMCI T HÜCRE 9/17/22
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Öykü DURMUŞ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2022**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİS VE PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA SERUM VE
DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA YARDIMCI T HÜCRE 9/17/22
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Öykü DURMUŞ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Duygu GÜLSEREN BÜYÜKDOĞAN**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasında yanımda olan, emek harcayan ve yönlendirmeleriyle tezin son halini almasında büyük katkısı olan değerli hocam Doç. Dr. Duygu Gülseren Büyükdoğan'a;

Uzmanlık eğitimim süresince ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nilgün Atakan'a, Prof. Dr. Ayşen Karaduman'a, Prof. Dr. Gonca Elçin'e, Prof. Dr. Sibel Ersoy Evans'a, Doç. Dr. Sibel Doğan Günaydın'a, Doç. Dr. Neslihan Akdoğan'a ve Dr. Öğr. Üyesi Başak Yalıcı Armağan'a;

Tez çalışma verilerinin istatistiksel analizinde büyük emeği olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevilay Karahan'a;

Kıymetli katkıları nedeniyle değerli hocalarım Prof. Dr. Rahime M. Nohutcu'ya, Prof. Dr. İlhan Tezcan'a ve Dr. Öğr. Üyesi Çağman Tan'a;

Teknik konularda her daim yardımını esirgemeyen Öğr. Gör. Dt. H. Merva Parlak'a, Dt. Haktan Durmaz'a ve Begüm Özbek'e;

Tez sürecinde hep destek olan, yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık sürecim boyunca hep destekçim olan Caner Demircan'a;

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini her daim hissettiğim canım aileme en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu uzmanlık tez çalışması, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (HÜTF BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Öykü Durmuş
Haziran 2022

ÖZET

Durmuş O., Psoriasis ve Periodontitisli Hastalarda Serum ve Dişeti Oluğu Sıvısında Yardımcı T Hücre 9/17/22 Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022. Psoriasis ve periodontitis, ortak risk faktörlerini barındıran birbiriyile yakından ilişkili kronik immün aracılı iki inflamatuvar hastalıktır. İki hastalık arasındaki çift yönlü nedensel ilişki henüz tam olarak tanımlanamamış olsa da ortak immünpatogeneizde interlökin (IL)-23/yardımcı T hücre (Th)17 yolağı suçlanmaktadır. Bu çalışma IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27'nin psoriasis ve periodontitis ortak patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini test etmek amacıyla prospektif, karşılaştırmalı ve kontrollü, klinik bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmamıza Psoriasis (+)/Periodontitis (+) (n=20), Psoriasis (+)/Periodontitis (-) (n=20), Psoriasis (-)/Periodontitis (+) (n=20) ve Psoriasis (-)/Periodontitis (-) (n=20) olmak üzere 4 grup alındı. Serum ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27 düzeyleri, multipleks yöntemi ile belirlendi. Bireylerin periodontal durumları, diş sayısı, sondlama derinliği, plak indeksi, gingival indeks, klinik ataçman düzeyi ve sondlamada kanama değerlerinden oluşan periodontal klinik ölçümler ile değerlendirildi. Ek olarak bireylerden oral mukozada kandida kolonizasyonunu değerlendirmek için oral kandida sürüntü kültürü alındı. Gruplar arasında oral kandidiyazis sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.214). Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grup ile Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artmış ortalama sondlama derinliği, klinik ataçman düzeyi ayrıca azalmış diş sayısı ve DOS IL-27 düzeyi saptandı (tümü, p<0.05). Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grup ve Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artmış ortalama sondlamada kanama değerleri ve serum IL-23 düzeyi saptandı (p=0.021 ve p=0.040). Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grup ve Psoriasis (-) /Periodontitis (-) grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artmış serum IL-17A, IL-22, IL-23 düzeyleri ile azalmış serum IL-21, DOS IL-17A ve IL-27 düzeyleri saptandı (tümü, p<0.05). Psoriasis hastalarında diş sayısı ile DOS IL-22 düzeyleri arasında ve DOS IL-27 düzeyleri ile klinik ataçman düzeyi ve sondlama derinliği arasında negatif korelasyon bulundu (tümü, p<0.05). Elde edilen sonuçlar psoriasis hastalarının daha kötü periodontal klinik ölçümlere sahip olduğunu

ve her iki hastalığın ortak patogenezinde IL-17A, IL-21, IL-22 ve IL-27'nin yer aldığını düşündürmüştür. Psoriasis hastalarında artmış serum IL-22 düzeyleri ve azalmış DOS IL-27 düzeyleri periodontitis komorbiditesi varlığı açısından riskli bireylerin belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: psoriasis, periodontitis, interlökin

Destekleyen kuruluş: HÜTF BAP Destek Birimi, proje no: 19312

ABSTRACT

Durmus O., Comparison of T helper 9/Th17/Th22 Cytokine Levels in Serum and Gingival Crevicular Fluid in Patients with Psoriasis and Peridontitis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology. Ankara, 2022. Psoriasis and periodontitis are immunologically mediated chronic inflammatory diseases that share common risk factors and associate with each other. Although the exact bidirectional causal relationship between the two has not yet been clearly established, interleukin (IL)-23/T helper (Th)17 pathway is thought to be involved in their common immunopathogenesis. This comparative, controlled and prospective clinical trial was designed to test the hypothesis that IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 and IL-27 can play a role in developing psoriasis and periodontal disease. Sample comprised the following groups: Psoriasis (+)/Periodontitis (+) (n=20), Psoriasis (+)/Periodontitis (-) (n=20), Psoriasis (-)/Periodontitis (+) (n=20), and Psoriasis (-)/Periodontitis (-) (n=20). Levels of serum and gingival crevicular fluid (GCF) IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 and IL-27 were determined by multiplex assay. The periodontal status of individuals was detected with periodontal clinical parameters consisted of number of teeth, probing depth, plaque index, gingival index, clinical attachment level and bleeding on probing. In addition, scraping of oral mucosa to detect candida species was done. No any statistically significant difference was found in prevalence of oral candidiasis between groups (p=0.214). Statistically significant high mean probing depth and clinical attachment level; low number of teeth and GCF IL-27 levels were found in the Psoriasis (+)/Periodontitis (+) group compared to Psoriasis (+)/Periodontitis (-) group (p<0.05, for all). Significantly high mean bleeding on probing and serum IL-23 levels was found in the Psoriasis (+)/Periodontitis (-) group compared to Psoriasis (-)/Periodontitis (-) group (p=0.021 and p=0.040). Statistically significant high serum IL-17A, IL-22, IL-23 levels and low serum IL-21, GCF IL-17A, IL-27 levels was found in the Psoriasis (+)/Periodontitis (+) group compared to Psoriasis (-)/Periodontitis (-) group (p<0.05, for all). In psoriasis patients, GCF IL-22 levels were negatively correlated with number of teeth and GCF IL-27 levels were negatively correlated with clinical attachment loss and probing depth (p<0.05, for all). Results show that, psoriasis patients suffer from worse periodontal health and IL-17A, IL-21, IL-22, IL-27 can play a role in psoriasis and

periodontitis common immunopathogenesis. High serum IL-22 levels and low GCF IL-27 levels may help to determine the individuals who carry the risk of periodontitis in psoriasis patients.

Key words: psoriasis, periodontitis, interleukin

Supporting foundation: Hacettepe University Faculty of Medicine, Scientific Search Projects Support Unit, project number: 19312

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
RESİMLER DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Psoriasis Epidemiyolojisi ve Genetiği	4
2.1.2. Psoriasisde Güncel İmmünpatogenez	6
2.1.2.1. Plak Psoriasisde Güncel İmmünpatogenez	6
2.1.2.1.1. İmmünpatogenezde İnterlökin 9/10/17A/21/22/23/27'nin Rollerini	10
2.1.2.2. Diğer Psoriasis Klinik Tiplerinde Güncel İmmünpatogenez	16
2.1.3. Psoriasis Klinik Tipleri	17
2.1.3.1. Kronik Plak Psoriasis	17
2.1.3.2. Guttat Psoriasis	18
2.1.3.3. Eritrodermik Psoriasis	18
2.1.3.4. Püstüler Psoriasis	18
2.1.3.5. Özel Bölge Tutulumlarına Göre Psoriasis	19
2.1.4. Psoriasis Şiddetinin Değerlendirilmesi	20
2.1.5. Psoriasis Komorbiditeleri	22
2.1.6. Psoriasis Tedavisi	25
2.1.6.1. Topikal Tedavi	25
2.1.6.2. Fototerapi	27
2.1.6.3. Sistemik Tedaviler ve İmmünpatogenez Üzerine Etkileri	27
2.1.6.3.1. Konvansiyonel Ajanlar	28

2.1.6.3.2. Biyolojik Ajanlar	30
2.2. Periodontal Hastalıklar	35
2.2.1. Temel Periodontal Anatomi	35
2.2.2. Dişeti Oluşu Sıvısı	36
2.2.3. Tanım	37
2.2.4. Periodontal Muayene	40
2.2.5. Etyoloji ve Risk Faktörleri	41
2.2.6. İmmünpatogenez	42
2.2.7. Sistemik Hastalıklar ile İlişkisi	43
2.3. Psoriasisin Periodontal Hastalıkla İlişkisi	44
2.4. Psoriasisin ve <i>Candida albicans</i> ile İlişkisi	46
2.4.1. İnterlökin 23/Th17 aksı ve <i>Candida albicans</i> ilişkisi	47
3. BİREYLER VE YÖNTEM	49
3.1. Hasta Seçimi	49
3.2. Hasta Değerlendirme	50
3.3. Oral Kandida Sürüntü Kültür Alımı	55
3.4. Dişeti Oluşu Sıvısı Örnekleme ve Hazırlanması	57
3.5. İnterlökin Düzeylerinin Analizi	58
3.6. İstatistiksel Yöntem	59
3.7. Etik Kurul Onayı	59
4. BULGULAR	60
4.1. Demografik Bilgiler ve Klinik Özellikler	60
4.2. Oral Kandida Sürüntü Kültürü Sonuçları	72
4.3. Periodontal Durum Değerlendirme Sonuçları	73
4.4. İnterlökin Düzeyi Sonuçları	78
4.5. Psoriasisli Hastalarda Klinik Özelliklerin Periodontal Klinik Ölçümler ve İnterlökin Düzeyleri ile İlişkisi	82
4.6. Psoriasisli Hastalarda Periodontal Klinik Ölçümler ve Periodontitis Evresi ile İnterlökin ile İnterlökin Düzeyleri Arasındaki İlişki	85
4.7. Oral Kandida Sürüntü Kültür Sonuçlarının Periodontal Klinik Ölçümler ve İnterlökin Düzeyleri ile İlişkisi	88
4.8. Serum ve DOS İnterlökin Düzeyleri Arasındaki İlişki	89

5. TARTIŞMA	90
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	120
KAYNAKLAR	124
EKLER	
Ek 1. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	
Ek 2. Dermatolojik Hasta Takip Formu	
Ek 3. Periodontolojik Hasta Takip Formu	
Ek 4. Periodontal Muayene Formu	
Ek 5. İmmünolojik Hasta Takip Formu	
Ek 6. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABOYKH	: Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı
AMP	: Antimikrobiyel peptidler
APECED	: Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi
AS	: Ankilozan spondilit
ASH	: Antijen sunucu hücre
Breg	: Düzenleyici B hücreler
CARD14	: Caspase Recruitment Domain-containing protein 14
CCL	: Kemokin C-C motif ligand
CXCL	: Kemokin C-X-C motif ligand
DH	: Dendritik hücreler
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOS	: Dişeti oluğu sıvısı
DYKİ	: Dermatolojik yaşam kalite indeksi
Fab	: Antijen bağlayıcı fragman
Fc	: Kristalize edilebilir fragman
Foxp3	: Transkripsiyon faktörü forkhead kutusu p3
EBV	: Epstein-Barr virüs
Gİ	: Gingival indeks
GM-CSF	: Granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HS	: Hidradenitis süpürativa
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: Hücreler arası adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunglobulin

IL	: İnterlökin
ILC	: Doğal lenfoid hücreler
IL-36RN	: IL-36 reseptör antagonist geni
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
JAK	: Janus kinaz
JPP	: Jeneralize püstüler psoriasis
KAD	: Klinik ataçman düzeyi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LL37	: Lösin lösin 37
LH	: Langerhans hücreleri
MAPK	: Mitojen ile aktifleşen protein kinaz
mDH	: Miyeloid dendritik hücreler
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MI	: Miyokart enfarktüsü
miRNA	: Mikro ribonükleik asit
MMP	: Matriks metalloproteinaz
mRNA	: Haberci RNA
MS	: Multipl skleroz
NF- κ B	: Nükleer faktör kapa beta
NK	: Doğal öldürücü
OUAS	: Obstruktif uyku apne sendromu
PAŞİ	: Psoriasis alan şiddet indeksi
pDH	: Plazmositoid dendritik hücreler
PEG	: Polietilen glikol
PI3K	: Fosfatidilinositol 3-kinaz

PI	: Plak indeksi
PsA	: Psoriatik artrit
PSORS	: Psoriazis duyarlılık genleri
PUVA	: Psöralen ultraviyole A
RA	: Romatoid artrit
RANKL	: NF-K β ligandının reseptör aktivatörü
R	: Reseptör
RNA	: Ribonükleik asit
ROR	: Retinoid ilişkili öksüz çekirdek hormon reseptörü
SD	: Sondlama derinliği
SDA	: Sabouraud dekstroz agar
SK	: Sondlamada kanama
STAT	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
TGF	: Tümör büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekroz faktörü
Th	: Yardımcı T hücre
TLR	: Toll benzeri reseptör
Treg	: Düzenleyici T hücreler
TYK	: Tirozin kinaz
UV	: Ultraviyole
ÜK	: Ülseratif kolit
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VYA	: Vücut yüzey alanı
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
α	: Alfa
β	: Beta
δ	: Delta
γ	: Gama

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Psoriazis güncel immünpatogenezi	9
Şekil 2.2.	Sağlıklı ve patolojik periodontal anatomi	37
Şekil 2.3.	Psoriazis ve peridontitisin ortak patofizyolojik modeli	46
Şekil 4.1.	Çalışma gruplarının akış şeması	61
Şekil 4.2.	Sigara kullanımının dağılımı	63
Şekil 4.3.	Alkol kullanımının dağılımı	64
Şekil 4.4.	Fissüre dil varlığının dağılımı	66
Şekil 4.5.	Coğrafik dil varlığının dağılımı	66
Şekil 4.6.	Oral kandida sürüntü kültür sonuçlarının karşılaştırılması	72
Şekil 4.7.	Psoriazis (+) ve Psoriazis (-) hasta gruplarında periodontitis evrelerinin incelenmesi	75

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	PAŞİ skorunun hesaplanması	21
Tablo 2.2.	Biyolojik ajanların etki mekanizması ve yapısal özellikleri	30
Tablo 2.3.	Periodontal hastalık sınıflaması	38
Tablo 4.1.	Psoriazis hastalarının hastalık başlangıç yaşı ve süresi ile psoriazis aile öyküsü varlığının incelenmesi	62
Tablo 4.2.	Psoriazis (+) ve psoriazis (-) hastalarda sigara ve alkol kullanımı	63
Tablo 4.3.	Psoriazis (+) ve psoriazis (-) hastalarda fissüre dil ve coğrafik dil varlığının dağılımı	65
Tablo 4.4.	Psoriazis hastalarında lezyon yerleşim yerlerinin incelenmesi	67
Tablo 4.5.	Psoriazisli hastalarda hastalık şiddet göstergelerinin incelenmesi	68
Tablo 4.6.	Psoriazis hastalarında komorbidite varlığının incelenmesi	69
Tablo 4.7.	Psoriazis hastalarının demografik ve klinik özellikleri	70
Tablo 4.8.	Psoriazis hastalarının PAŞİ, VYA skorları, geçmişte aldığı ve alması planlanan tedaviler	71
Tablo 4.9.	Psoriazis (+) ve Psoriazis (-) hastaların ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlarının incelenmesi	74
Tablo 4.10.	Alt çalışma gruplarının ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlarının incelenmesi	74
Tablo 4.11.	Psoriazis (+) ve Psoriazis (-) hastalarda periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	76
Tablo 4.12.	Alt çalışma gruplarında periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	77
Tablo 4.13.	Çalışma gruplarında serum ve DOS interlökin düzeyleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	78
Tablo 4.14.	Alt çalışma gruplarında ortalama serum interlökin düzeyleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	80
Tablo 4.15.	Alt çalışma gruplarında ortalama DOS interlökin düzeyleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	81
Tablo 4.16.	Psoriazis hastalarının psoriazis başlangıç yaşı, PAŞİ ve VYA değerlerinin periodontal klinik ölçümler ile ilişkisi	83

Tablo 4.17. Psoriazis hastalarında gövde, palmoplantar tutulum, PsA, dislipidemi ve aile öyküsü varlığının diş sayısı, KAD, SD ve Gİ ile ilişkisi	84
Tablo 4.18. Psoriazisli hastalarda periodontal klinik ölçümleri ile serum ve DOS interlökin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	85
Tablo 4.19. Psoriazis (–) kişilerde periodontal klinik ölçümler ile serum interlökin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	86
Tablo 4.20. Psoriazis (–)/Periodontitis (+) grupta DOS interlökin 9/17A/22 düzeyleri ile periodontitis evresi arasındaki ilişki	87
Tablo 4.21. Oral kandida sürüntü kültür sonucu ile periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişki	88
Tablo 4.22. Oral kandida sürüntü kültür sonucu ile serum interlökin düzeyleri arasındaki ilişki	89

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1.	Periodontal muayenede kullanılan aletler	52
Resim 3.2.	Diş yüzeylerinin anatomik isimlendirmesi	52
Resim 3.3.	Oral kandida sürüntü kültür örneklerinin hazırlanması	56
Resim 3.4.	Oral kandida sürüntü kültür örneklerinin değerlendirilmesi	56
Resim 3.5.	DOS örnekleme	57
Resim 3.6.	Periotron 8000 cihazı	58

1. GİRİŞ

Psoriasis, atak ve remisyonlarla seyreden, immün aracılı, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.¹ Toplumda sık rastlanmakta olup genel populasyonda prevalansının %1.5-2 olduğu kabul edilmektedir.² Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel bir etyolojiye sahiptir. Altıncı kromozomda yer alan psoriasis duyarlılık genleri (PSORS) 1 ve insan lökosit antijeni (HLA)-Cw6 alleli patogeneze en çok sorumlu tutulan bölgelerdir. Hastalık, genetik yatkınlığı olan bireylerde stres, travma, enfeksiyon ve ilaçlar gibi çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır.³ Bu çevresel faktörlerin etkisiyle keratinositlerden salınan antimikrobiyel peptitlerden (AMP) başta lösin lösin 37 (LL37) olmak üzere, stres etkisiyle apoptoza giden keratinositlerden açığa çıkan deoksiribonükleik asit (DNA) veya ribonükleik asit (RNA) kompleksleri ile birleşerek; plazmositoid dendritik hücrelerdeki (pDH) toll-like reseptör (TLR) 9'u uyarır ve bu hücrelerden interferon (IFN)-alfa (α) salınımını tetikler. Bu durum kişinin kendi nükleik asitlerine karşı toleransının kırılmasına yol açarak psoriasteki inflamatuvar kaskadın başlangıcını oluşturur.^{4,5} Aktive olan miyeloid dendritik hücreler (mDH) lenf nodlarına göç edip, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-12 ve IL-23 sentezleyerek hastalığın en önemli efektör hücreleri olan yardımcı T hücre (Th)1, Th17 ve Th22 hücrelerinin farklılaşmasını sağlarlar. Bu hücrelerden sentezlenen IL-17 ve IL-22 ise keratinosit proliferasyonunu ve dermal inflamasyonu tetikleyerek psoriatik plak oluşumuna yol açar.^{6,7}

Psoriasis aynı zamanda altta yatan inflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiği multisistemik bir hastalıktır.⁸ Psoriatik artrit (PsA), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), metabolik sendrom, obezite, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (ABOYKH) psoriasis ile ilişkisi bilinen sistemik inflamatuvar komorbiditelerdir.⁹ Yeni tanımlanmış bir komorbidite olarak, psoriasisli hastalarda periodontitis sıklığında da artış olduğu bildirilmiştir. Eşlik eden komorbiditelerin oluşumuna immünpatogeneze rol oynayan benzer inflamatuvar yolların yol açtığı düşünülmektedir.¹⁰

Periodontitis, diş destek dokularını etkileyen, çevre bağ doku destrüksiyonu ve kemik kaybı ile giden, destrüktif kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Disbiyotik bir oral mikrobiyom tarafından bozulan konağın immün yanıtı, periodontal inflamasyonun ve doku yıkımının ana nedeni olarak kabul edilir. Tedavi edilmediği takdirde, periodontitis ilerleyici periodontal ataçman ve alveolar kemik kaybı ile sonuçlanarak diş kaybına neden olur.¹¹ Periodontitisin psoriasis, romatoid artrit (RA), İBH ve DM da içeren birçok immün aracılı inflamatuvar hastalıkla yakın ilişkisi bulunmaktadır.¹²

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

Çalışmamızda psoriasis ve periodontitisi olan hastalarda serum ve dişeti oluğu sıvısındaki (DOS) IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 düzeylerini ve klinik periodontal parametreleri değerlendirerek sağlıklı populasyonla karşılaştırmayı planlandık. Ayrıca psoriasis şiddeti, süresi, başlangıç yaşı, PsA varlığı, özel bölge tutulumu, komorbiditeler ve oral kandida enfeksiyonunun; IL düzeyleri ve klinik periodontal parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik. Çalışmamızın amacı, psoriasis ve periodontitis arasındaki ilişkiyi, IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27'nin rolünü aydınlatarak, immünojenik düzeyde ortaya koymak ve böylece hastalıklara yönelik immün yanıt üzerinden etki gösterecek uygun tedavi yöntemlerinin seçimine katkı sağlamak olarak belirlenmiştir. Psoriasis ve periodontitis patogenezindeki benzer mekanizmaları anlamak, tıp doktorları ve diş hekimleri arasında disiplinler arası bir yaklaşımı destekleyecek ve böylece uygun tarama, önleme ve erken tedaviye katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Psoriazis

Psoriazis, toplumda sık görülen, relapslarla seyreden, immün aracılı, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Travma, enfeksiyonlar, ilaçlar ve stres gibi çeşitli çevresel tetikleyici faktörler genetik olarak yatkın bireylerde hastalığa neden olur.¹⁴

Psoriazisin plak, püstüler, guttat ve eritrodermik olmak üzere birçok klinik alt tipi mevcuttur. Aynı bireyde farklı varyantlar bir arada bulunabilir veya süreç içerisinde bu klinik tipler arasında geçiş izlenebilir. Psoriazisin en yaygın izlenen formu kronik plak psoriazis olup, keskin sınırlı, eritemli, sedef renkli skuamli plaklar ile karakterizedir. Plaklar simetrik yerleşme eğilimi gösterir ve saçlı deri, diz, dirsekler, lumbosakral bölge, el ve ayak tutulumu ile seyrederek. Klasik bulgular olan eritem, endürasyon ve skuam; sırasıyla deri yüzeyine yakın uzamış dilate kapillerler, epidermal akantoza eşlik eden hücrel infiltratlar ve anormal keratinizasyon gibi histolojik bulguların yansımalarıdır.¹⁴

Psoriazis, ortaya çıkan inflamatuvar sürecin deri ile sınırlı kalmadığı çoklu sistem tutulumu ile karakterize bir hastalıktır. Psoriazis varlığında normalde beklenenden daha sık ortaya çıktık hastalıklar komorbiditeler olarak adlandırılmaktadır. En sık prevalans; %7-26 ile PsA olarak bilinmektedir.¹⁵ KVVH, metabolik sendrom, obezite, DM, HT, dislipidemi, İBH, ABOYKH, kronik böbrek hastalığı (KBH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), osteoporoz, parkinsonizm, vitiligo ve alopesi areata gibi otoimmün hastalıklar, sistemik/kutanöz maligniteler ve periodontitis de bu hastalarda artmış sıklıkla izlenen hastalıklar arasındadır.^{10,16,17,18} Aynı zamanda hastalığın yaşam kalitesi üzerinde önemli derecede olumsuz etkileri olup, sosyal izolasyon ve damgalanmaya yol açmakta, etkilenen bireylerde eşlik eden depresyon gibi psikolojik/psikiyatrik bozukluklara sık rastlanmaktadır.¹⁹

2.1.1 Psoriasis Epidemiyolojisi ve Genetiği

Psoriasisin tüm dünyada genel prevalansı %1.5-2 olarak kabul edilmekte olup, hastalığın sıklığı, ülke, coğrafik bölge ve etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir.²⁰ Yakın zamanlı 20 ülke ve 76 çalışmayı içeren bir sistematik derlemede, psoriasis prevalansının erişkinlerde %0,51 ile %11,43; çocuklarda ise %0 ile %1,37 arasında değiştiği bildirilmiştir.²¹ Batı ülkelerindeki prevalansın ise %2-4 olduğu raporlanmıştır.²² Ülkemizde Trabzon ilinde yapılan en geniş kapsamlı toplum tabanlı çalışmada Trabzon ilinde psoriasis prevalansı erişkin nüfusta %1,1 olduğu hesaplanmıştır.²³

Psoriasis her iki cinsiyeti benzer oranda etkilemekle birlikte kadınlarda daha erken yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. Hastalık her yaşta başlayabilmekle birlikte, en sık hastalık başlangıç yaşı 20-30 yaş ve 50-60 yaş gruplarıdır. Hasta grubunun %75'ini oluşturan, 40 yaş altında başlayan tip 1 veya erken başlangıçlı psoriasis, 40 yaş üstünde başlayan tip 2 veya geç başlangıçlı psoriasis olarak sınıflandırılmaktadır. Erken başlangıçlı psoriasis, daha şiddetli seyirli, kalıtsal olma ihtimali daha yüksek ve HLA-Cw6 ilişkisi daha kuvvetli olan form olup, geç başlangıçlı psoriasis daha hafif seyirli, sporadik izlenen ve HLA-Cw6 ilişkisi daha zayıf olan formdur.^{24,25}

Psoriasis etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olsa da çevresel tetikleyici faktörler ile birlikte poligenik yatkınlıkla ilişkili kompleks immün aracılı poligenik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriasisin genetik etyolojisini inceleyen serilere bakıldığında, psoriasisli hastaların %35 ile %90'ında pozitif bir aile öyküsü vardır.¹⁴ Her iki ebeveynde de psoriasis varsa, çocuklarında psoriasis gelişme riski %41 iken, yalnızca bir ebeveyn etkilenmişse risk %14, sadece bir kardeşte psoriasis varsa risk %6 olarak raporlanmıştır.²⁶ Monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki uyum oranlarının analizinin yapıldığı bir çalışmada ise monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla, psoriasis gelişme riskinin 2-3 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların dağılımı, şiddeti ve seyri monozigotik ikizlerde benzer iken; dizigotik ikiz çiftlerinde bu özelliklerde benzerlik saptanmamıştır. Bu veriler psoriasis gelişiminde ve klinik seyrinde güçlü bir genetik alt yapı bulunduğunu göstermektedir.¹⁴

Yapılan çalışmalarda psoriazise yatkınlık yaratabilecek 60'a yakın gen bölgesi saptanmıştır. Bu genler, PSORS 1-12 olarak adlandırılmaktadır. Suçlanan genlerin çoğu kazanılmış ve doğal immün yanıtta, daha az bir kısmı ise keratinosit diferansiasyonu ve proliferasyonunda görevlidir. İmmünolojik sinyal yollarında rolleri olan genler, özellikle TNF, nükleer faktör kappa beta (NF- κ B), IFN, IL-23 ve Th17 hücrelerini içeren proteinleri kodlar. İlişkili genlerin bazılarının aynı zamanda RA, Çölyak hastalığı, İBH, ankilozan spondilit (AS) ve multipl skleroz (MS) gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıkların gelişiminde de rol oynadığı bilinmektedir. Altıncı kromozomun kısa kolunda yerleşen PSORS 1, psoriasis gelişiminde en çok suçlanan HLA-Cw6 allelini içermektedir. Bu allelin heterozigot taşıyıcıları 9 kat, homozigot taşıyıcıları ise 23 kat kadar artmış psoriasis gelişim riskine sahiptirler.^{3,14,27} HLA-Cw6 risk aleli ile sinerjistik olarak etkileşime girerek, yalnızca HLA-Cw6 pozitif bireylerde psoriasis yatkınlığını artıran diğer bir allel endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1'dir. Antijenik peptidleri keserek majör histokompatibilite kompleksi (MHC) 1 moleküllerine yükleyen bir amidopeptidazı kodlar ve antijen sunumunda görevlidir.²⁸ Jeneralize püstüler psoriasis (JPP) olgularında IL-36 reseptör antagonist geni (IL36RN); Caspase Recruitment Domain-containing protein 14 (CARD14)- ilişkili püstüler psoriasis olgularında CARD14, psoriasis genetiğinde yeni tanımlanan doğal immün sistemin aktivasyonu ile ilişkili önemli genetik mutasyonlardır.^{29,30} Ayrıca fonksiyonel genomik çalışmalarda, psoriatik deride normal deriye kıyasla farklı şekilde ifade edilen, AMP, dendritik hücre (DH), ateroskleroz sinyalizasyonu ve yağ asidi metabolizması ile ilişkili proteinleri kodlayan, 1300'den fazla gen saptanmıştır.^{31,32} Son dönemde epigenetik değişikliklerin patogenezdaki rollerine ilişkin çalışmalarda mikro ribonükleik asitlerin (miRNA) ekspresyonundaki değişikliklerin psoriasis yatkınlığına neden olabileceğine dair veriler mevcuttur. Hastalarda sağlıklı bireylerden farklı olarak lezyonlu deride ve periferik kanda 250 kadar miRNA'nın varlığı saptanmıştır. Protein kodlamayan RNA'ların 1.000 kadarının psoriatik plaklarda bulunduğu görülmüştür. Sınırlı veriler bulunmakla birlikte bu değişikliklerin immün yanıt, proinflamatuvar mediatör salınımı ve epidermal farklılaşmaya ilişkin rolleri olduğu düşünülmektedir.³³

2.1.2 Psoriaziste Güncel İmmünpatogenez

Psoriazis, uzun yıllar boyunca temel biyokimyasal veya hücrel kusurun keratinosit içinde bulunduğu epidermal bir hastalık olarak kabul edildi. Siklosporin gibi T hücre baskılayıcı ajanların psoriaziste dramatik bir iyileşme sağladığı tespit edildiğinde esas sorumlu hücrelerin T hücreleri olduğu öne sürüldü. Daha sonra yapılan araştırmalar ile immün sistemin özellikle IL-23/Th17 yolağının disregülasyonu nedeniyle oluşan IL-23/Th17 aks hastalığı olarak nitelendirildi. Günümüzde psoriazis, deri ile immün sistemin karşılıklı etkileşimiyle gelişen, doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin disregülasyonu sonucu, başlıca T hücreleri, DH, keratinositler, nötrofiller, monosit, makrofajlar ile bu hücrelerden salgılanan sitokin ve kemokinlerin hep birlikte rol aldığı kompleks inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Patogenezde klinik tiplere göre farklılıklar izlenmekte olup, plak psoriaziste edinsel bağışıklık sisteminin, püstüler psoriaziste ise doğal bağışıklık sistemin daha ön planda olduğu düşünülmektedir.^{14,34,35}

2.1.2.1 Plak Psoriaziste Güncel İmmünpatogenez

Plak psoriaziste inflamasyonu tam olarak neyin başlattığı bilinmemekle birlikte, stres, travma, enfeksiyon ve ilaçlar gibi tetikleyici faktörlerin epidermal hasara yol açması sonucu keratinositler tarafından salgılan ve psoriatik deride karakteristik olarak aşırı eksprese edilen AMP'in, organizmada kendi nükleik asitlerine karşı toleransın bozulmasına yol açarak, başlatıcı rolü oynadığı düşünülmektedir. Psoriazis ile ilişkisi en iyi bilinen AMP arasında LL37, beta(β)-defensinler ve S100 proteinleri bulunur. LL37, hasarlı keratinositlerden açığa çıkan DNA'ya bağlanarak bir antijen-peptid kompleksi oluşturup pDH'deki TLR9'u uyandır. pDH'nin aktivasyonu, tip 1 IFN (IFN- α ve IFN- β), TNF- α , IL-6 ve IL-1 β salınımı ile sonuçlanarak lokal mDH aktive edilmekte, fenotipik olgunlaşması desteklenmektedir.^{4,36,37,38}

Aktive edilmiş mDH, drene olan lenf düğümlerine göç eder ve allojenik T hücrelerini aktive eden TNF- α , IL-23 ve IL-12 sitokinlerini salgılar. IL-12, naif T hücrelerinin Th1 hücrelere farklılaşmasını indükler. IL-23, Th17 ve Th22 sağ kalımı ve çoğalması için merkezidir. Aktive olan T hücreleri dolaşıma girererek kan damarlarının endotel hücreleri üzerindeki E-selektin ve P-selektin gibi adhezyon

molekülleriyle etkileşime girerek inflame deriye geçerler. Th1 hücreleri, IFN-gama (γ) ve TNF- α ; Th22 hücreleri IL-22; Th17 hücreleri IL-17, IL-22 ve TNF- α salgılar. IL-23/Th17 bağışıklık aksı merkezi rolü oynar.^{39,40} Psoriatik plaklar ve PsA'lı olguların sinovyumunda Th17 hücreler, IL-17, IL-17 reseptör (R), IL-22, IL-23 ve IL-23R de dahil olmak üzere IL-23/Th17 aksının tüm elemanlarının yüksek miktarda bulunması ve IL-17/23 inhibitörlerine verilen hızlı ve dramatik yanıt bu bulguları desteklemektedir.^{7,41,42} Psoriasis immünpatogenezinde rol oynayan ana sitokinler, IL-23, TNF- α ve IL-17, etki mekanizmalarına göre regülatuar ve efektör sitokinler olarak sınıflandırılabilir. IL-23, Th17 hücreleri üzerinde düzenleyici etkiler oluştururken, IL-17 ve TNF- α , doğal (TNF- α) ve adaptif (TNF- α , IL-17) bağışıklık hücrelerinin efektör işlevlerine aracılık eder.^{6,43} IL-23 sinyalleşmesi hücre içi janus kinaz (JAK)2/ tirozin kinaz (TYK)2 ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT)3 aracılığıyla temel inflamatuvar aracılardan transkripsiyonuna yol açar. Keratinositlerin IL-17 ve IL-22'ye özgün yanıtları mevcut olup bu sitokinler epidermiste keratinosit proliferasyonunu aktive eder. Tüm bu inflamatuvar kaskat anjiyojenik mediatörlerin ve endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasına ve immün hücrelerin lezyonlu deriye infiltrasyonuna yol açarak psoriatik plağın oluşmasına neden olur.^{35,43}

LL37-DNA kompleksleri TLR9 yoluyla pDH'i uyarırken, RNA'ya bağlanan LL37, TLR7 aracılığıyla pDH'i uyarır. Ek olarak, LL37-RNA kompleksleri, TLR8 aracılığıyla mDH üzerinde de etki eder.^{6,36,44}

Kemokinler, lökosit çağırımında aracı olup birkaç kemokin ve bunların psoriatik lezyonlardaki aynı kökenli reseptörlerindeki artış, kapsamlı raporlarla ortaya konmuştur. Kemokin C-X-C motif ligand (CXCL)8'in nötrofil infiltrasyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir. Kemokin C-C motif ligand (CCL)17, CCL20, CCL27 ve CXCL9-11, T hücrelerinin psoriatik plağa göç etmesinde rol oynar. pDH'i çağıran bir kemokin olan kemerin, psoriatik deride artar ve pDH'in psoriatik lezyonlara transferine katkıda bulunur.⁴⁵

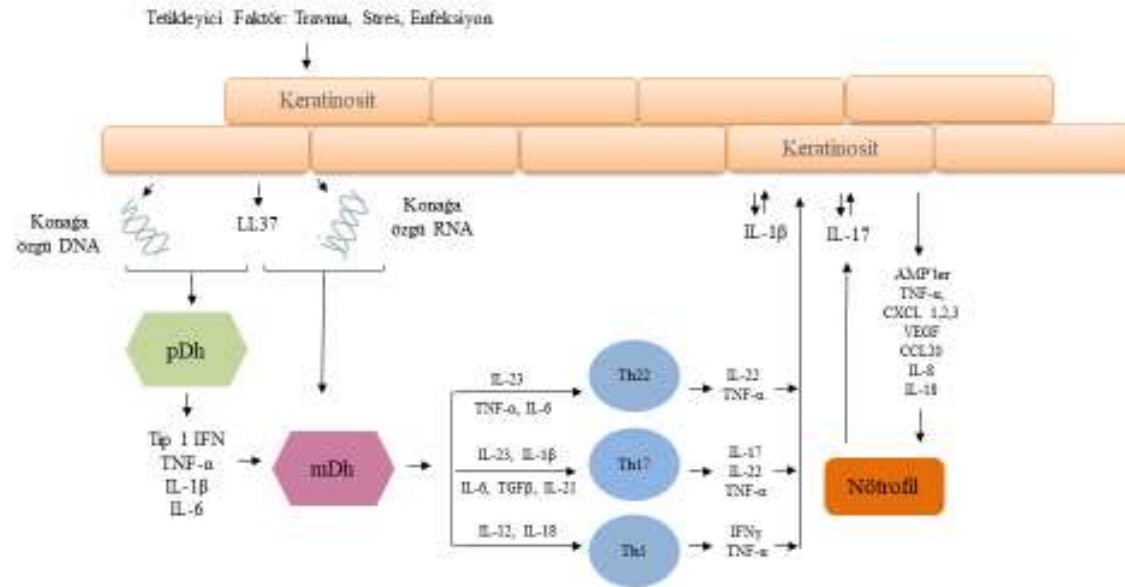
Keratinositlerden epidermal hasara yanıt olarak salınan LL37, β -defensin, S100 gibi AMP'in patogenezinde başlangıç rolü oynamasının yanı sıra, IL-6, IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve CXCL8, CXCL10 gibi kemokinlerin salınımını artırarak deriye makrofaj ve nötrofil göçüne neden oldukları bilinmektedir.⁶

Keratinositler aynı zamanda IL-1 β ve IL-18 dahil IL-1 ailesi sitokinlerini salgılar. IL-1 β , parakrin etki ile lokal keratinositlerden TNF- α ve selektin gibi kemotaktik proteinlerin sentezini arttırarak, T hücre aktivasyonuna ve deriye lökosit infiltrasyonuna neden olur. IL-18 ve IL-1 β 'nın sırasıyla Th1 ve Th17 farklılaşmasında da rolü olup, Th17'den salınan IL-17, IL-22 ile keratinosit proliferasyonu ve aktivasyonu ile psoriatik plak oluşumuna katkıda bulunurlar. T hücreleri, keratinositlerdeki S100 proteinlerinin sentezini arttırarak lökosit kemotaksisine aracılık eder.^{46,47} Keratinositler ayrıca, endotel hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu teşvik ederek anjiyogenezi indükleyen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretir.⁴⁸

Nötrofiller tipik olarak aktif lezyonlarda ve genişleyen plakların marjinal zonunda yer alırlar ancak T hücreleri gibi lezyonlu deride uzun süreli bulunmazlar. Epidermiste, Kogoj'un spongiform püstüllerinde veya Munro'nun mikroapselerinde nötrofillerin varlığı, özellikle akut veya püstüler formlar üzere psoriazisin tipik bir histopatolojik özelliğidir. Nötrofillerin, T hücre göçü ve aktivasyonu, keratinositlerin çoğalması ve farklılaşmasında rolleri olup hastalığın erken evrelerinde görevlidirler. Ağırıklı olarak epidermiste bulunurlar ve CXCL1, CXCL2, IL-8 ve IL-18 kemokinleri ile lezyonlu deriye yönelirler. Aktive edilmiş nötrofiller, IL-17, AMP ve elastaz gibi proteazları sentezlerler (Şekil 2.1.).^{6,49}

Psoriaziste makrofajların rolü henüz tam olarak tanımlanmış olmamakla birlikte, lezyonlu deride hücre sayısında artış olması, başarılı tedaviden sonra normalleşme, fare modellerinde hastalık gelişimi ve devamlılığında rolü olması nedeniyle hastalığa katkıda buldukları tahmin edilmektedir. Aktive edilmiş makrofajlar, yüksek seviyelerde TNF- α üretir ve VEGF salınımı yoluyla anjiyogenezi düzenler.^{50,51,52}

Bunlara ek olarak doğal öldürücü (NK) T hücreleri, γ delta(δ) T hücreleri ve doğal lenfoid hücreler (ILC) gibi konvansiyonel olmayan T hücreleri proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanması yoluyla psoriazis patogenezinde katkıda bulunurlar.^{53,54}



Şekil 2.1. Psoriazis güncel immünpatogenezi⁶

2.2.1.1.1 İmmünpatogeneze İnterlökin 9/10/17A/21/22/23/27'nin Rollerini

IL-9: 144 amino asitlik bir protein yapısında olup IL-2 sitokin ailesinin bir üyesidir. Klasik bir Th2 ilişkili sitokin olarak bilinmesine rağmen, son dönemde yapılan çalışmalar ile esas olarak yeni tanımlanan T hücresi alt grubu Th9'den TGF- β ve IL-4'e yanıt olarak salgılandığı gösterilmiştir. Etkilerini, sitokine özgü IL-9R α zincirinden ve IL-2 ailesinin ortak reseptör alt birimi olan γ zincirinden oluşan, IL-9R aracılığıyla gerçekleştirir. Sinyal transdüksiyonunda JAK-STAT yolunu kullanır. Hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar etkilere sahip karmaşık bir sitokindir. Th9 hücrelerinin grubu deride yerleşik olarak bulunup *Candida albicans*'ı da içeren çok sayıda hücre dışı patojene karşı korunmada görev almaktadırlar. IL-9, MS, İBH, RA, psoriasis gibi birçok otoimmün hastalığın patogeneze katkıda bulunur. Th2 ve Th9 hücrelerinin yanında IL-17A ve IL-17F salgılayan Th17 hücreleri tarafından da üretilir.^{55,56,57,58,59} IL-9 geni, aynı zamanda PSORS genini de içeren kromozom 5 üzerinde yerleşir. Singh ve arkadaşları⁶⁰ psoriasisli transgenik farelerde, kontrol grubuna kıyasla deride artmış IL-9R ve IL-9 ekspresyonu olduğunu raporlamışlardır. Midde ve arkadaşları⁶¹ yakın zamanlı çalışmalarında psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) ve dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) ile korele artmış serum IL-9 düzeyleri saptamışlardır. Aynı hasta grubunda metotreksat monoterapisi ile IL-9 düzeylerinde gerileme izlenmiştir. IL-9'un psoriasis immünpatogeneze, Th17 farklılaşmasında ve sistemik inflamasyon ile anjiyogenez arasında bağlantı sağlanmasında görev alarak katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁶²

IL-10: Esas olarak Th2 ve düzenleyici T hücreler (Treg) tarafından üretilen homodimer yapıda güçlü bir immünosupresif sitokindir. B hücreleri, monositler, makrofajlar, NK ve DH gibi diğer hücre tipleri tarafından da sentezlenir. Reseptörü, IL-10R1 ve IL 10R2 olmak üzere 2 zincirden oluşur, sinyal iletimine STAT3 aracılık eder. IL-10 geni, promotör bölgesinde, transkripsiyondaki varyasyonlarla ilişkili çok sayıda polimorfizm sergiler. Ana işlevi, inflamatuvar süreçleri kontrol edip sonlandırmak ve böylece immünolojik bir homeostazi sürdürmektir. Makrofajlarda sitokin üretimini, T hücreleri üzerindeki uyarıcı reaksiyonları baskılar ve DH tarafından antijen sunumunu modüle eder. Th1/Th2 dengesini düzenler. B hücresi

aktivasyonunda ve otoantikor üretiminde uyarıcı bir etkiye sahiptir. Th1 ve Th17 sitokinlerinin üretimini engeller.^{63,64,65} IL-10'un psoriasis patogenezinde de önemli bir rolü olduğu düşünülmekte olup psoriatik deride IL-10 ekspresyonunun azaldığı iyi bilinmektedir.⁶⁶ Takahashi ve arkadaşları⁶⁷ psoriazisli hastaların serumlarında sağlıklı kontrollere oranla PAŞİ ile negatif korele daha düşük IL-10 düzeyleri saptamıştır. Son çalışmalarda, B hücrelerinin IL-10 üreten düzenleyici B hücrelerin (Breg), B-10 hücreleri olarak tanımlanan başka bir alt kümesini bildirilmiştir. Bu hücreler ayrıca Th1 ve Th17'nin farklılaşmasını inhibe etme yeteneğine de sahiptir. İlginç bir şekilde, psoriazisli hastalarda IL-10 üreten Breg mutlak sayısının azaldığı, B-10 progenitör hücrelerinin sayısının arttığı yani psoriaziste B-10 progenitör hücrelerden B-10 hücre gelişimi sürecinde anormallikler olduğu saptanmıştır.⁶⁸ Aynı zamanda IL-10, immünsüpresif özelliklere sahip olan HLA-G molekülünün bir aktivatörüdür. Psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serumlarında HLA-G ve IL-10 düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.⁶⁹ Rekombinat IL-10, psoriaziste ilk biyolojik ajanlardan biri olarak denenmiş aralarında faz 2 çalışmaları da içeren klinik çalışmalar yapılmıştır, ancak diğer biyolojik ajanların daha üstün olması nedeniyle klinik uygulamaya girmemiştir.⁷⁰

IL-17A: Altı üyeden oluşan(A-F), IL-17 sitokin ailesinin en iyi şekilde karakterize edilen üyesidir. Th17, mast hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri, ILC, NK T hücrelerini de içeren çok sayıda hücre tarafından salgılanır. IL-17 ailesinin tamamı, sinyalleri dimerler şeklinde iletir. IL-17A ve IL-17F, işlev görmesi için IL-17A/F dimerleri oluşturabilir. IL-17A reseptörü, iki IL-17RA alt birimi ve bir IL-17RC alt birimi olmak üzere üç alt birimden oluşur. Sağlıklı bir bireyde, IL-17, inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve AMP'nin epitelyal salınımını arttırarak bariyer işlevini sürdürmede, hücre dışı bakteri ve mantarlara karşı korumada çok önemli bir rol oynar. Bu durum IL-17A inhibitörleri alan hastalarda artmış mukokutanöz kandidiazis enfeksiyonu sıklığına neden olur. IL-17A'nın başka bir görevi de bağırsak mukozasındaki epitel bariyerini korumak olup; IL-17A blokajı İBH'ni şiddetlendirebilir. IL-17 yolunun disregülasyonu, psoriasis ve hidradenitis süpürativa (HS) gibi otoimmün ve inflamatuvar durumlarda kronik inflamasyonun sürmesine neden olur.^{71,72} Psoriasis hastalarının serum ve lezyonlu derisinde; PsA hastalarının serum ve eklem sıvısında artmış sayıda Th17 hücresi bulunur.^{73,74} Th17 hücreleri tarafından salınan en önemli

sitokin olan IL-17A da, psoriasis ile doğrudan ilişkilidir. Psoriasis hastalarının lezyonlu deri ve serumlarında artmış düzeyde IL-17A düzeyleri saptanmıştır.^{75,76} IL-17A, epidermal keratinosit disfonksiyonunda başlıca suçludur. IL-17A keratinositlerin artan proliferasyonuna, anormal farklılaşmasına yol açar ve filagrin gibi keratinosit farklılaşmasında yer alan moleküllerin ekspresyonunu azaltarak deri bariyerinin bozulmasına neden olur. IL-17A ayrıca keratinositleri CCL20, IL-8 ve AMP gibi proinflamatuvar mediatörleri salınımı için uyarır, böylece nötrofillerin ve Th17 hücrelerinin kemotaksisini kolaylaştırarak inflamasyonu artırır. TNF- α , IL-22, IFN- γ ile sinerjistik bir şekilde çalışır. Birlikte, IL-1 sitokin ailesinin üyesi olan IL-36 düzeyini arttırarak geri besleme döngüsü ile Th17 sitokinlerinin işlevini arttırır.⁷⁷ IL-17A'nın etkileri keratinositlerle sınırlı olmayıp endotel hücreleri, fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücreler dahil olmak üzere diğer birçok hücreyi kapsar. PsA, KVH, ateroskleroz gibi psoriasis ile ilişkili komorbiditelerde de büyük öneme sahiptir.⁷⁸ Bu durum IL-17A'yı psoriasis komplikasyonlarının tedavisi için kilit bir hedef haline getirmiştir. Doğrudan veya dolaylı olarak IL-17'yi inhibe eden bir dizi onaylanmış ilaçla birlikte artık önemli bir terapötik hedefdir. IL-17A'nın psoriasis patogenezindeki kritik rolü göz önüne alındığında, IL-17A inhibitörleri sekukinumab ve iksekizumabın birçok hastada tam veya tama yakın iyileşme ile ilişkili olması ve diğer birçok ajandan daha üstün etkinlik göstermesi şaşırtıcı değildir.^{72,79}

IL-21: IL-2 sitokin ailesi üyesi dördü sarmal yapıya sahip bir sitokindir. Reseptörü, IL-21R ve IL-2 ailesinin ortak reseptör alt birimi olan γc zinciri olmak üzere iki alt birimden oluşur. Aktive CD4+ T hücreleri, NK T hücreleri, foliküler Th ve Th17 hücreleri tarafından üretilir. Reseptörü esas olarak T hücre, B hücre, DH, NK hücreleri ve keratinositleri de içeren çok sayıda hücre grubunun yüzeyinde eksprese edilir. Hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkileri üzerinde pleiotropik etkileri olan güçlü bir immünomodülatör sitokindir. IL-21'in ana fonksiyonları; B hücrelerinin proliferasyonu ve plazma hücrelerine farklılaşması, Ig üretimi, T lenfositlerinin proliferasyonu, T ve NK hücrelerinin sitotoksitesinin arttırılması ve miyeloid monositlerin DH'e farklılaşması üzerinedir.^{71,80} Bu etkilere esas olarak JAK/STAT, mitojen ile aktifleşen protein kinaz (MAPK) ve fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3K) yollarının aktivasyonu aracılık eder.⁸¹ Aynı zamanda güçlü bir antitümör aktiviteye sahiptir ancak otoimmün hastalıkların gelişimi ile de ilişkilidir. Psoriasis, atopik

dermatit, lupus eritematozus ve melanom gibi çeşitli deri hastalıklarının patogeneğinde kritik bir rol oynar.⁸⁰ Literatürde psoriazisli hastaların periferik kanında IL-21 ve IL-21+ CD4+ T hücreleri, IL-21+ Th17 düzeylerinin önemli ölçüde arttığına ve hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğine dair yayınlar mevcuttur.^{82,83} Psoriazisli hastaların lezyonlu derisinde ve periferik kanında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL-21 ve IL-21R ekspresyonunun arttığı saptanmıştır.⁸⁴ IL-21, naif T hücrelerinin, Th17 hücrelerine farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. Aynı zamanda transkripsiyon faktörü forkhead kutusu p3 (Foxp3) ekspresyonunu azaltarak Treg hücrelerinin farklılaşmasını inhibe eder. Keratinositler üzerinde mitojenik etkileri olup epidermal hiperplaziye neden olur.⁸⁵ Özetle psoriazis patogeneğinde, Th17/Treg dengesini düzenleyerek ve doğrudan Th17 farklılaşmasını uyararak patojenik bir rol oynadığı düşünülmektedir.^{71,80}

IL-22: IL-10 ailesinin bir üyesi olup başlıca Th17, Th22, NK hücreleri, nötrofiller ve lenfositler tarafından sentezlenir. Reseptörü, IL-22R1 ve IL-10R2 olmak üzere iki heterodimer alt birimden oluşur. IL-22, özellikle keratinositler, epitel hücreleri ve hepatositler olmak üzere, hematopoietik olmayan stromal hücrelerden oluşan mukozal yüzeylerin konak savunmasında ve doku onarımında önemli işlevlere sahiptir. Nötrofillerden üretilen IL-22, antibakteriyel savunma için gereklidir. Keratinositlerde IL-22 ile indüklenen sinyal transdüksiyonu özellikle STAT3 sinyal molekülünün aktivasyonuna neden olur. IL-22'nin hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkileri vardır. Deride patolojik hasara yol açarak psoriazis patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir.⁷¹ Psoriazisli hastaların serum IL-22 düzeyi ve lezyonlu derilerindeki IL-22 haberci RNA (mRNA) ekspresyonu sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde yüksek ve hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur. Tedavi sonrası, her ikisinde de belirgin bir azalma izlenmiştir.^{86,87,88,89} IL-22, diğer proinflamatuvar maddelerle birlikte salındığında, IL-17A'nın etkilerini arttırmaktadır. Bu nedenle, aynı anda IL-17A ve IL-22 üretimini engellemek gerekir.⁹⁰ IL-22'nin psoriazis patogeneğinde patolojik rolü, epidermal AMP'in üretimini arttırmak, keratinosit diferansiasyonunu engellemek, keratinosit proliferasyonunu, matriks metalloproteinaz (MMP)1, MMP3 üretimini indüklemek ve doku degradasyonuna yardımcı olmak, kemokin salınımı ile lezyonlu alana nötrofil kemotaksisine neden olmak şeklinde özetlenebilir. Ayrıca IL-22, IL-17, IL-20 ve TNF- α ile sinerjistik olarak etkileşerek hastalık progresyonunu

düzenleyebilir.⁸⁹ İnflamasyon sırasında doku tepkilerini düzenleyen anahtar bir sitokin olan IL-22, birçok kronik inflamatuvar hastalıkta artmış şekilde eksprese edilir. Bu durum IL-22'yi biyolojik olarak olası bir terapötik hedef haline getirir. Ancak IL-22'nin inflamasyondaki dual karakteri, yani farklı hastalıklarda koruyucu veya proinflamatuvar olması, bu hedefin uygulanmasını karmaşılaştırır.⁷¹

IL-23: IL-12'de bulunan bir p40 alt biriminin ve IL-23'e özel bir p19 alt biriminin disülfid bağıyla bağlanmasıyla oluşan heterodimer bir sitokindir. Esas olarak aktive monositler, makrofajlar ve DH olmak üzere keratinositler tarafından da salgılanır. Etkilerine IL-23R α ve IL-12R β 1 olmak üzere iki transmembran proteinden oluşan bir hücresele reseptör kompleksi aracılık eder. IL-12R β 1, aynı zamanda IL-12 reseptörünün bir parçası iken; IL-23R α , IL-23 reseptör kompleksine özgüdür. Reseptör bellek T hücreleri, NK T hücreleri, monositler, DH ve keratinositler üzerinde bulunur ve bu hücreler IL-23'e yanıt olarak, STAT3'ü aktive ederek IL-23'e bağlı gen ekspresyonuna yol açar. IL-23, AMP sentezini arttıran, bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı koruyucu bağışıklık tepkilerinde rol oynayan önemli bir sitokindir. Aynı zamanda otoimmün inflamasyonun ana düzenleyicisi olarak, spondiloartropati, MS, RA, İBH gibi birçok otoimmün hastalığın patogenezinde yer alır. Th17 hücrelerinin farklılaşması ve sağkalımı için anahtar sitokindir. IL-23, Th17 hücre fenotipini korumak için psoriazisin inflamatuvar kaskadında erken hareket eden ve IL-17A/F, IL-22, IL-26, IFN- γ ve granülosit monosit stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi efektör sitokinlerin üretiminde kritik olan düzenleyici bir sitokindir. IL-23 reseptörü naif T hücrelerinde eksprese edilmediğinden, Th17 hücre farklılaşmasını doğrudan destekleyemez.^{91,92} Th17 hücrelerinin farklılaşması, dermal DH tarafından salınan IL-6 ve TGF- β ile aktive edilir, retinoid ilişkili öksüz çekirdek hormon reseptörü (ROR) γ t ekspresyonu sağlanır. ROR- γ t, IL-17A ve IL-23R ekspresyonunu destekler, fenotip daha sonra IL-23 tarafından korunur. IL-23'ün yokluğunda, Th17 fenotipi kaybolur. Bu süreçler ile IL-17'nin üretiminde IL-23'ün temel rolü vardır.^{7,93} Psoriazis hastalarının lezyonlu derilerinde ve serumlarında, sağlıklı kontrollere oranla psoriazis şiddeti ile korele IL-23 düzeyinin arttığı gösterilmiştir.^{94,95,96,97} IL-23'ün patojenik Th17 popülasyonlarını korumasındaki temel rolü göz önüne alındığında, IL-23'ün blokajı güvenli ve etkili bir hedeftir. IL-23'ün bloke edilmesi, patojenik Th17 hücrelerinin sayısındaki ve/veya aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak dolaşımdaki

IL-17A düzeylerini düşürür. Bununla birlikte, muhtemelen diğer hücreler IL-23 uyarımından bağımsız olarak IL-17 ürettiği için IL-17 tamamen ortadan kaldırılmaz. IL-23p19'u inhibe eden risankizumab, guselkumab ve IL-12/23p40 alt birimini inhibe eden ustekinumab gibi bir dizi ajan, şu anda psoriasis tedavisinde yüksek düzeyde etkinlik, iyi bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profili ile etkinlik göstermektedir. IL-23 alt birimi p19'un seçici olarak bloke edilmesinin, IL-23 ve IL-12 tarafından paylaşılan p40 alt biriminin bloke edilmesine göre potansiyel faydaları vardır. IL-12, Th1 farklılaşmasını ve dolayısıyla patojenlere karşı bağışıklık tepkisini yönlendirmek için gereklidir. IL-23 bloke edildiğinde, IL-12 bozulmadan kalırsa birçok konak savunma işlemi çalışabilir. Ayrıca IL-23 inhibisyonu, IL-17 inhibisyonuna kıyasla efektiför bağışıklık mekanizmalarına daha uzun süreli baskılama sağlamasına rağmen daha düşük yan etki ve enfeksiyon riski potansiyeline sahiptir.^{41,72,91}

IL-27: IL-12 ailesinin bir üyesi olan p28 ile Epstein-Barr virüs (EBV) tarafından indüklenen gen proteini 3 alt birimlerinden oluşan ve esas olarak DH, makrofaj, monosit gibi aktifleştirilmiş antijen sunucu hücreler (ASH) tarafından üretilen, yakın zamanda keşfedilen bir sitokindir. Oldukça karmaşık bir sitokin olup, Th1 farklılaşmasını destekleyip aktivitelerini arttırırken, Th17 hücreleri üzerinde immüno-supresif ve antiinflamatuvar etkiler sergiler. İlk raporlar, IL-27'nin, STAT1 bağımlı yolların aktivasyonu ve IFN- γ salınımı aracılığıyla naif T hücrelerinden Th1 farklılaşmasını indüklediği yönündedir. Daha sonraları IL-27'nin, Th17 ve Th2 farklılaşmasını baskıladığı, makrofajlarda TNF- α ve IL-12; Th'de IL-2, IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği anlaşılmıştır. IL-27'nin patofizyolojik önemi RA, MS ve İBH gibi Th1/Th17 aracılı inflamatuvar hastalıklarda rapor edilmiş ve tartışılmıştır.^{98,99} Ancak, Th1/Th17 hastalıklarının hayvan modellerini kullanan çalışmalar değişken sonuçlar bildirmiştir; bazıları IL-27 ile hastalıkların alevlendiğini gösterirken, diğerleri IL-27 ile iyileşme raporlamışlardır. IL-27'deki artışın, Th1 hücrelerini aktive etmek için proinflamatuvar rolünü mü desteklediği yoksa Th17 aktivitesini sınırlamak için düzenleyici bir mekanizmanın işareti mi olduğu hala tartışmalıdır. Shibata ve arkadaşları¹⁰⁰ psoriasis hastalarında yüksek serum IL-27 seviyesi ile birlikte IL-27 salgılayan hücrelerin lezyonel infiltrasyonunun arttığını, bu durumun hastalık şiddeti ve serum IFN- γ seviyesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum IL-27'nin muhtemelen hastalık başlangıcını

desteklediğini gösterir. Daha sonra ise IL-27 enjeksiyonunun, spesifik olarak Th1 farklılaşmasını kolaylaştırarak imikimod ile indüklenen psoriasis benzeri deri lezyonlarını alevlendirdiğini raporlamışlardır.¹⁰¹ Chen ve arkadaşları¹⁰² ise sağlıklı kontrollere kıyasla orta-şiddetli psoriasis hastalarının lezyonlarında, IL-27 ve IL-27Ra ekspresyonlarının, serumda da IL-27 düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını; IL-27 rekombinant protein tedavisinin ise, esas olarak CD4+ T hücreleri tarafından IL-17 üretimini baskılayarak, imikimod ile indüklenen psoriasis benzeri deri lezyonlarını hafiflettiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, IL-27'nin psoriastide dual etkilerinin olduğunu, hastalığın başlamasını destekleyebileceğini, ilerlemiş inflamasyonunun ise yayılmasını engelleyebileceğini düşündürmektedir.

2.1.2.2 Diğer Psoriasis Klinik Tiplerinde Güncel İmmunpatogenez

Psoriasisın farklı klinik alt tipleri, farklı patomekanizmalar ile ilişkilidir. IL-23/Th17 aksı T hücre aracılı plak psoriastide merkezi bir rol oynarken, doğal bağışıklık sistemi, psoriasisın püstüler varyantlarında daha belirgin görev almaktadır.¹⁰³

Guttat psoriastide, streptokok süperantijenlerinin derideki T hücre ekspansiyonunu uyardığı düşünülmektedir. Streptokokal M proteinleri ile insan keratin 17 proteinleri arasında önemli bir dizi benzerliği olduğu gösterilmiştir. CD8 + T hücre IFN- γ yanıtlarının, moleküler benzerlik nedeniyle K17 ve M6 peptitleri tarafından ortaya çıkarılması, HLA-Cw6 aleli olan hastalarda gözlenmektedir.¹⁰⁴

Püstüler psoriasis, plak psoriastise göre artmış IL-1 β , IL-36 α ve IL-36 γ ekspresyonu ile ilişkilidir. Bununla birlikte, IL-17 sinyalizasyonu püstüler psoriastide de rol oynar ve IL-36R mutasyonlarının olmadığı JPP hastaları anti IL-17 tedavilere yanıt verirler.^{105,106}

Psoriasis plaklarına benzer şekilde, PsA'lı hastalarda sinovyal dokuda proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-1, IFN- γ , TNF- α yoğun şekilde eksprese edilir. Yine yapılan çalışmalardan elde edilen analizlerde, psoriastisle benzer şekilde PsA patogenezinde de Th17 ilişkili IL-23/IL-17 sitokin yolak aktivasyonunun kritik rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak bu iki hastalıkta farklı düzeylerde ve zamanlarda aktivasyon görülmektedir. Psoriastik deride sürekli eksprese edildiği halde, eklemdeki ekspresyonları, mevcut hücre infiltratına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. IL-

17, sinovyal fibroblastları ve makrofajları aktive ederek, IL1- β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerinin salınımına ve sonuçta kemik yıkımına neden olur. IL-22, entezlerde veya eklem kıkırdakları çevresinde osteoblast aktivasyonu ile yeni kemik oluşumuna yol açar. Proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF- α ise lokal sitokin ortamı ile sinerji içinde hareket eder.^{2,107,108}

2.1.3 Psoriasis Klinik Tipleri

Psoriasis, ortak özellik olarak eritem, skuam ve endürasyonu bulunduran, hastadan hastaya değişkenlik gösterebilen, çok sayıda klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Bir kişide aynı zamanda farklı varyantlar bir arada bulunabilir veya süreç içerisinde bu klinik tipler arasında geçiş izlenebilir. Klinik alt tipleri arasında kronik plak psoriasis, guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve özel bölge tutulumları ile giden tipler yer alır. Psoriasis ve psoriasis vulgaris terimleri bilimsel literatürde birbirinin yerine kullanılabilmeyle birlikte aslında farklı klinik alt tipler arasında önemli farklılıklar vardır.¹⁴

2.1.3.1 Kronik Plak Psoriasis

Psoriasis vulgaris olarak da bilinen kronik plak psoriasis, en sık görülen klinik tip olup, hastaların yaklaşık %90'ını oluşturur. Keskin sınırlı, simetrik yerleşme eğilimde, eritemli, üzeri gümüşü renkte lameller skuamlarla kaplı plaklarla karakterizedir. Bir lezyonun boyutu, noktasal bir papülden 20 cm çapın üzerine kadar değişebilir de, lezyonun ana hatları genellikle dairesel, oval veya polisiklidir. En sık tutulan alanlar, saçlı deri, diz, dirsek, lumbosakral bölge, el ve ayaklardır. Vücut yüzey alanı (VYA) tutulumunun derecesi sınırlı ya da yaygın olabilir. Lezyonlar travmaya maruz kalan alanlarda ortaya çıkabilir, bu durum Koebner fenomeni olarak adlandırılır. Skuamaların kaldırılması ile Auspitz bulgusu olarak isimlendirilen karakteristik noktasal kanama odaklarının izlendiği ıslak bir yüzey görülür. Hastalığın seyri kronik olup, relaps ve remisyonlarla seyreder. Plaklar aynı yerlerde aylarca, yıllarca sabit kalabilirken, tam remisyon da meydana gelebilir. Alevlenmeler sırasında, psoriatik lezyonlar sıklıkla kaşıntılıdır. İnvolüsyon ise sıklıkla merkezden başlar ve anüler şekilli psoriatik lezyonlarla sonuçlanır.^{2,14}

2.1.3.2 Guttat Psoriazis

Akut başlangıçlı eritemli skuamli çok sayıda papül veya küçük plaklarla karakterize formdur. Çocuk ve adolesanlarda daha sık izlenir. Öyküde genellikle 2-3 hafta öncesinde geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu bulunur. Hastaların yarısından fazlasında, yeni geçirilmiş bir streptokok enfeksiyonuna işaret eden yüksek bir antistreptolizin O, anti-deoksiribonukleaz B veya streptozim titresi bulunur. Guttat psoriazisi olan hastaların yaklaşık üçte biri erişkin yaşamları boyunca plak tip psoriazis geliştirir.^{14,109}

2.1.3.3 Eritrodermik Psoriazis

Eritrodermik psoriazis, VYA'nın %90'ından fazlasının eritemli ve inflame olduğu akut bir durumdur. Psoriazisin her klinik tipinde gelişebilir ve acil tedavi gerektirir. Başlangıcı ani veya kademeli olabilen jeneralize eritem ve skuam ile karakterizedir. Eşlik eden ateş, üşüme-titreme, halsizlik, taşikardi, hipo/hipertermi, dehidratasyon, artralji, periferik lenfadenopati, sıvı-elektrolit bozuklukları, yüz, pedal ve pretibial bölgede ödem bulunabilir. Gelişiminde sistemik kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi, potent topikal kortikosteroidlerin aşırı kullanımı, enfeksiyonlar (özellikle insan immün yetmezlik virüsü(HIV)), TNF- α inhibitörleri, lityum, antimalaryaller, trimetoprim-sulfametoksazol gibi ilaçlar, alkolizm gibi pek çok faktör rol oynayabilir. Psoriatik eritrodermayı diğer eritroderma nedenlerinden ayıran özellikler arasında, kişide bilinen psoriazis öyküsünün olması, daha öncesinde psoriazis için karakteristik yerleşim yerlerinde plakların olması, karakteristik tırnak değişiklikleri ve yüzde merkezi tutulumunun olmaması yer alır.^{2,14}

2.1.3.4 Püstüler Psoriazis

Püstüler psoriazis, çok sayıda birleşme eğiliminde steril püstüllerle karakterizedir. Lokalize veya jeneralize olabilir. Palmoplantar püstüler psoriazis ve Hallopeu'nun akrodermatiti olmak üzere 2 farklı lokalize fenotip tanımlanmıştır. Her ikisi de el ve ayakları etkiler. Palmoplantar püstüler psoriazis, sadece palmoplantar bölgeye sınırlı olup, avuç içi ve ayak tabanlarında steril püstüller ve sarı kahverengi

maküller ile seyreder. Hallopeu'nun akrodermatitinde ise el ve ayak parmaklarının distal kısımlarında püstüller izlenir ve tırnak ünitesi etkilenir. JPP, sistemik semptomların eşlik edebildiği yaygın eritem ve subkorneal püstüllerle karakterize, akut ve hızlı ilerleyen bir klinik seyir gösterir.^{2,14,35}

2.1.3.5 Özel Bölge Tutulumlarına Göre Psoriasis

Psoriasisli hastalarda, saçlı deri, fleksural alanlar ve tırnak gibi bazı özel bölgelerde tutulum izlenebilir. Saçlı deri en sık etkilenen bölgelerden biridir. Seboreik dermatitten, psoriatik plakların yüzün periferine, kulak arkası ve enseye yayılabilmesi, sınırları keskin ayrık plaklar şeklinde görülmesi gibi özelliklerle ayrılabilir. Seboreik dermatitin skuamaları psoriazise göre daha sarımsı ve yağlı görünümündedir. Ancak bazen her iki hastalığı ayırt etmek mümkün olmayabilir. Psoriasis ve seboreik dermatitin belirtilerinin bir arada görüldüğü klinik tip sebopsoriazis olarak adlandırılır. Genellikle saçlarda herhangi bir değişikliğe yol açmaz, nadiren alopesi gelişebilir.

Fleksural bölge tutulumu parlak kırmızı-pembe, keskin sınırlı, erode ince plaklar ile karakterizedir. Kronik plak psoriazisten daha az skuam izlenir. Genellikle merkezi bir fissür bulunur. En sık kulak arkası, intergluteal alan, inguinal kıvrım, koltuk altı ve meme altı gibi bölgeler etkilenir. Sadece fleksural alanların tutulumu ile giden klinik tip invers psoriasis olarak adlandırılır. Tetikleyici faktörler arasında dermatofit, kandida ve bakteriyel enfeksiyonlar bulunur.

Psoriasisin tırnak tutulumu hastaların yarısından fazlasında görülmektedir. Hastalık %5-10 oranında yalnızca tırnak tutulumu ile karşımıza çıkabilir. El tırnakları, daha hızlı uzaması nedeniyle ayak tırnaklarına göre daha sıklıkla tutulur. Psoriatik tırnağın klinik görünümü, inflmatauar süreçten etkilenen yapıya bağlı olarak değişir. Tırnak matriksi, tırnak yatağı ve hiponışyum etkilenebilir. Tırnak matriksinin tutulumuna bağlı olarak pitting (toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar), lökonişi ve onikodistrofi; tırnak yatağı tutulumuna bağlı onikoliz, yağ damlası veya somon lekesi, splinter hemoraji ve subungual hiperkeratoz görülür. Tüm tırnak matrisi tutulmuşsa beyazımsı, ufalanan bir tırnak gözlenir. En sık görülen bulgu pitting olup, bir tırnakta 10 pitting veya tüm tırnaklarda 50'den fazla pitting olması, psoriasisin

kanıtı olarak kabul edilir. Patolojik olarak proksimal tırnak matriksinde bozulmuş keratinizasyon sonucu parakeratotik hücre oluşumuna karşılık gelir. En patognomik belirti ise yağ damlası veya somon lekesi olarak adlandırılan, tırnak plağının altına lökositlerin ekzositozu sonucu oluşan, kenarları kırmızı sarımsı-kahverengi lekedir. Psoriatik tırnak tutulumu eklem tutulumu ile ilişkilidir ve PsA'lı hastaların %80 kadarında tırnak bulguları izlenir.^{2,14,35}

Psoriazisli hastalarda oral mukoza değişikliklerinin varlığı tartışmalı bir konudur. Bazı yazarlar aralarındaki histopatolojik benzerliklere dayanarak oral lezyonların varlığını psoriazisin belirtisi olarak kabul ederken, bazıları da oral lezyonların aynı antite olarak kabul edilebilmesi için kutanöz hastalığa paralel bir seyir izlemesi gerektiğini iddia etmektedir.¹¹⁰ Fissüre dil ve coğrafik dil, psoriazisli hastalarda topluma göre daha yüksek prevalansta görülmektedir.^{111,112,113} Ulmanky ve arkadaşları¹¹⁴ coğrafik dilin psoriazisin geçici bir bulgusu olduğunu, fissüre dilin ise geç ve kalıcı bir bulgu olduğunu öne sürmüştür. Psoriazis hastalarının büyük çoğunluğunun erişkin yaşta teşhis edilmesinden dolayı fissüre dil daha sık görülebilir ve ayrıca bazı hastalarda her iki bulgu bir arada da bulunabilir.¹¹⁰

2.1.4 Psoriazis Şiddetinin Değerlendirilmesi

Psoriazis şiddetinin değerlendirilmesi, hem klinik pratikte hem ilaç araştırmalarında çok değerli olup, tedavinin planlanması ve etkinliğinin değerlendirilmesi için klinisyene yol göstericidir. Hekim tarafından kullanılan objektif ölçekler ve hastaların yaşam kalitesine olan etkilerinin değerlendirildiği çok sayıda ölçek mevcuttur. Hastalığı tüm yönleriyle değerlendiren, herkes tarafından ortak kullanılan tek bir ölçek yoktur. Şiddet tanımlamasında en sık kullanılan, en iyi bilinen ve hemen tüm ilaç araştırmalarında sıklıkla birincil sonlanım noktasını değerlendirmek için yararlanılan ölçek PAŞİ'dir. PAŞİ hesaplanması için, dört vücut bölgesinde baş/boyun, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler olmak üzere, 0-4 arasında derecelendirilen eritem, deskuamasyon ve endürasyon puanları toplanır ve bu değer lezyonların kapladığı yüzey alanı değeri ile (0=%0; 1=%10'dan az, 2=%10-29; 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70- 89, 6=%90'dan çok) çarpılır. Elde edilen skor, o bölgenin ağırlık katsayısı (baş/boyun=0,1; üst ekstremiteler=0,2; gövde=0,3; alt

ekstremiteler=0,4) ile çarpılır. Her bir vücut bölgesi için elde edilen puanlar toplanarak toplam PAŞİ skoru elde edilir. PAŞİ skoru minimum 0, maksimum 72 olmak üzere 0-72 değerleri arasında değişir (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. PAŞİ (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) skorunun hesaplanması

Lezyon Skoru	Baş/Boyun					Üst Ekstremiteler					Gövde					Alt Ekstremiteler				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Eritem																				
Deskuamasyon																				
Endürasyon																				
Toplam Lezyon Alan Skoru																				
Tutulum Alanı Skoru	Baş/Boyun					Üst Ekstremiteler					Gövde					Alt Ekstremiteler				
0=%0																				
1=<%10																				
2=%10-29																				
3=%30-49																				
4=%50-69																				
5=%70-89																				
6=%90-100																				
Alan Katsayısı	Baş/Boyun					Üst Ekstremiteler					Gövde					Alt Ekstremiteler				
	*0,1					*0,2					*0,3					*0,4				
<p><u>PAŞİ SKORU =</u> Her bir anatomik bölge için ((toplam lezyon alan skoru x tutulum alanı skoru) x alan katsayısı) hesaplaması yapılır. Her bir anatomik bölge için elde edilen skorların toplamı PAŞİ skorunu oluşturur.</p>																				

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde bir diğer nesnel ölçüt VYA'dır. Lezyonların kapladığı alanın % dağılımını ölçen VYA, PAŞİ uygulanmadığı durumlarda kullanılabilir basit bir ölçektir. Erişkinde, baş/boyun ve her bir kol %9, her bir bacak %18, gövde %36, genital bölge ise VYA'nın %1'ini oluşturur. Ek olarak VYA, hastanın kendi avuç içinin vücut yüzeyinin %1'ini oluşturduğu kabul edilerek de hesaplanabilir. Ayrıca psoriasisın psikososyal boyutunu ve yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek için, psoriazise özgü olmamakla birlikte, hasta bazlı bir ölçek olan DYKİ kullanılmaktadır.

VYA ≤ 10 , PAŞİ ≤ 10 ve DYKİ ≤ 10 hafif plak psoriasis, VYA > 10 , PAŞİ > 10 ve DYKİ > 10 orta-şiddetli plak psoriasis olarak tanımlanır. VYA ve PAŞİ skoru 10'un altında olmasına rağmen DYKİ'nin 10'un üzerinde olması hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki negatif etkisini yansıtır. Bu durum genellikle görünür alanların tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulum, genital tutulum, avuç içi/ayak tabanı tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin dirençli plakların ve artrit varlığı durumlarında görülür. Bu belirtiler varlığında VYA ve PAŞİ skoru 10'un altında olmasına rağmen hastalık orta şiddetli olarak sınıflandırılır.^{1,2,14,115}

2.1.5 Psoriasis Komorbiditeleri

Psoriasis tipik olarak deriyi etkilemekle birlikte eklemleri de etkileyebilen bir dizi hastalıkla ilişkilendirilmiştir. İnflamasyon psoriatik deri ile sınırlı değildir ve farklı organ sistemlerinde de tutulum izlenebilir. Bu nedenle, psoriasisın sadece dermatolojik bir hastalıktan ziyade sistemik bir antite olduğu düşünülmektedir.

Psoriasis varlığında artmış prevalansla görülen hastalıklar, eşlik eden hastalıklar ve/veya komorbid hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Psoriasis komorbiditeleri arasında en sık PsA olmak üzere KVH, metabolik sendrom, obezite, tip 2 DM, HT, dislipidemi, İBH, ABOYKH gibi sistemik inflamasyonla ilişkili hastalıklar, sistemik ve kutanöz maligniteler, KBH, KOAH, OUAS, depresyon gibi psikolojik/psikiyatrik bozukluklar, osteoporoz, parkinsonizm, vitiligo ve alopesi areata gibi otoimmün hastalıklar ve periodontitis bulunmaktadır. Komorbiditeler orta ve şiddetli psoriasis olan hastalarda daha sık görülmekte olup, etyolojisinde artmış sistemik inflamatuvar yük, benzer immünolojik patogenezi ve genetik altyapı suçlanmaktadır.^{2,10,15,16,17,18,19}

Psoriatik artrit (PsA): Psoriasis ile ilişkili bir inflamatuvar artrit olup, psoriasisli hastaların %40'a yakınında görülür, yaklaşık %15'inin teşhis edilmemiş olduğu düşünülmektedir.¹⁵ Sıklıkla deri bulguları daha önce görülse de, hastaların %10-15'inde PsA semptomları deri tutulumundan önce ortaya çıkar. PsA'nın erken teşhisi önemlidir, çünkü hastalığın ilerlemesi sıklıkla fonksiyon kaybına ve geri dönüşü olmayan eklem destruksiyonuna yol açar. PsA tanısını koydurucu spesifik serolojik testler yoktur, ancak önemli bir ayırt edici özellik, periartiküler inflamasyonun ortaya

çıkmasından yıllar sonra gelişebilen radyografik eroziv değişikliklerdir. Şiddetli psoriasis hastalığında daha sık görülür. Artritin prognozu ile ilişkili risk faktörleri; ilk başvurunun erken yaşta olması, kadın cinsiyet, poliartiküler tutulum, genetik yatkınlık ve hastalığın erken döneminde radyografik belirtilerin ortaya çıkmasını içerir. Klinik olarak, en sık mono- veya asimetrik oligoartrit olmak üzere distal interfalangeal eklemlerin artriti, romatoid artrit benzeri tutulum, mutilan artrit ve aksiyel tutulum ile giden artrit (spondiloartrit, sakroileit) şeklinde 5 farklı tipte karşımıza çıkar. Eşlik eden daktilit veya entezit olabilir.^{14,116}

Kardiyovasküler hastalık (KVH): Psoriasis hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinin (HT, dislipidemi, tip 2 DM, metabolik sendrom, obezite) yanı sıra bu durumlardan bağımsız olarak, direkt KVH sıklığında (inme, ateroskleroz, miyokart enfarktüsü (MI), koroner arter hastalığı (KAH) ve endotelyal disfonksiyon) genel popülasyona göre bir artış izlenmektedir. Yani psoriasis, hastalık şiddeti ile korele, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Tedavide yaygın olarak kullanılan metotreksat ve TNF- α inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkisi olduğu düşünülmektedir.^{2,117,118}

Metabolik sendrom: Abdominal obezite, yüksek trigliserid düzeyi, düşük yüksek dansiteli lipoproteinler, HT, yüksek kan şekeri değerleri ve/veya insülin direnci ile karakterizedir. Protrombotik ve proinflamatuvar bir durum olup, hem kendisi hem de parametrelerinin her biri tek başına KVH için artmış risk faktörüdür. Psoriasis hastalarında prevalansı %15-20 gibi yüksek orandadır ve psoriasis hastalık şiddeti arttıkça daha sık izlenmektedir.^{119,120}

Obezite: Psoriasis obezite için bağımsız bir risk faktörüdür. Aynı zamanda psoriasis ile obezite arasında çift yönlü bir ilişki bulunur, yani obezite psoriasis varlığını artırırken, psoriasisin de obezite riskini artırdığı düşünülmektedir.¹²¹ Psoriasis şiddeti obezite ile korele olup kilo kaybı ile PAŞİ değerlerinde gerileme elde edilebilmektedir.¹²² Aynı zamanda obez hastalarda tedaviye yanıt daha düşük olup, infliksimab gibi kiloya göre doz ayarlaması yapılabilen biyolojik ajanlarla tedavi ön plana çıkmaktadır.¹²³

Hipertansiyon (HT): Psoriasis ve HT arasındaki ilişki tam olarak netleştirilemese de, psoriasis hastalarında hastalık şiddeti ile korele yüksek HT prevalansı saptanmıştır.^{124,125} Aynı zamanda psoriasis hastalarında HT'un daha dirençli seyrettiği

bildirilmiştir.¹²⁶ Beta blokerlerin psoriasis tetikleyebileceği bilinmektedir, her iki hastalığın birlikteliği durumunda tedavi titizlikle planlanmalıdır.¹²⁷ Psoriasis tedavisinde uzun süredir kullanılan siklosporinin de hipertansif etkileri mevcut olup bu tedavi altındaki hastaların dikkatli şekilde izlenmesi önerilmektedir.¹²⁸

Dislipidemi: Psoriasis hastalarında, hastalık şiddetiyle orantılı olarak dislipidemi prevalansının arttığı düşünülmektedir.¹²⁹ Psoriasis tedavisinde kullanılan asitretin ve siklosporin gibi ajanların da dislipidemiye neden olduğu bilinmektedir. Riskli hastalarda dislipidemi yapma ihtimali olan bu ilaçlardan kaçınılması ve hastaların rutin olarak açlık kan lipid profilinin değerlendirilmesi önerilmektedir.¹

Tip 2 Diabetes mellitus (DM): Psoriasis ile artmış serum açlık glukoz seviyeleri, hiperinsülinemi, insülin direnci ve tip 2 DM arasında ilişki mevcuttur.¹³⁰ Psoriasis, tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörü olup, psoriasisli hastalarda hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak tip 2 DM prevalansı artar.¹³¹ Ayrıca DM daha agresif seyrederek, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığını artırır.¹³² Hastalara DM açısından uygun değerlendirilmelerin yapılması önerilir.¹³³

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH): Psoriasis ve İBH arasındaki ilişki net olarak anlaşılamasa da, bu hastalıkların sık birliktelik gösterdiği bilinmektedir.¹³⁴ İBH tanısı olan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, ülseratif kolitli (ÜK) hastalarda 3,8 kat, Crohn tanılı hastalarda 1,6 kat artmış psoriasis sıklığı saptanmıştır.¹³⁵ Başka bir çalışmada ise psoriasisli hastalarda ÜK oranı %1.1, Crohn hastalığı oranı %0.92 iken, kontrol grubunda sırasıyla %0.56 ve %0.45 saptanmıştır.¹³⁶ Her iki hastalık birliktelik gösterdiğinde adalimumab ve infliksimab gibi anti-TNF inhibitörleri ve IL-12/23 inhibitörü olan ustekinumab tedavide tercih edilebilir. IL-17 inhibitörlerinin mevcut İBH'ni kötüleştireceği bilinmekte olup, bu grup hastalarda kullanımı önerilmemektedir.¹⁶

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (ABOYKH): Aşırı alkol kullanımı olmaksızın hepatositlerde aşırı trigliserid birikmesi olarak tanımlanan ABOYKH, psoriasis hastalarında en sık görülen karaciğer hastalığıdır.¹⁸ Hafif hepatik steatoz, alkole bağlı olmayan steatohepatit, daha şiddetli olgularda ise fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişebilmektedir. Psoriasis hastalarında ABOYKH sıklığının yaklaşık 2 kat arttığı saptanmıştır.¹³⁷ Bu grup hastalarda metotreksat, siklosporin ve asitretin gibi hepatotoksik ilaçlar tercih edilmemelidir. Psoriasisli hastalarda

metotreksat kullanımı ile karaciğer fibrozisi gelişime riski, RA'li hastalara oranla 2 kat artmıştır.¹³⁸

2.1.6 Psoriazis Tedavisi

Psoriazis tedavisi, başta hastalık şiddeti olmak üzere, hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkileri, eşlik eden komorbiditeler, hasta beklentisi, tedavilerin olası yararları ve potansiyel yan etkileri dikkate alınarak kişi bazında bireyselleştirilerek planlanır. Hafif plak psoriaziste topikal tedavi veya dirençli durumlarda fototerapi tercih edilir. Orta şiddette ve şiddetli hastalığı olan yaygın tutulumlu plak psoriazis hastalarının yönetiminde ise sistemik konvansiyonel ilaçlar, biyolojik ajanlar veya kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır.^{1,14}

2.1.6.1 Topikal Tedavi

Psoriazis hastalarının %70-80'i hafif şiddetli sınırlı/lokalize hastalığa (VYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 ve DYKİ ≤ 10) sahip olup monoterapi şeklinde topikal tedavi ile yönetilmektedir. Topikal tedavi, psoriazis yönetimindeki en yaygın tedavi şeklidir. Şiddetli hastalıkta sistemik ajanlar ve fototerapi ile kombinasyon şeklinde de kullanılabilir. Topikal tedavide öncelikli seçenekler olarak kortikosteroidler, D vitamini analogları (kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol), retinoid türevleri (tazaroten), topikal kalsinörin inhibitörleri (pimekrolimus ve takrolimus) bulunmaktadır. Salisilik asit ve destekleyici tedavi olarak nemlendiriciler diğer topikal tedavi seçenekleri arasındadır. Antralin, tarihi değeri olan topikal bir tedavi olup güncel kullanımda yaygın olarak tercih edilmemektedir.¹

Topikal tedavi, hasta beklenti ve özellikleri yanında, lezyonların yerleşim yeri, infiltrasyonu, eritemin derecesi ve skuam miktarı gibi lezyonun özelliklerine göre seçilir. Topikal tedavilerin daha güçlü olanları, başlangıç dönemlerinde ve kısa süreli olarak hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamak amacıyla kullanılmalı, daha sonra ise aralıklı kullanıma geçilmelidir. Hastalığı kontrol altında tutmak amacıyla uzun dönem topikal tedavi gereksinimi olan hastalarda en az yan etkiye sahip olan ilaçlar seçilmelidir. Oklüzyon, akral bölge gibi uygun lokalizasyondaki kalın plaklarda veya tırnaklarda özellikle kortikosteroidlerin etkinliğini arttırıcı bir uygulama olarak tercih edilebilir. Topikal tedaviye yüksek uyum, tedavi başarısının önemli bir şartı olup, başta

ilaç, formülasyon seçimi ve günlük uygulama sayısı olmak üzere hasta uyumunu etkileyebilen tüm faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.^{1,14}

Topikal kortikosteroidler topikal tedavide en çok tercih edilen ilaçlardır. Psoriatik plaklarda hızlı kontrolün sağlanması amacıyla plak kalınlığına göre 2-4 hafta kısa dönem güçlü bir topikal kortikosteroid veya kalsipotriol-betametazon dipropionat kombinasyonunun kullanımı önerilir. Bu tedavi yeni lezyon çıkışı halinde aralıklarla tekrarlanabilir. Çok güçlü ve güçlü kortikosteroid sınıfları ile kalsipotriol-betametazon dipropionat kombinasyonu başta atrofi olmak üzere yan etkiler nedeni ile uzun süreli düzenli kullanımda önerilmez. Topikal kortikosteroidlerin günde tek bir kez uygulanması yeterli olup yan etki riskini de azaltmaktadır. Klobetazol gibi çok güçlü kortikosteroidler haftalık 50 gramın üzerinde kullanılmamalıdır.^{1,139}

Topikal tedavi ile idamede vitamin D analogları tercih edilecek seçenektir. Yaygın kullanımda hiperkalsemiye yol açabildiklerinden haftada 100 gramın üzerinde kullanılmamalıdır. İdame tedavisinde vitamin D analoglarının etkisiz veya intoleran olduğu hastalarda, tazaroten tercih edilebilir. Vitamin D analogları ve kalsinörin inhibitörleri günde iki kez, tazaroten ise günde bir kez şeklinde uygulanması önerilen tedavilerdir.^{1,140}

Kalın ve infiltrate, skuamı bol plaklarda, salisilik asit ile kısa bir başlangıç tedavisi veya kortikosteroid ile salisilik asit kombinasyonu uygulanabilir. Nemlendiricilerin düzenli kullanımı günlük deri bakımının bir bileşeni olup, kaşıntı gibi semptomlara sınırlı bir katkı sağlayabilir.^{1,140}

Yüz, fleksural alan ve genital bölge lezyonlarında, hastalık kontrolü için öncelikle düşük ve orta güçte kortikosteroidler kısa süreli kullanılabilir. Bu bölgelerde psoriaziste onaysız olmakla birlikte takrolimus ve pimekrolimusun günde iki kez uygulanması önemli bir topikal tedavi seçeneğidir.^{1,140}

Kortikosteroidler ve vitamin D analogları, başta fiks kombinasyon kalsipotriol-betametazon dipropionat olmak üzere kombine edilerek kullanılabilirler. Bu kombinasyon, özellikle idame döneminde hafta içi D vitamini analogu ve hafta sonu kortikosteroid tedavisi şeklinde de düzenlenebilir. Kortikosteroidlerin salisilik asit ile kombinasyonu penetrasyon ve etkinlik artışı sağladığından, kalın ve skuamı bol plaklarda tercih edilebilir. Kortikosteroid ve tazaroten kombinasyonu ise tazarotenin

irritasyon, kortikosteroidlerin atrofi yan etkilerinin azaltılmasının yanı sıra daha yüksek bir klinik etkinlik sağlar.^{1,140}

2.1.6.2 Fototerapi

Fototerapi, topikal tedaviye yanıtızsız, topikal tedavi nedeniyle yan etki geliştiren ya da lezyon yaygınlığı nedeniyle topikal tedaviye uygun olmayan hastalarda, yan etkisi, kontrendikasyonları ve fototerapi merkezine ulaşım gibi tedaviye uyum özellikleri dikkate alınarak uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Etki mekanizması DNA hasarı aracılığıyla nekroz ve apoptozisin indüksiyonu, Th1 ve Th17 hücrelerinin inhibisyonu, Th1/Th17'den Th2'ye şifin uyarılması ve proinflamatuvar sitokinlerin azalması, Treg hücrelerinin uyarılması sonucu, antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünmodülatör özelliklere dayanmaktadır. Psoriasis tedavisinde fototerapi seçenekleri arasında, geniş ve darbant ultraviyole (UV)B ve duyarlandırıcı olan psoralenle birlikte UVA (PUVA) bulunmaktadır. UVB'nin dalga boyu kısa olup, epidermiste hızla absorbe olur ancak dermise az miktarda penetre olur. UVA'nın ise dalga boyu daha uzundur, daha yavaş absorbe edilir ve bu nedenle dermisin derin tabakalarına penetre olabilir. Dabant UVB (dbUVB) fototerapisi, hem terapötik, hem maliyet etkin, hem de güvenli olması nedeniyle psoriasisde en yaygın kullanılan fototerapi seçeneğidir. Psoriasis hastalarında VYA'nın %10'undan fazlasında tutulum olduğunda ilk fototerapötik seçenektir. Tedaviye yanıtızsızlık ya da direnç, tedaviden sonra hızlı nüks, yüksek PAŞİ düzeyleri gibi durumlarda PUVA ikinci seçenektir. Psoriasisde fototerapi ile etkin tedavi için haftada 2-3 kez uygulama önerilmektedir. PUVA ile hayat boyu tedavide 200 seans, dUVB ile 350 seans üstü deri kanseri riskinde artış nedeniyle önerilmemektedir. Fototerapinin psoriasis tedavisinde siklosporin ile kombinasyonu kontraendike iken, asitretin ile kombinasyonu artmış etkinlik artışı sağlayarak kullanılır.^{1,141,142}

2.1.6.3 Sistemik Tedaviler ve İmmünpatogenez Üzerine Etkileri

Orta şiddette ve şiddetli hastalığı (VYA >10, PAŞİ >10 ve DYKİ >10) olan yaygın tutulumlu hastalarda ve el, ayak, saçlı deri, yüz, genital bölge ve tırnak gibi

özel bölgeler başta olmak üzere, lokalize/sınırlı, ancak topikal tedaviye dirençli hastalık varlığında sistemik tedavi planlanır.¹

2.1.6.3.1 Konvansiyonel Ajanlar

Metotreksat: Temel olarak antiproliferatif ve antiinflamatuvar olmak üzere birden çok etki mekanizmasına sahip bir folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktaza bağlanarak pürin sentezini inhibe eder. Aktive keratinositlerde ve T hücrelerinde RNA/DNA sentezini engelleyerek proliferasyonu baskılar. 5-aminoimidazole- 4-carboksamide ribonükleotide transformilaz enzimini inhibe etmesi sonucu; adenzin birikimi, lenfosit proliferasyonu, IL-1, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumu ve bu hücrelerin adezyonunu ve nötrofil kemotaksisini baskılayarak antiinflamatuvar etkiler gösterir. Ayrıca IL-22 düzeylerini azaltarak keratinosit proliferasyonu ve dermal inflamatuvar hücre infiltrasyonunu önler.^{1,143,144} Plak, püstüler, eritrodermik gibi birçok klinik formda ve PsA'da kullanılabilen, yavaş ve orta düzeyde etkili, uzun dönem kullanım için uygun bir ajandır. Monoterapi olarak, fototerapi ile ve psoriasis tedavisinde onaylı bütün biyolojik ajanlarla kombine edilerek kullanımı uygundur. Haftada tek doz, oral veya subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Tedaviye test dozunda (5-10 mg/hafta) başlanıp, klinik yanıtı göre 10-25 mg/hafta olacak şekilde doz ayarlamaları yapılır ve remisyon sağlandıktan sonra en düşük etkin doz ile devam edilir. Sık karşılaşılan yan etkileri arasında bulantı, kusma, stomatit, hepatotoksisite, baş ağrısı, ateş ve kemik iliği süpresyonu bulunmaktadır. Hepatotoksisite yalnızca ilaca bağlı olmayıp obezite, DM ve metabolik sendrom gibi komorbiditelerin varlığı ile de ilişkilidir. Kümülatif doz 3.5-4 grama ulaştığında, karaciğer biyopsisi değerlendirmede altın standart olmakla birlikte elastografi gibi invaziv olmayan yöntemler ile karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi önerilir. Metotreksat kullanan hastalarda tedaviye folik asit eklenmesi, hepatotoksisite de dahil olmak üzere etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltmaktadır.^{1,145,146,147} Gebelik kategorisi X olup teratojeniktir. Kadın ve erkeklerde metotreksat kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilir.¹⁴⁸

Asitretin: Etreinatın aktif metaboliti olan ikinci jenerasyon sentetik aromatik bir retinoiddir. Psoriasis tedavisinde kullanılan diğer ajanların aksine immünsupresif ve

sitotoksik etkileri yoktur. Etkisini hücre içinde, steroid-tiroid hormon ailesinin bir parçası olan sitozolik proteinler ve nükleer reseptörlerle etkileşime girerek 500'den fazla genin transkripsiyonunu değiştirmesiyle gösterir. Keratinosit proliferasyonunu baskımlarken, diferansiasyonunu artırır. IL-6 tarafından Th17 hücrelerinin uyarımını inhibe eder ve Treg hücrelerin farklılaşmasını destekler. Keratinositler tarafından VEGF salınımını ve nötrofil göçünü inhibe eder.^{139,149,150} Plak tip psoriaziste diğer geleneksel sistemik tedavilerden daha az etkili iken, jeneralize, palmoplantar püstümler ve hiperkeratotik varyantlarda daha yüksek etkinlik gösterir. Asitretin 0,25-1 mg/kg/gün arasındaki dozlarda kullanılmakta olup, monoterapi olarak kullanıldığında etkin dozu 25-50 mg/gün olarak bildirilmekte ve genellikle de kademeli doz artımı yapılarak 10- 50 mg/gün dozlarda kullanılmaktadır. En sık kombine edildiği tedavi ise fototerapidir. İmmüsupresif etkisi olmadığından, biyolojik ajanlarla kombinasyonu da uygun olabilir. PsA'da monoterapi olarak kullanılmazken, sistemik malignitesi olan hastalarda uygun bir tedavi seçeneğidir. En sık görülen yan etkileri arasında mukokutanöz yan etkiler, hepatotoksisite ve hiperlipidemi bulunur. Gebelik kategorisi X olup teratojeniktir. Tedavi suresince ve ilaç bırakıldıktan sonraki 3 yıl boyunca iki efektif yöntemle kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadın hastalarda alternatif tedavi bulunduğu sürece asitretin ilk seçenek olmamalıdır.^{1,147}

Siklosporin: Onbir aminoasitten oluşan nötral siklik polipeptid yapıda bir kalsinörin inhibitörüdür. T lenfositleri selektif olarak etkileyen ve temel hedefi Th olan immüsupresif bir ajandır. Kalsinörinin inhibisyonu, başta IL-2 olmak üzere çok sayıda sitokinin transkripsiyonunu inhibe eder. IL-2, T hücrelerinin, IFN- γ ve GM-CSF'ün tam aktivasyonu için gerekli olan bir sitokindir. IL-2'nin bozulmuş üretimi epidermiste ve dermiste T hücrelerin, NK hücrelerin ve ASH'in aktivasyonu inhibe eder. Siklosporin, T hücre aracılı B hücre yanıtlarını da inhibe edebildiğinden hem hücrel hem de humoral immüniteyi baskılar. Ayrıca keratinosit hiperproliferasyonunu ve mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe eder. Dermal kapiller endotelindeki hücrel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır.¹²⁸ Hızlı etki beklenen durumlarda tercih edilir. Psoriazis tedavisinde 2.5 mg/kg/gün dozunda başlanıp 4 hafta sonunda gerek görülürse maksimum 5 mg/kg/gün olmak üzere doz arttırılabilir. Kesintisiz olarak 6 aydan, toplamda 2 yıldan uzun süre kullanımı önerilmez. Güçlü immüsupresif etkileri nedeniyle genel olarak psoriazis tedavisinde

kullanılan diğ er ajanlarla kombine edilmez.^{1,147} En iyi bilinen yan etkileri arasında gingival hiperplazi, hipertrikoz, HT, nefrotoksisite ve hiperlipidemi bulunur.¹²⁸

2.1.6.3.2 Biyolojik Ajanlar

Biyolojik tedaviler, konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan veya yan etki ya da kontrendikasyon nedeniyle kullanılmayan, orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve PsA'lı hastaların tedavisinde kullanılırlar. Türkiye'de, anti-TNF'ler (etanercept, sertolizumab, adalimumab, infliksimab), anti-IL12/23 etkili ajan (ustekinumab), anti-IL-17A etkili ajanlar (sekukinumab, iksekizumab) ve anti-IL-23 etkili ajanlar (guselkumab, risankizumab) onaylı olarak kullanılabilir (Tablo 2.2.).¹

Tablo 2.2. Biyolojik ajanların etki mekanizması ve yapısal özellikleri

Biyolojik ajan	Etki mekanizması	Yapı
Etanercept	TNF- α inh	Dimerik reseptör füzyon proteini
İnfliksimab	TNF- α inh	Şimerik IgG1 monoklonal antikoru
Adalimumab	TNF- α inh	İnsan IgG1 monoklonal antikoru
Sertolizumab	TNF- α inh	Pegile humanize antikorun Fab kısmı
Ustekinumab	IL 12/23 ortak alt ünitesi p40 inh	İnsan IgG1 monoklonal antikoru
Sekukinumab	IL-17A inh	İnsan IgG1 monoklonal antikoru
İksekizumab	IL-17A inh	Humanize IgG4 monoklonal antikoru
Guselkumab	IL-23 alt ünitesi p19 inh	İnsan IgG1 monoklonal antikoru
Risankizumab	IL-23 alt ünitesi p19 inh	Humanize IgG1 monoklonal antikoru

Biyolojik tedavi öncesi ve takipler sırasında hastalar aktif veya kronik enfeksiyon, hepatit ve tüberküloz açısından sorgulanmalıdır. Akciğer filminde tüberküloz sekelinin olması, akciğer tüberkülozu olan bir hastayla son bir yıl içinde yakın temas içinde bulunulması, tedavi öncesi yapılan spesifik IFN- γ testinin pozitif veya ilk tüberkülin deri testi değerinin ≥ 5 mm olması durumlarında tüberküloza karşı koruyucu tedavi planlanmalıdır. Herhangi bir nedenle biyolojik tedavi kesilse bile 9 ay boyunca 300 mg/gün izoniazid tedavisine devam edilmelidir. Latent tüberküloz

tedavisinden 2 ay sonra biyolojik tedaviye başlanabilir.¹ Kronik hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastalarda, gastroenteroloji bölümü tarafından düzenli takip ve tedavi ile, karaciğer fonksiyon testleri ve viral yükün durumuna göre, gerekli olması halinde antiviral tedavi başlanarak biyolojikler kullanılabilir. HIV pozitif psoriasis hastalarında diğer tedavilere dirençli, viral yükü düşük kişilerde biyolojikler kullanılabilir. Psoriasisle birlikte önerilmemektedir.² Psoriasisle biyolojik tedavi kullanımı ile malignite ilişkisini değerlendiren, geniş kapsamlı ve uzun dönemli çalışmaların eksikliği nedeniyle malignite riski dışlanamamaktadır. Biyolojik tedaviye başlamadan önce ve takip sırasında hastalar mutlaka malignite açısından da sorgulanmalıdır. Tedavi öncesinde 5 yıldan uzun kür sağlanmış solid organ tümörü, melanom dışı deri kanseri olan olgularda biyolojik ajan planlanabilir. Biyolojik ajan ile tedavi sırasında malignite gelişmesi halinde tedavi derhal kesilmelidir.¹

Anti-TNF tedaviler evre 3 ve 4 konjestif kalp yetmezliğinde (KKY), kendisinde veya 1.derece akrabalarında demiyelinizan hastalık öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. Yine anti-TNF kullanımı ile tüberküloz reaktivasyon riskinin olduğu akıldaki bulundurulmalıdır. Anti-IL-17 ajanların ise kendisinde veya 1.derece yakınlarında İBH öyküsü olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Bu ilaçların, İBH seyrini kötüleştirebileceği veya tetikleyebileceği düşünülmektedir. İBH ve psoriasis birlikteliği olan hastalarda TNF- α inhibitörleri tercih edilebilir.^{18,72,151,152,153} Ek olarak Anti-TNF ve anti-IL-17 tedavilerinin kardiyovasküler komorbiditeyi azaltabileceği düşünülmektedir.¹⁵⁴ Yine kullanımda olan tüm biyolojik ajanların PsA tedavisinde de etkinliği bilinmekle birlikte, verilerin fazlalığı nedeniyle PsA tedavisinde anti-TNF ve anti-IL-17 ajanlar ön plana çıkmaktadırlar.¹

Etanersept, kristalize edilebilir fragman (Fc) IgG1 reseptörünün rekombinant insan dimerik füzyon proteini ve p75 TNF- α reseptörünün hücre dışı alanıdır. Dolaşımdaki TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmalı olarak baskılayarak TNF- α aracılı hücre sel yanıtı engeller. Dimerik yapısı sayesinde, protein iki serbest veya reseptöre bağlı TNF- α molekülüne bağlanabilir. TNF- α ile düzenlenen diğer proinflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini de baskılayarak, TNF- α tarafından yürütülen inflamatuvar döngüyü yavaşlatır. Etanersept, psoriatik deride NF- κ B transkripsiyonel aktivitesini azaltarak epidermal kalınlığı azaltır. Ayrıca psoriatik lezyonlarda IL-8 ve CCL20 gibi çeşitli kemokin ve sitokinlerin seviyelerini de

düşürerek, T hücrelerde, DH'de ve keratinosit hiperplazisinde azalmaya yol açar.¹⁵⁵ Subkutan uygulanır. Psoriasis tedavisinde indüksiyon dozu, 0.-12. haftalar arasında, haftada 2x25 mg veya 2x50 mg'dır. İdame dozunda, 13.-24. haftalar arasında, eğer 12. haftada PAŞİ 75 elde edilmişse, 2x25 mg/hafta veya 50 mg/hafta kullanılmaktadır. Eğer PAŞİ 75 elde edilememişse, minimum PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa tedaviye 2x50 mg/hafta dozunda devam edilir.¹ Diğer biyolojik ajanlardan farklı olarak, etanersept aralıklı tedavide de oldukça etkindir.^{156,157}

İnfliksımab, %25 fare, %75 insan kaynaklı şimerik IgG1 monoklonal antikor yapısında bir TNF- α inhibitörüdür. TNF- α 'ya yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır. Etkisini çözünebilir TNF- α 'yı bloke etmenin yanı sıra transmembran TNF- α 'ya bağlanarak apoptoz, kompleman lizisi, antikor ilişkili sellüler sitotoksiste ile gösterir.¹⁵⁵ İnfliksımab ile tedavi edilen hastalarda psoriatik lezyonlarda aktive T lenfositlerin apoptozu ile epidermal T hücrelerinde önemli düşüş gözlenir. Çözünür TNF'nin hem monomerik hem de trimerik formlarına bağlanabilir. TNF- α ile stabil kompleksler meydana getirmesi nedeniyle hızlı etki gösterir. TNF- α aktivitesinin baskılanması sadece T hücrelerini değil aynı zamanda keratinositleri ve endotel hücreleri de etkiler. Keratinosit proliferasyonu, diferansiasyonu, hücreler arası adezyon molekülü (ICAM)-1 ekspresyonunda azalmaya yol açar. Endotelyal adezyon molekülleri E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 ekspresyonunu azaltarak anti-anjiyogenetik etki gösterir. T hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engeller ve keratinosit proliferasyonunu inhibe eder.^{155,158} Kiloya göre doz ayarlaması yapılabilmekte olup, uygulama dozu kilogram başına 5 mg'dır. İntravenöz infüzyon yolu ile uygulanır. İndüksiyon tedavisi 0.-2.-6. haftalarda verilerek başlanır, idame tedavisinde infüzyon aralıkları 8 haftadır. Nötralizan antikor gelişimini azaltmak ve tedavi etkinliğini arttırmak için düşük doz metotreksat ile kombine edilebilir.¹

Adalimumab, TNF- α 'yı spesifik olarak bağlayan tamamı insan yapıda IgG1 monoklonal antikorudur. TNF- α ile TNF- α hücre yüzey reseptörü olan p-55 ve p-75 ilişkisini bloke ederek TNF- α 'nın biyolojik aktivitesini inhibe eder. Hem çözünür hem de membrana bağlı TNF- α üzerinde etkilidir. Ek olarak TNF reseptörü eksprese eden tüm mononükleer hücrelerde apoptozisi indükler. Serum sitokinleri, inflamasyonun akut faz reaktanları ve adhezyon molekülleri ekspresyonunu azaltır. Tüm bu etkiler

sonucu epidermal langerhans hücre (LH) sayısında artışa neden olurken, epidermal diferansiyasyon ve hiperproliferasyonda, DH, makrofaj ve T lenfosit sayısında azalmaya yol açar.¹⁵⁹ Psoriasis tedavisinde subkutan enjeksiyonlar şeklinde, indüksiyon dozu ilk uygulamada 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg şeklinde uygulanır. İdame dozunda 2 haftada bir 40 mg olarak devam edilir.¹

Sertolizumab, TNF- α 'ya karşı insanlaştırılmış monoklonal antikorun antijen bağlayıcı fragmanı (Fab) ile iki polietilen glikol (PEG) molekülünün birleştirilmiş halidir. Rekombinant yapıda olup insan Ig Fab parçasına, murin monoklonal antikorundan türetilmiş, kısa, hiperdeğişken bir bölge eklenmiştir. Fc kısmı içermeyen, pegilize yapıda ilk anti-TNF ajandır. PEG eklenmesi ile Fab parçasının dayanıklılığı ve yarı ömrü belirgin şekilde artırılmıştır. Yine diğer TNF- α inhibitörlerinden farklı olarak bivalent değil univalent yapıdadır. TNF- α 'nın hem çözünür, hem de membrana bağlı formlarını bağlayarak kuvvetli bir TNF- α inhibisyonuna neden olur. Fc kısmının olmaması, kompleman aracılı sitotoksiste ve antikora bağımlı hücrel sitotoksiste reaksiyonlarını engeller. Neonatal Fc reseptörüne bağlanmaması nedeniyle plasental transferi ihmal edilebilir düzeydedir ve gebelikte kullanılabilir. Psoriasis tedavisinde iki hafta aralıklarla 400 mg dozda subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır.^{160,161}

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak alt birimi p40'a yönelik tamamen insan yapıda IgG1 rekombinant monoklonal antikorudur. Hem IL-12 hem de IL-23'ün reseptör etkileşimini önler. Bu iki sitokin aralarındaki yapısal benzerliklere rağmen farklı immünolojik yollarda görevlidirler. Psoriasisin immünpatogenezinde aşırı aktivasyonları ile T hücre yanıtı düzenlenmektedir. IL-12, Th1 fenotipine farklılaşmayı stimüle ederek, IFN- γ , TNF- α ve IL-2 salgılatırken; IL-23, IL-6 ve TGF- β 'yı aktifleştirerek, Th17 fenotipine farklılaşma sonucu, IL-17, IL-22 sitokinlerinin salınımına neden olur. Ustekinumab IL-12/23 ile indüklenen hücre yüzeyi belirteçlerinin ekspresyonunu azaltarak, pro- ve antiinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu modüle ederek, psoriasis immünpatolojisindeki anormal sinyalleşme ve sitokin kaskadı aktivasyonunu kesintiye uğratar. Vücut ağırlığına göre doz seçimi yapılabildiğinden obez hastalarda kullanımı avantajlı olup, 100 kg dozunun altındaki hastalara 45 mg, 100 kg üzerindeki bireylere 90 mg dozunda subkutan uygulanır. 0-4. haftalarda indüksiyon dozu sonrası 12 haftada bir olmak üzere idame dozunda kullanılır. Seyrek dozlama hastalar tarafından tercih edilmekte olup tedavide kalımı

yükseltmektedir.^{162,163,164,165} Demiyelizan hastalıklar, lupus eritematozus, KKY'de ilk tercih, İBH'da ikinci tercih olarak komorbiditelerde kullanılabilmesi ek avantajlarındandır.¹

Sekukinumab ve iksekizumab, Türkiye'de psoriasis tedavisinde kullanımı onaylanmış IL-17A inhibitörü biyolojik ajanlardır. IL-17A, IL-17 sitokin ailesinin en bilinen ve etkili üyesidir. Sekukinumab, IL-17A'ya seçici olarak bağlanarak nötralize eden, IL-17 reseptörü ile IL-17A etkileşimini inhibe eden IgG1 izotipinde tümü insan yapıda rekombinan monoklonal antikordur. Psoriasis tedavisinde subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg, indüksiyon dozları 0, 1, 2, 3. ve 4. haftada olup, bunu takiben 4 haftada bir aylık idame dozu şeklinde uygulanır. İksekizumab, IL-17A'ya karşı geliştirilmiş humanize IgG4 monoklonal antikordur. IL-17A'yı nötralize ederek IL-17A reseptörüne IL-17A'nın bağlanmasını bloke eder. Psoriasis tedavisinde, subkutan yolla, indüksiyon dozu başlangıç 160 mg dozu takiben 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80 mg uygulanmaktadır. İdame dozunda her 4 haftada bir 80 mg olarak devam edilir. Sekukinumabtan en önemli farkı IL-17'ye olan afinitesinin in vitro olarak 50-100 kat daha fazla olmasıdır. Keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde reseptörü eksprese olan psoriasisteki ana efektör sitokin IL-17 aktivitesinin inhibisyonu, proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı araçlarının salınımının inhibisyonu aracılığıyla hızlı bir düzelmeye yol açar.^{72,166,167} Tedaviye hızlı yanıt verilmesinin istendiği durumlarda, IL-17 inhibitörleri öncelikli tercih edilebilir. IL-17'nin mayalar dahil hücre dışı patojenlere karşı epitelyal bağışıklık için gerekli olması nedeniyle, mukokutanöz kandida enfeksiyonları açısından IL-17 blokerleri ile ilişkili spesifik bir risk mevcuttur. Bu enfeksiyonlar hafif ve orta şiddette olup sıklıkla kolaylıkla yönetilebilir ve tedavi kesimini gerektirmezler. IL-17A'yı spesifik olarak hedeflemenin avantajları, PAŞİ 90 ve 100 sonuçlarını alırken, tüberküloz, herpes gibi enfeksiyonların çok az sıklıkta görülmesidir.^{1,2}

Guselkumab ve risankizumab Türkiye'de psoriasis tedavisinde onaylı anti-IL-23 ajanlardır. Guselkumab IL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak IL-23'ün reseptöre bağlanmasını önleyen, IgG1 izotipinde tamamen insan yapıda monoklonal antikordur. Psoriasis tedavisinde 0. hafta ve 4. haftalarda 100 mg indüksiyon dozu sonrası, idamede 8 haftada bir 100 mg subkutan olarak uygulanır. Risankizumab, IL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak, IL-23'ün reseptörü ile etkileşmesini önleyen humanize IgG1

izotipinde monoklonal antikordur. Risankizumab psoriasis tedavisinde 0. hafta, 4. hafta indüksiyon dozu sonrasında, 12 haftada bir subkutan olarak 150 mg idame dozunda uygulanır. Psoriazisteki en önemli düzenleyici sitokin olan, IL-23'ün inhibisyonu, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını önleyerek, IL-17'nin ve IL-22'nin mRNA ekspresyonunun azaltılması, Th1 hücrelerinin ürettiği IFN- γ seviyelerinin artmasına neden olur. IL-12/Th1 yolağı korunarak, IL-23/Th17 yolunu inhibe ederek etkisini gösterir.^{168,169} Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, diğer biyolojiklerle karşılaştırıldığında IL-23 inhibitörleri için biraz daha üstün kısa vadeli güvenlik profiline işaret etmektedir.¹⁷⁰ Psoriazisin, IL-23'ü spesifik olarak inhibe eden monoklonal antikorlar ile tedavisi, IL-17 gibi psoriasis ile ilişkili lenfositik sitokinlerin üretimini doğrudan azaltabilir ve uzun vadede derideki patojenik T hücrelerinin sayısını azaltabilir.⁷² IL-23 inhibitörleri risankizumab ve guselkumabın, ustekinumaba üstünlüğü, IL-12'nin psoriaziste koruyucu etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. IL-12, Th17 hücre gelişiminin negatif düzenleyicisi olan IFN- γ salgılayan Th1 hücrelerinin oluşumunu indükler.¹⁷¹ Ayrıca IL-12'nin inflamatuvar keratinosit yanıtını azalttığını gösteren kanıtlar mevcuttur.¹⁷² Kandida enfeksiyonlarına yatkınlığı olanlar veya kanser öyküsü olanlarda IL-17 veya TNF'yi hedefleyen biyolojik ajanlardan daha güvenli olan anti-IL-23 tedaviler tercih edilebilir.⁷²

2.2 Periodontal Hastalıklar

2.2.1. Temel Periodontal Anatomi

Periodonsiyum, dişleri çevreleyen ve fonksiyonel destek sağlayan dokular ünitesidir. Dişeti (gingiva), periodontal ligament, sement ve alveolar kemik olmak üzere dört bileşenden oluşur. Her bir periodontal yapının yeri, yapısı, biyokimyasal ve kimyasal özellikleri birbirinden farklılıklar gösterse de birlikte tek bir üniteyi oluştururlar.

Dişeti, dişin hemen etrafından başlayıp çevresini saran, bir tarafta periodontal ligament, diğer tarafta oral mukoza dokularıyla devamlılık göstererek dişlerin mevcut olduğu bölgelerde alveolar kemiği örten yapıdır. Çok katlı yassı skuamoz epitel ile kaplı fibröz bir dokudur. Serbest (marjinal) dişeti, yapışık dişeti, interdental dişeti (dişler arası bölge) olmak üzere anatomik olarak 3 bölgeye ayrılır. Serbest dişeti, dişeti kenarından dişeti oluşuna kadar olan bölgede, dişi çevreleyerek servikal bölümlerini

yaka gibi saran en uç kısmıdır. Yapışık dişetinden, dişeti oluğu (marjinal oluk) olarak adlandırılan, bazen klinik olarak gözlenebilen, sığ lineer çöküntü ile ayrılır. Genişliği 0.5-2 mm arasındadır. Dişeti oluğunun (gingival sulkus) yumuşak doku duvarını yapar. Dişeti oluğu, serbest dişeti ile diş arasında kalan V şeklinde epitel tabakası ile döşeli dar bir boşluktur. Klinik olarak normal bir gingival sulkus derinliği 2-3 mm'dir.

Periodontal ligament, dişin kökünü çevreleyen ve onu alveolar kemiğin iç yüzüne bağlayarak sement ile kemik arasında fizyolojik bir ilişki oluşturan, oldukça vasküler ve yoğun fibriller içeren hücresel bağ dokusundan oluşan bir yapıdır. Genişliği ortalama 0,2 mm'dir. Ancak alt ve üst sınırları belirgin değişiklikler gösterebilir, fonksiyonel olmayan dişlerde dar iken, hiperfonksiyonel dişlerde genişlemiştir.

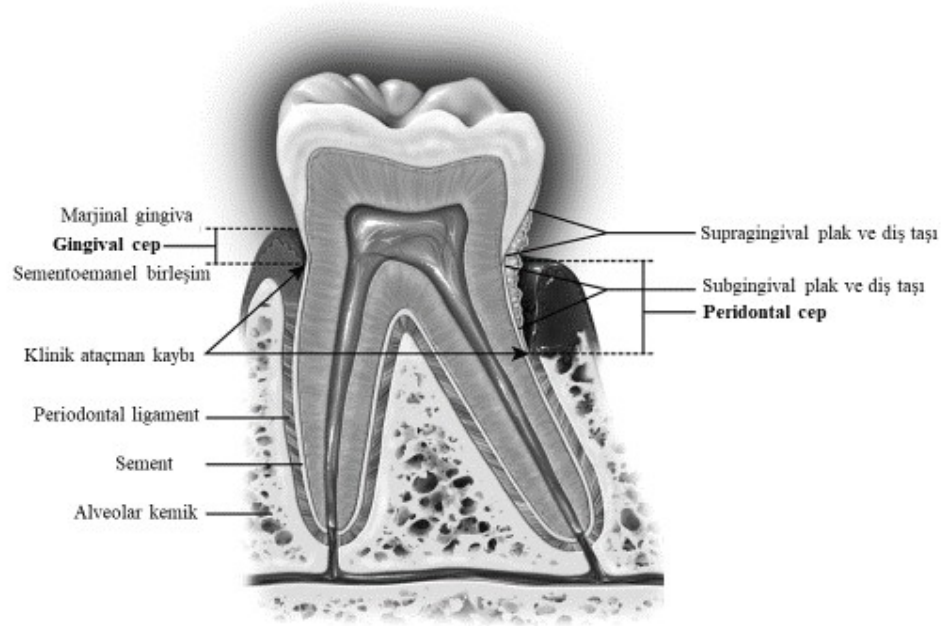
Sement, diş kökünü kaplayan ve peridontal ligament liflerinin kök yüzeyine bağlantısını sağlayan özelleşmiş, kalsifiye avasküler mezenşimal bir dokudur. İçeriğindeki inorganik kısmı temel olarak kalsiyum ve fosfattan meydana gelen hidroksiapatit oluştururken, organik kısmının büyük çoğunluğu tip 1 kolajenden oluşur.

Alveolar kemik, maksilla ve mandibulanın diş soketlerini (alveol) oluşturan ve destekleyen kısmıdır. Diş sürerken, oluşmakta olan periodontal ligamente kemik ataçmanı sağlarken, dişlerin kaybı ile rezorbsiyon görülür. Diş bağımlı kemik yapılarıdır.¹⁷³

2.2.2 Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

DOS, dişleri çevreleyen gingival sulkus ya da periodontal cep epiteline komşu postkapiller venüllerden cep içine sızan, serumdan kaynaklanan değişken içeriğe sahip bir sıvıdır. Antikorlar, sitokinler, AMP'ler, enzimler ve doku yıkım ürünleri DOS'ta bulunan konak kaynaklı maddelerdir. İçeriği ve miktarı, dişeti iltihabının saptanabilir bulguları açısından önem taşır. Sağlıklı sulkusta DOS miktarı çok az olup inflamasyonla birlikte DOS akışı artar. Yine sağlıklı sulkusta transuda iken, inflamasyon durumunda eksudaya dönüşür. Artan DOS akışı, bakteri kolonilerini ve metabolitlerini sulkustan uzaklaştırarak konak savunmasına katkıda bulunur. DOS'taki özgün maddelerin incelenmesi bireyin periodontal sağlık durumunu yansıtır ve lokal hücresel metabolizmanın değerlendirilmesini sağlar. DOS, periodontal

durumun belirlenmesi ve doku yıkım mekanizmaları için çok iyi bir araç olarak kabul edilmektedir. DOS'taki enflamatuvar



Şekil 2.2. Sağlıklı ve patolojik periodontal anatomi¹⁷⁴

belirteçlerin analizi, sistemik hastalıkların periodontal hastalığı nasıl değiştirebileceği ve periodontal hastalığın sistemik bozuklukları nasıl etkileyebileceği hakkında bilgi sağlamaktadır.^{175,176}

2.2.3 Tanım

Periodontal hastalık, diş kaybı ile sonuçlanabilen, diş destek yapılarını (dişeti, periodontal ligament, alveolar kemik) etkileyen ve sistemik inflamasyonu tetikleyebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinikte ataçman kaybı, alveolar kemik rezorpsiyonu ve periodontal cep formasyonu görülür. Periodontal hastalıklar ile ilgili günümüze kadar farklı şekillerde çok sayıda sınıflandırma olup, en güncel sınıflama 2017 yılında Dünya Periodontoloji Çalıştayı tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamada periodontal durumun ve hastalığın etiyolojisi, patogenezi, oluşma sebepleri, tedavi edilmiş durumlar, mevcut periodontal hastalığın şiddeti ve derecesi,

periodontitis için yatkınlığın veya prognozun belirlenmesi hedeflenmiştir. Periodontal hastalıklar ve durumlar; periodontal sağlık, dişeti hastalıkları ve durumları, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere üç ana başlık altında toplanmıştır. Periodontitis ise hastalığın patofizyolojisine göre; periodontitis, nekrotizan periodontal hastalıklar ve sistemik hastalıklar ile ilişkili periodontitis olmak üzere 3 başlıkta sınıflandırılmıştır(Tablo 2.3.).^{11,177}

Tablo 2.3. Periodontal Hastalık Sınıflaması		
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar
Periodontal sağlık ve gingival sağlık	Nekrotizan periodontal hastalıklar	Sistemik hastalıkların veya durumların periodontal destek dokuları etkilemesi
Dental biyofilmlle ilişkili gingivitis	Periodontitis	Periodontal apseler ve Endodontik-periodontal lezyonlar
Dental biyofilmlle ilişkili olmayan gingival hastalıklar	Sistemik bir hastalığın bulgusu olarak periodontitis	Mukogingival deformiteler ve durumlar
		Travmatik okluzal kuvvetler
		Diş ve protezle ilişkili faktörler

Periodontal sağlık, bireyin normal fonksiyonlarını yapmasına izin veren ve hikayede periodonsiyuma hasar veren herhangi bir inflamatuvar periodontal hastalığın veya klinik inflamasyonun olmadığı durum şeklinde tanımlanır. Periodontal sağlık; mutlak periodontal sağlık ve klinik gingival sağlık (bozulmamış periodonsiyum üzerine, azalmış periodonsiyum üzerine ve tedavi edilmiş periodontitis üzerine) olarak sınıflanabilir. Mutlak periodontal sağlık; ataçman kaybı ve sondlamada kanamanın görülmediği, cep derinliğinin en fazla 3 mm olduğu, eritem, ödem ve püy varlığının gözlenmediği ve periodontal inflamasyonun olmadığı durumdur. Klinik gingival sağlık ise sondlamada kanamanın olmadığı veya minimal olduğu (<%10), cep derinliğinin en fazla 3 mm olduğu, eritem, ödem ve püyün gözlenmediği fakat klinik ataçman kaybı ve/veya kemik kaybının görülebildiği durumları tarif eder.¹⁷⁸

Gingivitis, mikrobiyal dental plak ile ilişkili ve mikrobiyal dental plak ile ilişkili olmayan gingivitis olmak üzere 2'ye ayrılır. Plağa bağlı oluşan gingivitis en sık görülen periodontal hastalıktır. Dişetinde eritem, ödem, sondlamada veya spontan

kanama ve DOS artışının izlendiği, kemik kaybının olmadığı hafif formdur. DOS artışı ve sondlamada kanama en erken klinik bulgulardır. Bulgular mukogingival hattın ilerisine geçmeyip serbest ve yapışık dişeti ile sınırlıdır. Destruktif olmayıp periodontal doku kaybına ve doğrudan diş kaybına yol açmaz. Peridontitise ilerlemenin önlenmesi için tedavi şart olup, iyi ağız bakımı ile geri dönüşümlüdür. Bu hastalarda plak kontrolü yapılarak uygun oral hijyen sağlanmalıdır. Plağa bağlı olmayan gingival hastalıklar, daha nadir görülen, plaktan kaynaklanmayan ve genellikle plak uzaklaştırılmasına rağmen patolojinin çözülemediği durumlardır. Sıklıkla sistemik hastalıklarla ilişkili olup, enfeksiyonlar, genetik bozukluklar, maligniteler, travma gibi birçok faktör etyolojide rol oynar.^{179,180}

Periodontitis, periodontal dokularında ilerleyici yıkım ile karakterize multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Başlıca bulguları klinik ataçman seviyesinde azalma, alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve sondlamada kanama olup diş kaybı ile sonuçlanabilir. 2017 sınıflamasına göre periodontitis tanımı; komşu olmayan en az 2 dişte interdental klinik ataçman kaybı veya 2 veya daha fazla dişte bukkal veya lingual yüzeyde klinik ataçman kaybının 3 mm veya daha fazla olması ile birlikte 3 mm'den daha fazla periodontal cep gözlenmesi şeklinde yapılmıştır. Hastalık genellikle ağrısız olup, hastalar klinik durum ilerleyene ve dişlerde hareketlilik gelişene kadar bu durumun farkında değillerdir. Periodontitiste oluşan doku destrüksiyonu geri dönüşümsüzdür.^{181,182}

Periodontitis evrelemesinde, dişlerin cep derinliği, klinik ataçman kaybı miktarı, alveol kemik kaybı miktarı ve yüzdesi, açılal kemik defekti varlığı ve varsa şiddeti, furkasyon tutulumu, diş mobilitesi ve periodontitis kaynaklı diş kaybı mevcudiyeti gibi durumlar değerlendirilerek periodontal hastalığın şiddeti belirlenmektedir. Derecelendirmede ise hastanın genel sağlığı, periodontal hastalık geçmişi, periodontal hastalık ilerleme hızı, sigara kullanımı ve DM gibi faktörler göz önünde bulundurularak hastanın risk değerlendirilmesi yapılmaktadır. Periodontitis, evrelemede 4 kategoriye (evre I, II, III ve IV), derecelendirmede ise 3 kategoriye (A, B ve C) ayrılmıştır. Periodontitisin yaygınlığı ve dağılımı ise etkilenen diş sayısına ve bölgesine göre lokalize (<%30), generalize (\geq %30) ve molar-keser dağılımı olarak 3'e ayrılır.¹⁷⁷

Sistemik hastalığın bir belirtisi olarak periodontitis, periodontal inflamasyonu etkileyerek periodontal doku kaybı üzerinde etkisi olan sistemik bozukluklar (Down sendromu, Papillon-Lefèvre sendromu, sistemik lupus eritematoz vb.), periodontal hastalıkların patogenezi etkileyen diğer sistemik bozukluklar (DM, obezite vb.) ve periodontitisten bağımsız olarak periodontal doku kaybına neden olabilen sistemik bozuklukları (oral skuamöz hücreli karsinom, odontojenik tümörler vb.) içerir.¹⁸³

2.2.4 Periodontal Muayene

Periodontal muayene sırasında tüm oral kavite, dudaklar, ağız tabanı, dil, damak, orofaringeal bölge, tükürük kalitesi, miktarı ve oral hijyeni de içerecek şekilde detaylıca değerlendirilir. Baş ve boyun lenf nodları muayene edilir. Dişler aşınmalar, eksik dişler, proksimal kontak ilişkisi, mobilite, hassasiyet, okluzal travma ve patolojik migrasyon açısından incelenir. Protezlerin sağlamlığı, pozisyonu, sayısı ve komşu doğal dişler ile ilişkisi değerlendirilir. Hassasiyet varlığında diş köklerindeki hassasiyet noktası bir sond veya soğuk hava yardımı ile muayene edilerek saptanabilir. Dişlerdeki mobilite, iki metalik alet veya bir parmak bir de metalik alet ile sıkıca tutulup dişlere tüm yönlere hareket ettirilmesi ile derecelendirilir. Çeneler kapalı pozisyonda iken okluzyon değerlendirmesi yapılır. Gıda artıklarının birikim bölgeleri gibi plak oluşumunu kolaylaştırabilecek tüm etkenler değerlendirilir.

Plak ve diş taşının varlığı ve lokalizasyonu direkt olarak veya sond kullanılarak belirlenir. Subgingival diş taşını saptamak için her diş yüzeyi gingival ataçman bölgesine kadar muayene edilmelidir. Gingivanın doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için kurutulur. Dişeti renk, konum, kontur, kıvam ve görünüm açısından değerlendirilir. Görsel ve aletler aracılığı ile yapılan detaylı muayeneye ek olarak elastikiyetteki değişiklikleri ve lokal eksuda alanlarını saptamak için palpasyon da uygulanabilir.

Periodontal cep muayenesi, cep varlığının saptanmasını, her diş yüzeyi için yaygınlığını, derinliğini, köke tutunma seviyesini ve tipinin belirlenmesini içermelidir. Gingival cep içine periodontal sond yerleştirilerek yapılan sondlamada, sond dişin uzun aksına paralel tutulup cep içerisinde direnç oluşuncaya kadar ilerletilir. Bu yöntem cebin saptanmasında en güvenilir metoddur. Renk değişikliği, diş yüzeyinden ayrılan gingiva kenarında bombeleşme, ödematöz, genişlemiş gingiva gibi bulgular

cep oluştuğunun bir işareti olabilir. Kanama, süpürasyon, diş kaybı, dişin öne doğru ilerlemiş olması da cep oluşumunu gösteren ek bulgulardır. Cep derinliği, sağlıklı bir periodonsiyumda 2-3 mm olup, cep tabanı ile marjinal gingiva arası mesafedir. Gingiva inflame ve cep epiteli atrofik veya ülserle ise sond cebe yerleştirildiğinde kanama izlenir. İnflamasyonun olmadığı bölgelerde ise nadiren kanama olur. Kanama, inflamasyonun şiddetiyle korele, belli belirsiz bir kanamadan gingival cep boyunca yoğun bir kanamaya kadar değişir. Sondlamada görülen kanama, çoğu kişide inflamasyonu gösteren gingival renk değişikliklerinden daha erken bir belirtidir.

Ataçman seviyesi, cep tabanı ile mine-sement birleşimi arası mesafe olup, bu seviye periodontal hasar şiddetinin göstergesi olabilir. Periodontal muayene sırasında dişeti çekilme miktarı periodontal sond yardımı ile mine sement birleşimi ile dişeti kenarı arası mesafe ölçülerek saptanır.

Alveolar kemik seviyeleri, esas olarak klinik ve radyografik inceleme ile değerlendirilmekle birlikte; sondlama, bukkal ve lingual yükseklikleri ve sınırlarını, interdental kemiklerin yapısını saptamada yardımcıdır. Periodontal cepte eksuda varlığı ise işaret parmağının marjinal gingivaya yerleştirilip hafifçe bastırılması ile değerlendirilebilir.¹⁷³

2.2.5 Etyoloji ve Risk Faktörleri

Periodontal hastalıklar multifaktöryel hastalıklar olup etyolojide çok sayıda risk faktörü yer almaktadır. Dişler üzerinde biriken kompleks mikrobiyal dental biyofilm, periodontal doku kaybına yol açan inflamatuvar reaksiyonun başlatılmasında ana etyolojik faktördür. Aynı zamanda inflamatuvar ve dekstruktif etkiyi arttıran çok sayıda lokal ve sistemik modifiye edici faktör de rol almaktadır. Hastalığın seyrinde konakçı inflamatuvar yanıtın temel rolü olup doku yıkımı mikroorganizmalar ile konak cevabı arasındaki dengenin bozulması sonucu gerçekleşir.

Risk faktörleri; hastalığa yakalanma ihtimalini arttıran, lokal, sistemik, çevresel/davranışsal ve genetik faktörlerdir. Periodontal hastalıklar için belirlenmiş sistemik risk faktörleri arasında; DM, obezite, osteoporoz, RA, osteoartrit, immün yetmezlikler ve ilaçlar bulunmaktadır. Çevresel/davranışsal faktörlerin en bilinenleri

stres, sigara, beslenme ve alkoldür. Periodontopatojenlerin miktarı ve bu bakterilerin patojenitesi, diş taşı, subgingival alana uzanan çürük veya restorasyonlar, açığa çıkmış furkasyon bölgeleri, diş çapraşıklıkları, kök yüzeyindeki konkavite ve gelişim olukları gibi plak tutulumuna neden olan veya plağın uzaklaştırılmasını engelleyen unsurlar hastalığın gelişimini lokal olarak etkiler. İleri yaş ve düşük sosyoekonomik durum da periodontal hastalık prevalansını arttıran önemli faktörler arasındadır. ^{173,184}

2.2.6 İmmunopatogenez

Subgingival biyofilm tabakasının periodontitis patogenezinde temel rolü mevcut olup, kolonize olan mikroorganizmalar ve ürünleri inflamatuvar yanıtın başlangıç basamağını oluştururlar. Gram negatif anaerobik, fakültatif bu bakteriler periodontopatojen olarak tanımlanır. Hastalığın seyrinde ise konak duyarlılığı belirleyicidir. Doku yıkım sürecine, genetik ve çevresel faktörlerin katkısıyla, mikroorganizmalar ile konak cevabı arasındaki etkileşimin bozulması sonucu hücre ve moleküler komponentlerin yıkım ve tamiri arasındaki dengenin bozulması sebep olmaktadır. Bu dengenin değişmesi, ya konak yanıtının bozulması ya da mikrobiyal yükün artmasıyla gerçekleşmektedir. Sonuç olarak periodontitis, mikroorganizmalar ve konak yanıtı arasında bağ doku ve kemik metabolizmasını değiştirip periodontal hasara neden olan kompleks yapıda bir hastalıktır. ^{185,186}

Epitel hücrelerinin, patojenlere karşı fiziksel bir bariyer işlevi görmesinin yanısıra, epitel içindeki dendritik LH, mikrobiyal antijenik materyali alır ve lenfositlere sunulmak üzere lenfoid dokuya getirir. Periodontal lezyona nötrofil, granülosit ve lenfosit infiltrasyonu meydana gelir ancak mikrobiyal biyofilmin büyüklüğü ve kronik kalıcılığı nedeniyle inflamasyon sona erdirilemez. Bu şiddetli kronik inflamatuvar yanıt, osteoklastlar tarafından alveolar kemik rezorpsiyonuna ve MMP tarafından ligament liflerinin degradasyonuna ve granülasyon dokusunun oluşumuna yol açar. Bu patofizyolojik durum, dişin eksfoliasyonuna veya mikrobiyal biyofilm ve granülasyon dokusunun terapötik olarak başarıyla çıkarılmasına kadar devam eder. ¹¹

Mikrobiyal virulans faktörlerinden lipopolisakkaritler, vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına, kemotaksis ile inflamatuvar hücrelerin toplanmasına ve lökositlerden proinflamatuvar medyatörlerin salınımına yol açmaktadır. Mikrobiom ve

konak immün yanıtı arasındaki etkileşimler TLR'lerin uyarımı ile konakçı periodontal hücreler ve immünoisitler tarafından ilk sitokin dalgası IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın salımına yol açar. Bu sitokinler ile proinflamatuvar sitokin kaskadı amplifikasyonu, spesifik bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve farklılaşması düzenlenir. Daha sonra, naif T hücreleri ve B hücreleri, spesifik sitokinlerin etkisi altında olgun T hücrelerine veya plazma hücrelerine farklılaşır. Antikorların miktarı ve aviditesi periodontitise karşı korumada önemli kabul edilir. Antikor yanıtına ek olarak, T hücreleri, Th1, Th2 ve Th17 yanıtlarını uyararak hücre aracılı immün yanıtlara katkıda bulunur, ancak bunların göreceli önemi ve katılımlarının zamanlaması hala belirsizdir. Th1 hücreleri, hastalığın erken evrelerinde önemli iken, Th2 hücreleri daha sonraki aşamalarında görevlidir. Bununla birlikte, modern sitokin profillemeye, Th9, Th17 ve Th22 gibi T hücre alt kümelerinin yanı sıra IL-17'nin periodontal hastalık immünopatolojisinde önemli olduğunu ortaya koymuştur. Bu hücre alt gruplarının her biri, pozitif geri besleme faktörü veya doğrudan efektör olarak hareket edebilen ve sonunda doku dekrüksiyonuna yol açan belirli bir sitokin modeli salgılar.^{11,187}

IL-23, *Porphyromonas gingivalis*'e maruz kalan miyeloid ASH ve IL-1 β tarafından uyarılan periodontal ligament fibroblastları tarafından salgılanır.^{188,189} Kronik periodontitis hastalarında DOS'taki IL-23 miktarı ile ataçman kaybı arasında korelasyon saptanmıştır.¹⁹⁰ Th17 tarafından IL-23 aracılığıyla salgılanan IL-17 ise, periodontal bariyer bütünlüğü, oral mikrobiyotanın kontrolü ve *C. albicans*'a karşı korunmada görevli olsa da aynı zamanda periodontitis patogeneziyle yakından ilişkidir.¹⁸⁷ Kronik periodontitis hastalarının DOS'larında hastalık şiddeti ile korele yüksek IL-17 seviyeleri saptanmıştır.^{188,191} Ayrıca IL-17 ve disbiyotik bir mikrobiyomun birbirini destekleyebileceği ve hem mikrobiyom patojenitesinin hem de mukozal immünpatolojinin artmasına yol açabileceği bildirilmiştir.¹⁹² Sonuç olarak, IL-17 hem lokal doku homeostazında hem de periodontitis patogenezinde önemli rol oynar.

2.2.7 Sistemik Hastalıklar ile İlişkisi

Günümüzde periodontitisin sadece dişlerin prognozu ve ağız sağlığı üzerine olumsuz etkilere sahip lokal etkili bir hastalık olmadığı bilinmektedir. Periodontal orijinli bakteriler ve onların virülans etkenleri kan dolaşımı yoluyla direkt olarak veya

çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin yoğun olarak salınımına neden olması yoluyla indirekt olarak sistemik bir immün aracılı inflamasyona yol açmaktadır. Yine çeşitli sistemik hastalıklar, periodontal ataçman ve alveolar kemik kaybı ile ilişkili olup bu hastalıkların bazılarının ilk belirtileri periodontal dokularda olabilir. Periodontitis nedeniyle oluşan düşük şiddetli sistemik inflamasyon, serum proinflamatuvar belirteçlerinde yüksekliğe yol açabilir. Periodontitisin sistemik enflamatuvar yükü yüksek sensitif CRP ile belirlenebilir. Psoriasis, RA, İBH, lupus eritematozus, Sjögren ve DM gibi immün aracılı inflamatuvar hastalık tanısı konan hastalarda eşlik eden komorbid periodontitis sıklıkla görülür. Th17 hücrelerinin ve IL-23/Th17 ekseninin bu hastalıkların ortak patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Periodontitis ilişkili sistemik düşük dereceli kronik inflamatuvar durum ek olarak akut ve kronik KVH, KBH, serebrovasküler ve solunum yolu hastalıkları ile hamileliği de içeren pek çok hastalık ve durum üzerine olumsuz etkilere sahiptir.^{12,193,194}

2.3 Psoriazisin Peridontal Hastalıkla İlişkisi

Psoriasis ve periodontitis arasındaki ilişki çok sayıda çalışma ve meta-analizler ile tanımlanmıştır. Psoriasisli hastalarda, sağlıklı popülasyona kıyasla daha yüksek gingivitis ve periodontitis prevalansı bildirmiştir.¹⁹⁵ Bu risk özellikle şiddetli psoriasis ve PsA'lı hastalarda daha yüksektir.^{196,197,198} Egeberg ve arkadaşları¹⁰ Danimarka popülasyonunda 5 milyondan fazla kişiyi içeren kohort çalışmalarında, periodontitis riskinin hafif şiddette psoriasis için 1.66, şiddetli psoriasis için 2.24, PsA için 3.48 kat arttığını raporlamışlardır. Ayrıca periodontitis şiddetinin psoriasis şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁹ Periodontitisli hastalarda da, sağlıklı popülasyona oranla psoriasis görülme sıklığı artmıştır. Ungprasert ve arkadaşları²⁰⁰ metaanalizlerinde periodontitisli hastalarda, periodontitisli olmayan bireylere kıyasla 1.55 kat artmış psoriasis riski saptamışlardır. Qiao ve arkadaşlarının²⁰¹ 8 çalışmayı, 812 psoriasis hastasını ve 772 kontrolü içeren meta-analizleri; psoriasisli hastaların sağlıklı bireylere oranla, daha fazla gingival inflamasyon; artmış sondlamada kanama, sondlama derinliği, ataçman kaybı, alveolar kemik kaybı ve daha az diş sayısı, daha fazla diş eksikliği gibi artmış periodontal indekslere sahip olduğunu ortaya koydu. Ek olarak psoriasisli hastaların sağlıklı popülasyona oranla daha kötü ağız hijyenine sahip

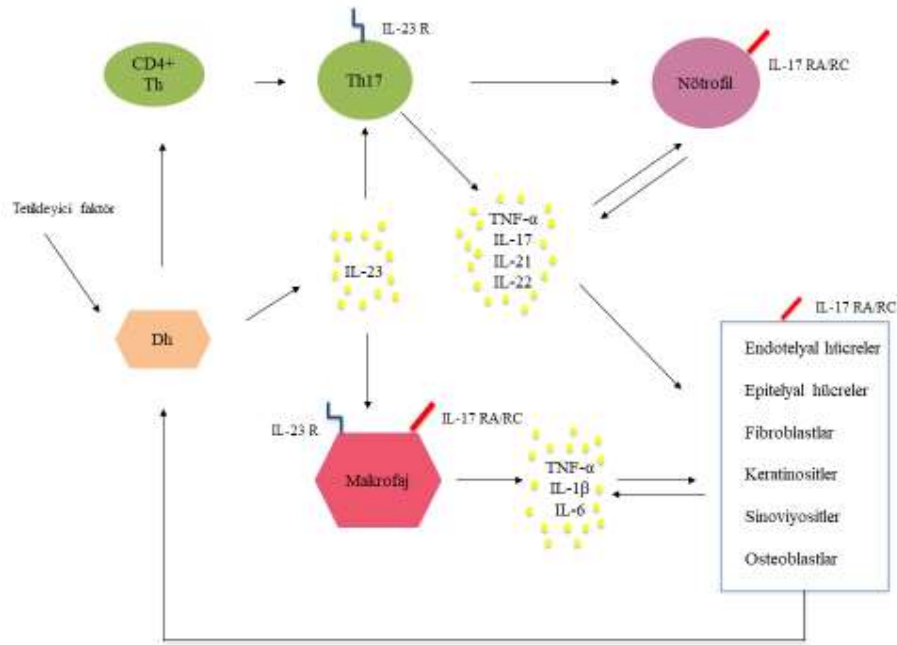
olduğu da bildirilmiştir.²⁰² Periodontitis, psoriazisin bir komorbiditesi olarak kabul edilir. Hem psoriazis hem de periodontal hastalık, epitelyal yüzeylerde abartılı bir immün yanıt ve konakçı inflamatuvar yanıtta disregülasyonla karakterizedir.²⁰³

Psoriazis hastalarındaki daha kötü periodontal durumun 3 faktöre bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bunlardan ilki psoriazisin enfeksiyonlarla tetiklenebilen bir hastalık olması nedeniyle, periodontitise neden olabilen *P. gingivalis* ve diğer patojenik bakterilerin psoriazisi de tetikleyebileceğidir.^{204,205} İkincisi immün disregülasyon ve benzer patofizyolojik süreçlerdir. Psoriazis ve periodontitis arasındaki patofizyolojik benzerlik, nötrofil yoğunluğu olan aktifleştirilmiş doğuştan gelen bir immün hücre kompartmanını ve Th17 ile IL23/17'nin baskın olduğu bir sitokin ortamını içerir (Şekil 2.3.).^{12,193,203,206} IL-17'nin proinflamatuvar ve pro-osteoklastik özellikleri olup inflamasyonda kısır döngü oluşturabilir.²⁰⁷ Psoriatik deride daha yüksek IL-17 ve IL-23 mRNA izolasyonu ile psoriazis hastalarının serumlarında sağlıklı kontrollere göre artmış IL-17A, IL-22 ve IL-23 düzeyleri mevcuttur.^{76,94,208} Yine IL-17, IL-22 ve IL-23'ün ekspresyonu, kronik periodontitisli hastaların DOS'larında değerlendirilmiş olup bu sitokinler, hastalığın patogenezi, şiddeti ve alveolar kemik rezorpsiyonu ile ilişkilendirilmişlerdir.^{209,210,211} Sonuç olarak psoriazisin neden olduğu immün aktivasyon, bireyi periodontal doku dekstrüksiyonuna yatkın hale getirebilir. Yine, periodontal lezyonlardan kaynaklanan oral patojenler ve inflamatuvar sitokinler, sistemik inflamasyonu indükleyerek psoriazis patogenezinde katkıda bulunabilir.²⁰¹

Birlikte rol oynayan 3. faktör ise ortak risk faktörleri ve komorbiditelerdir. Psoriazis ve periodontitis, sigara, stres, alkol kullanımı ve obezite gibi ortak risk faktörlerini paylaşır.²⁰¹ Sigara her iki hastalık için en önemli risk faktörlerinden biri olup, sigara içen psoriazis hastalarının, sigara içmeyen psoriazis hastalarına kıyasla periodontal hastalık geliştirme riskinin yaklaşık altı kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{212,213} Ek olarak, DM, KOAH, KVH, obezite dahil olmak üzere birçok hastalık hem psoriazis hem periodontitis ile etkileşime girebilir ve komorbiditeler genellikle şiddetli hastalıkta daha sık görülme eğilimindedir. Bu nedenle psoriazis hastalarında risk faktörlerinin ve komorbiditelerin varlığı psoriazis seyrini etkilediği gibi periodontal doku yıkımını da hızlandırabilir. Yine IL-1, IL-6 ve TNF- α gen polimorfizmleri hem psoriazis hem de periodontitis için risk faktörleri olarak belirtilmektedir.^{198,201,214} Periodontal hastalığın tedavisinin psoriazis hastaları için

daha iyi sonuçlara katkıda bulunup bulunmadığı henüz netleştirilemese de, Keller ve ve Lin periodontitis tedavisinin psoriasis tanısı alma olasılığını azaltabileceğini ancak riskin tamamen ortadan kaldıramayacağını raporlamışlardır.²¹⁵

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



Şekil 2.3. Psoriasis ve periodontitisin ortak patofizyolojik modeli¹²

2.4 Psoriasisin *Candida albicans* ile ilişkisi

Mikrobiyolojik çalışmalar, kandida türlerinin, özellikle *C. albicans*'ın, sağlıklı insanlara göre psoriasis hastalarının dışkı, tırnak, deri ve tükürüğünden daha sık izole edildiğini ortaya koymuştur.^{216,217,218} Henseler ve arkadaşlarının²¹⁸ mukokutanöz kandidiyazis ile dermatolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, psoriasis hastalarında mukokutanöz kandidiyazis gelişme riskinin sağlıklı popülasyona göre 1.3-1.6 kat artmış olduğu raporlanmıştır. Waldman ve arkadaşları²¹⁹ ise kontrol grubundaki %50 ile karşılaştırıldığında, psoriasis hastalarının

%78'inin tükürük örneklerinde kandida varlığı bildirmiştir. Bedair ve arkadaşları²²⁰ psoriasis hastalarının %3'ünde oral kandidiyazisin klinik belirtilerini saptarken, psoriatik hastaların %69'unda ve kontrol grubununun %44'ünde kandidayı oral mukozadan izole etmişlerdir. Picciani ve arkadaşları²²¹ ise psoriasis hastalarının %20'sinin oral kandidiyazın klinik belirtilerine sahip olduğunu, histopatolojik olarak ise psoriasis hastalarının %26'sında kandida tespit edildiğini bildirmişlerdir. Pezeshkpoor ve arkadaşlarının²²² çalışmasına göre, psoriasis hastalarında kandida insidansı sağlıklı kontrollere göre 2,5 kat daha fazladır. Lesan ve arkadaşları²²³ ise çalışmalarında psoriasisli hastaların %20'sinde ve kontrol grubunun %2.8'inde oral mukozada *C. albicans* saptarken, kişilerin hiçbirinde oral kandidiyazisin klinik özellikleri izlenmemiştir. Bu bulgular, psoriasisli hastaların dolaşımdaki NK hücrelerinin sayısının azalmasının, oral kandidiyazise yatkınlık yarattığı ve psoriasisli hastaların oral mukozasının maya hücrelerine daha yüksek afinite gösterdiği şeklinde 2 teoriyle açıklanmıştır.^{224,225}

Oral kandidiyazisin psoriazisi tetikleyip tetikleemeyeceği ve şiddetlendirip şiddetlendirmeyeceği halen tartışmalı bir konudur. Literatürde oral kandidiyazis ile psoriazisi şiddeti arasında ilişki bulunduğunu bildiren 2 çalışma mevcut olup, yazarlar PAŞİ ile koloni sayısı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu raporlamışlardır. Ancak diğer yazarlar oral kandidiyazis ile hastalık şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Kandidanın psoriazisi alevlendirme mekanizması net olmasa da, süperantijenlerin T hücre aktivasyonunu uyarma rolü ile açıklanmıştır.^{222,223}

2.4.1 IL-23/Th17 aksı ve *Candida albicans* ilişkisi

C. albicans, kommensal bir dimorfik mantar olup, sağlıklı bireylerde inguinal ve inframmarial kıvrımlar gibi vücudun sıcak ve nemli bölgelerinde zaman zaman enfeksiyonlara sebep olabilir. Aynı zamanda doğuştan gelen veya edinilmiş immün disfonksiyonunun önemli bir belirteçidir. Örneğin DM, HIV hastalığı, kronik sistemik kortikosteroid kullanımı veya kemoterapinin neden olduğu nötropenisi olan bireyler kutanöz kandidiyazise yatkındır. Bu patojene karşı konak savunması hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık tepkilerinin karmaşık koordinasyonunu içerir. Kişinin TLR'leri (örneğin TLR2 ve TLR4) ve C tipi lektin reseptörleri (örneğin dektin-

1, dektin-2 ve mannoz reseptörü), Th1 ve Th17 sayısı ve fonksiyonu, nötrofil sayısı ve fonksiyonu *C. albicans* enfeksiyonunun kontrolünde kritik rol oynar. IL-12 üretimi, Th1 yanıtları ve IFN- γ üretimi, *C. albicans* enfeksiyonunun optimal kontrolü için önemlidir. Th1 yanıtları *C. albicans* enfeksiyonuna direnci desteklerken, Th2 sitokinleri enfeksiyona karşı artan duyarlılıkla ilişkilidir.^{13,226} IL-23 ile sağkalımı sağlanan Th17 hücreleri, hücre dışı bakteri ve mantarlara karşı bağışıklık tepkilerinin merkezi düzenleyicileri olup, *C. albicans*'a karşı konak savunmasında merkezidir. Dolaşımdaki *C. albicans*'a özgü Th17, hemen hemen tüm sağlıklı kişilerin kanında saptanabilir. Th17, onları mukozal alanlara çeken kemokin reseptörleri CCR6 ve CCR4'ü eksprese eder. Mukokutanöz yüzeylerde enfeksiyondan korunmaya aracılık eden başlıca IL-17A ve IL-22 olmak üzere çeşitli sitokinler üretir. IL-17A nötrofillerin toplanmasını ve fonksiyonunu artırır, IL-22 ise epitel hücreleri tarafından proliferasyonu ve AMP üretimini uyarır.^{227,228} Job sendromu (Hiper-IgE sendromu) olan bireylerin STAT3'te Th17 hücrelerinde bir eksikliğe yol açan ve *C. albicans* ile kronik mukokutanöz enfeksiyonlara duyarlı hale getiren mutasyonlara sahip olduğu bulunmuştur. Yine otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi (APECED) tanımlı bireylerde kandida enfeksiyonlarına duyarlılığın, IL-17A, IL-17F ve IL-22 dahil olmak üzere Th17 ile ilişkili sitokinlere karşı yüksek düzeyde nötralize edici otoantikordardan kaynaklandığını düşünülmektedir.²²⁹ IL-23/Th17 aracılı immün yanıtların terapötik blokajı, IL-17A inhibisyonuyla daha spesifik olmak üzere artmış sıklıkta *C. albicans* ile mukokutanöz enfeksiyonlara neden olabilir. Bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların, *C. albicans* kutanöz enfeksiyonları açısından yakından izlenmesi gerekir.²²⁶

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu çalışma 6 Ocak 2021 ve 6 Haziran 2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Haziran 2021 ve Şubat 2022 tarihleri arasında çalışmaya katılmaya rıza gösteren ve Ek-1’de izlenen aydınlatılmış onam formunu imzalayan bireyler çalışmaya dahil edildi. Psoriasis hasta grubu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniklerinde psoriasis tanısı alan ve/veya bu tanı ile takipte olan hastalar arasından, periodontitis hasta grubu Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı’nda periodontitis tanısı alan hastalar arasından, kontrol grubu ise Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniklerine psoriasis dışı nedenle başvuran veya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde çalışan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş gönüllülerden seçildi. Elde edilen veriler Mart 2022 ve Haziran 2022 tarihleri arasında analiz edildi.

Psoriasis Grubu için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üstü olmak
2. Klinik ve/veya histopatolojik olarak kronik plak tip psoriasis tanısı almış olmak
3. Çalışmaya katılmadan en az 6 ay öncesine kadar herhangi bir sistemik psoriasis tedavisi almamış olmak

Periodontitis Grubu için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üstü olmak
2. Klinik olarak periodontitis tanısı almış olmak
3. Komşu olmayan en az 2 dişte interdental bölgede klinik ataçman kaybı olması veya ikiden fazla dişte bukkal/lingualde; klinik ataçman kaybı ≥ 3 mm ile birlikte cep derinliği > 3 mm olması

Psoriasis (-)/Periodontitis (-) Grup için Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üstü olmak

2. Ailede veya kişide psoriasis öyküsü veya herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı öyküsü olmaması
3. 3 mm'den daha az cep derinliği olması, interdental bölgede klinik ataçman kaybı olmaması ve belirgin klinik inflamasyon olmaması

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Renal, hepatik veya herhangi bir organ yetmezliği öyküsü
2. Aktif enfeksiyon veya immünsüpresyon öyküsü
3. Sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü (RA, AS, MS, İBH, Bağ Dokusu Hastalıkları, DM)
4. Oral mukoza tutulumu yapan immün aracılı dermatolojik hastalık öyküsü (Pemfigus, Pemfigoid, Liken Planus, Kronik Ülseratif Stomatit)
5. Çalışmaya katılmadan son 1 ay içerisinde sistemik antibiyotik veya antifungal tedavi, son 2 ay içerisinde sistemik antiinflamatuvar (NSAII veya sistemik steroid) tedavi almış olmak
6. Diş ve dişeti üzerine bilinen yan etkisi olan ilaç kullanma öyküsü
7. Gebelik ve devam eden laktasyon öyküsü
8. Son 6 ay içerisinde dişeti tedavisi görmüş olmak
9. Doğal diş sayısı 10'dan az olması

3.2 Hasta değerlendirme

Çalışmaya katılanların yaş, cinsiyet, alkol, sigara tüketim alışkanlıkları sorgulanarak ve oral mukoza değerlendirmesi yapılarak Ek 2'de yer alan "Dermatolojik Hasta Takip Formları"na kaydedildi.

Alkol tüketimi "düzenli kullanan", "sosyal içici" ve "kullanmayan" olmak üzere 3 kategoride sorgulandı. Üç hafta ve daha uzun süre ile alkol tüketen bireyler "düzenli kullanan" kategorisine dahil edildi. Sosyal ortamda günde en fazla iki küçük kutu biraya tekabül eden iki standart ölçü içki tüketen bireyler "sosyal içici" kategorisine dahil edildi. Sigara tüketimi "kullanan", "bırakmış" ve "kullanmayan"

olmak üzere 3 kategoride sorgulandı. Oral mukoza muayenesinde, fissüre dil ve coğrafik dil varlığı değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen psoriasis hastalarının psoriasis ile ilgili bilgileri; psoriasis başlangıç yaşı, hastalık süresi, PsA varlığı, soygeçmişinde ailede psoriasis varlığı, psoriasisle ilişkili olduğu düşünülen sistemik inflamatuvar komorbiditelerin varlığı, daha önce kullandığı tedaviler sorgulanarak ve dermatolojik muayeneleri yapılarak Ek 2’de yer alan ‘‘Dermatolojik Hasta Takip Formları’’na kaydedildi. Hastaların dermatolojik muayenelerinde saçlı deri, tırnak, genital bölge, gövde, ekstremiteler ve palmoplantar bölge tutulumları not edildi. Hastalık şiddetini belirlemek için VYA tutulumu ve PAŞİ değerlendirildi. Rutin muayene sırasında romatolojik sorgulamaları yapılan hastaların sabah eklem tutukluğu, istirahatte kas ve eklem ağrısı, küçük eklem ağrısı, şişliği, hassasiyeti, entezit şikayeti (topuğuna basamama vb), aksiyel tutulum şikayeti (boyun ağrısı) sorgulandı ve buna göre romatoloji konsültasyonu istendi. Hastaların PsA bakımından sonuçları takip edilerek kayıt edildi. Hastaların özgeçmişinde psoriasis ile ilişkili olduğu bilinen sistemik inflamatuvar komorbiditelerini belirlemek amacıyla tanı konulmuş bilinen HT, ABOYKH, obezite ve dislipidemi varlığı sorgulandı.

Diş hekimi tarafından hasta ve kontrol grubunun eğitim durumu, ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışları; diş hekimine gitme sıklığı, diş hekimine en son gidiş tarihi, diş fırçalama alışkanlıkları, diş ipi ve gargara kullanımı sorgulanarak Ek 3’te yer alan ‘‘Periodontolojik Hasta Takip Formları’’na kaydedildi.

Resim 3.1.’de görülen ağız aynası, periodontal sond ve presel kullanılarak aynı diş hekimi tarafından periodontal muayeneleri yapıldı.

Hastaların peridontal durumlarının belirlenmesi amacıyla Sondlama Derinliği (SD), Klinik Ataçman Düzeyi (KAD), Gingival İndeks (Gİ), Plak İndeksi (Pİ) ve Sondlamada Kanama (SK) varlığı periodontal sond (Michigan O Color- Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak kaydedildi. Pİ ve Gİ, Löe ve Silness’in indekslerine göre skorlandı.^{230,231} Periodontitis evresi Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun 2017 Dünya Çalıştay'ında tanımlanan kriterlere göre belirlendi.¹⁸² En fazla kayıp olan alandaki interdental KAD evre tanımı için kullanıldı. Buna göre interdental klinik ataçman kaybı 1-2 mm ise Evre 1, interdental klinik ataçman kaybı 3-4 mm ise Evre 2, interdental klinik ataçman

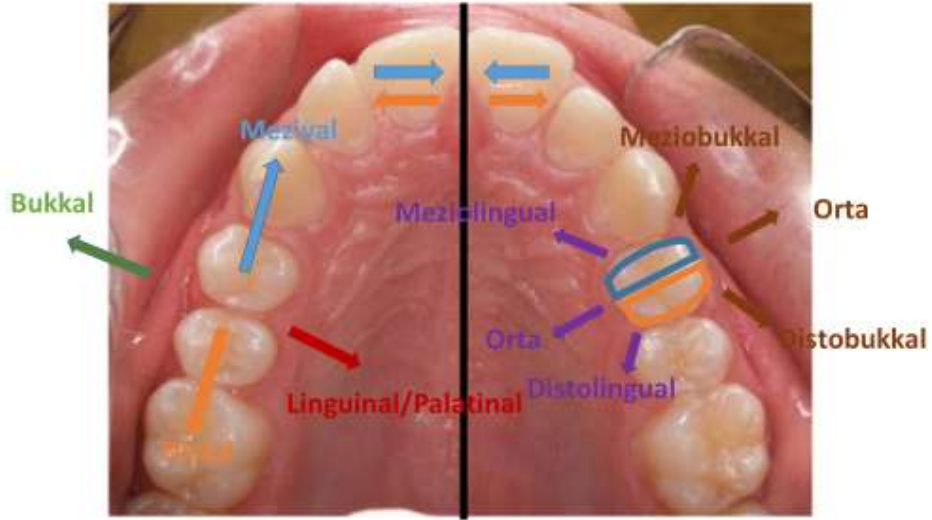
kaybı ≥ 5 mm ise Evre 3 ve interdental klinik ataçman kaybı ≥ 5 mm ye ek olarak periodontal kaynaklı diş kaybı sayısı ≥ 5 ise Evre 4 olarak tanımlandı.



Resim 3.1. Periodontal muayenede kullanılan aletler

Hastaların periodontal ölçümleri yapılırken diş yüzeyleri Resim 3.2.'de görülen belli anatomik bölgelere ayrıldı. Bukkal ve lingual/palatinal yüzeylerin mezial ve distal kısımları üzerinde ölçümler yapıldı.





Resim 3.2. Diş yüzeylerinin anatomik isimlendirmesi

SONDLAMA DERİNLİĞİ (SD)

Periodontal hastalığa bağlı olarak meydana gelen cep derinliklerinin saptanabilmesi amacıyla, periodontal sondlama derinliği ölçümleri, Williams periodontal sondu (Michigan O Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) ile tüm dişlerin mezyobukkal, midbukkal, distobukkal, mezyopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual, distopalatinal/lingual yüzeylerinden olmak üzere toplam altı bölgeden yapıldı. Serbest dişeti kenarı ve cep tabanı arası mesafe ölçümü periodontal sond dişin uzun aksına olabildiğince paralel tutulup cep içerisinde direnç hissedilinceye kadar ilerletilerek ölçüldü ve değerler milimetrik olarak kaydedildi. Her dişten yapılan altı ölçümün aritmetik ortalamasının alınmasıyla o dişin SD değeri saptandı. Dişlerin SD değerleri toplamı diş sayısına bölünerek o birey için ortalama SD değeri hesaplandı.

$$SD = \frac{\text{Tüm dişlerdeki SD toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}}$$

KLİNİK ATAÇMAN DÜZEYİ (KAD)

Bireylerde tüm dişlere ait KAD değerleri Williams periodontal sondu (Hu-Friedy, Amerika) yardımıyla mine-sement sınırından periodontal cep/sulkus tabanına kadar olan mesafe ölçülerek saptandı. Ölçümler her dişte mezobukkal, midbukkal, distobukkal, meziopalatinal/lingual, midpalatinal/lingual ve distopalatinal/lingual olmak üzere toplamda altı ayrı noktadan yapıldı. Kaydedilen değerlerin toplamı altıya bölünmesiyle her bir diş için, diş değerlerinin toplamı diş sayısına bölünmesiyle o birey için ortalama KAD değeri saptandı.

$$KAD = \frac{\text{Tüm dişlerdeki KAD toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}}$$

GİNGİVAL İNDEKS(Gİ)

Bireylerin dişeti durumları Loe ve Silness tarafından geliştirilen Gingival İndeks kullanılarak değerlendirildi.²³¹ Gİ değerleri aşağıdaki skora göre ölçüldü.

0: Sağlıklı dişeti, inflamasyon yok.

1: Dişetinde hafif inflamasyon renk değişikliği ve hafif ödem var ancak sondlamada kanama yok.

2: Dişetinde orta derecede inflamasyon, hiperemi ve ödem var, sondlamada kanama var.

3: Dişetinde ileri derece inflamasyon, hiperemi, ödem var, spontan kanama görülebilir. Dişlerin mezial, distal, bukkal ve palatinal/lingual yüzeylerinden olmak üzere dörder noktadan saptanan değerler toplamı dörde bölünerek her bir diş için, ayrıca diş değerleri toplamı diş sayısına bölünerek birey için Gİ değeri belirlendi.

$$Gİ = \frac{\text{Tüm dişlerdeki Gİ toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}}$$

SONDLAMADA KANAMA (SK)

Periodontal sond cep içinde hafifçe dolaştırılarak kanama olup olmadığı kontrol edildi. Tüm dişlerin mezial, distal, bukkal ve palatinal/lingual yüzeylerinde sondlamayı takiben 10-15 saniye içerisinde kanamanın varlığı veya yokluğuna bakılarak değerlendirildi. Kanama varlığında indekse pozitif değer verildi.²³²

PLAK İNDEKS (Pİ)

Diş yüzeylerindeki plak varlığı ve miktarı Silness ve Løe tarafından tanımlanan indeks sistemi ile değerlendirilerek saptanan plak miktarı 0-3 arasında aşağıdaki şekilde skorlanarak kaydedildi.²³⁰

- 0:** Dişetine komşu bölge boyunca plak yok
- 1:** Dişeti kenarında film şeklinde plak varlığı
- 2:** Dişeti cebinde ve diş eti kenarında gözle görülür derecede plak varlığı
- 3:** Dişeti cebinde ve dişeti kenarında fazla miktarda plak varlığı

Dişlerin mezial, distal, bukkal ve palatinal/lingual yüzeylerinden olmak üzere dörder noktadan saptanan değerler toplanıp dörde bölünerek her bir diş için plak indeks değeri belirlendi. Her diş skorunun toplamı da diş sayısına bölünerek o birey için Pİ değeri hesaplandı.

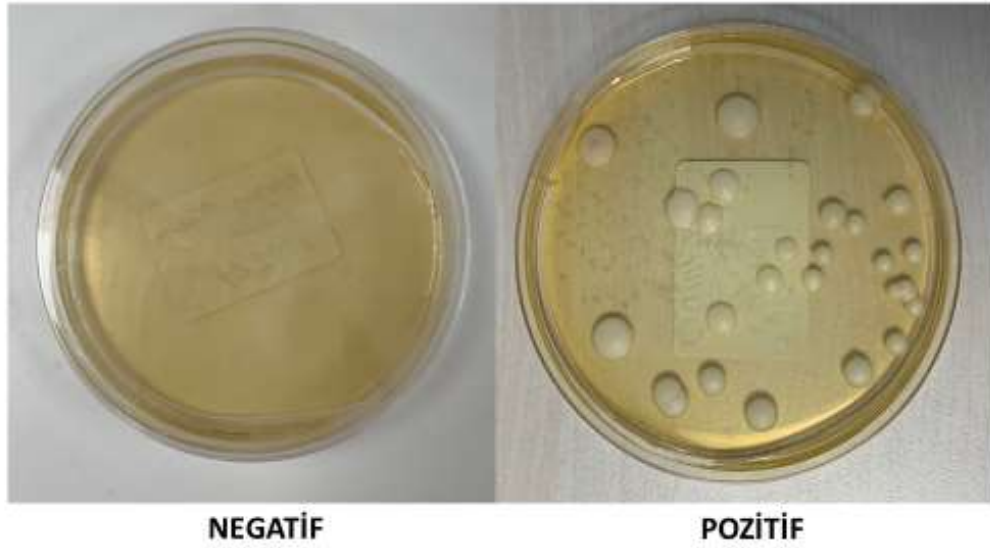
$$Pİ = \frac{\text{Tüm dişlerdeki Pİ toplamı}}{\text{Mevcut diş sayısı}}$$

3.3 Oral Kandida Sürüntü Kültür Alımı

Hasta ve kontrol grubunun dil ventral, dorsal ve lateral kenarlarından, sert damak ve ağız tabanından steril bir pamuklu çubuk kullanılarak sürüntü örneği alındı. Bekletilmeden Sabouraud dekstroz agar (SDA) üzerine ekildi. 25-27°C'de 3 hafta inkubasyonda tutulduktan sonra üreyen mantar kolonileri incelendi. Üreme olan örneklerde kandida kolonileri kremi, pürüzsüz, macunsu koloniler olarak görüldü.



Resim 3.3. Oral kandida sürüntü kültür örneklerinin hazırlanması



Resim 3.4. Oral kandida sürüntü kültür örneklerinin değerlendirilmesi

3.4 Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Örneklenmesi ve Hazırlanması

DOS örnekleri her hastada 4 adet olmak üzere periodontitisi bulunan hastalarda en derin cep bölgesinden, periodontitisi olmayan bireylerden ise üst keser dişlerden alındı. DOS örnekleri alınmadan önce örnek alınacak bölge pamuk rulolarla izole edildi, supragingival plak uzaklaştırıldı ve salya ile kontaminasyonu engellemek için hava ile nazikçe kurutuldu. Mekanik travma yaratmamaya özen göstererek dişeti oluşuna özel kağıt şeritler (Periopaper) yaklaşık 1 mm derinliğe yerleştirildi, her şerit 30 saniye süreyle bekletildi. Buharlaştırma riskini engellemek için önceden serumla kalibre edilmiş Periotron 8000 cihazı (Periotron 8000, OraFlow, Amityville, NY) ile elde edilen örneklerin DOS hacimleri ölçüldü. Bu hacim değerleri uygun yazılım programı (MLCONVERT.EXE software version 2.52, OraFlow, Amityville, NY) kullanılarak mikrolitreye çevrildi. Daha sonra şeritler steril, sıkıca kapatılmış Eppendorf tüplerine yerleştirilerek laboratuvar analizine kadar -80°C'de saklandı. DOS akış hızının en yoğun olduğu sabah saatlerinde hastaların değerlendirilmesine özen gösterildi.



Resim 3.5. DOS örneklenmesi



Resim 3.6. Periotron 8000 cihazı

DOS örneklerinin ekstraksiyonu için Eppendorf tüplerinde saklanan Periopaper®'ların turuncu bölgeleri steril bir makasla kesilerek uzaklaştırıldı. DOS örneklerini içeren kağıt şeritler 500 mikrolitre PBS (Phosphate Buffered Saline) ile seyreltilmiş, vortekslenmiş ve daha sonra 10.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir.

3.5 İnterlökin Düzeylerinin Analizi

Kan örnekleri 1000 devirde 10 dakika 20-25°C'de santrifüj edildi. Çalışma zamanına kadar saklanmak üzere serum ayrılarak - 20°C'de saklandı. DOS ve serum örnekleri, IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27 dahil olmak üzere sitokin seviyeleri, ticari multiplex sitokin kiti Th9/Th17 Cytokine 7 Plex Human ProcartaPlex Panel 1C EPX070-10817-901 kiti ile değerlendirildi. Elde edilen değerler Luminex™ cihazında okundu. Düzeltilmiş serum ve DOS IL düzeylerinin elde edilmesinde interpolasyon yönteminden yararlandı. Test prosedürü, üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirildi.

3.6 İstatistiksel Yöntem

İstatistik analizler IBM SPSS for Windows Version 23.0 paket programında yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca [25-75.yüzdalik] olarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. İstatistiksel testlerden önce parametrik test varsayımı kontrolleri yapılmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda ikiden fazla grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı tek yönlü varyans analizi ile, sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. İki den fazla grubun sayısal değişkenler yönünden karşılaştırılmasında ise parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi, sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi veya Fisher kesin test kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon katsayıları ile araştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlemiştir.

3.7 Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05 Ocak 2021 tarihinde GO 20/1180 proje numarası ve 2021/01-03 karar numarası ile alınan etik kurul onayı Ek-6'da sunulmuştur. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi. Ek-1'de yer alan aydınlatılmış onam formu hastalar ve araştırmacı tarafından imzalandı.

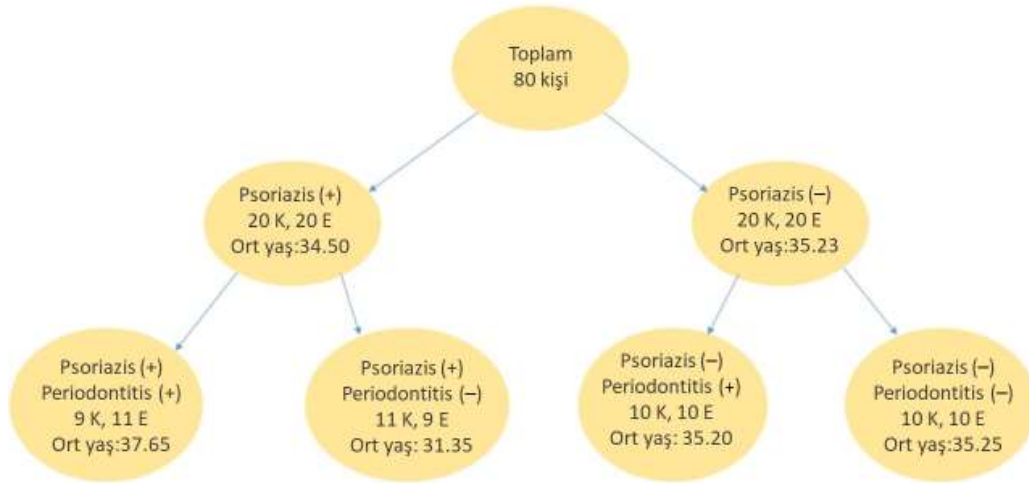
4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler ve Klinik Özellikler

Çalışmamıza Haziran 2021 ile Şubat 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı erişkin polikliniklerinde psoriasis tanısı alan ve takip edilen toplam 40 hasta alındı. Hastaların 20'si (%50) kadın, 20'si (%50) erkekti. Ortalama yaş 34.50 ± 10.19 yıl (aralık: 18-63 yıl) idi. Hastalar periodontal muayeneleri yapıldıktan sonra, Psoriasis (+)/Periodontitis (+) ve Psoriasis (+)/Periodontitis (-) olmak üzere Şekil 4.1.'de görüldüğü üzere 2 gruba ayrıldı. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) gruptaki 20 hastanın, 9'u (%45) kadın, 11'i (%55) erkekti. Ortalama yaş 37.65 ± 10.83 yıl (aralık: 18-63 yıl) idi. Psoriasis (+)/Periodontitis (-) 20 hastanın, 11'i (%55) kadın, 9'u (%45) erkekti. Ortalama yaş 31.35 ± 8.68 yıl (aralık: 19-54 yıl) idi.

Çalışmaya Psoriasis (-)/Periodontitis (-) 20 kişi, Psoriasis (-)/Periodontitis (+) 20 kişi olmak üzere toplam psoriasis olmayan 40 kişi dahil edildi. Bireylerin 20'si (%50) kadın, 20'si (%50) erkekti. Kişilerin ortalama yaşı 35.23 ± 9.36 yıl (aralık: 22-64 yıl) idi. Psoriasis (-)/Periodontitis (-) ve Psoriasis (-)/Periodontitis (+) gruplarındaki bireylerin 10'u (%50) kadın, 10'u (%50) erkekti. Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grubun ortalama yaşı 35.25 ± 11.89 yıl (aralık: 22-64 yıl), Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grubun ortalama yaşı 35.20 ± 6.22 yıl (aralık: 24-46 yıl) idi.

Psoriasis (+) ve psoriasis (-) kişiler arasında yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0.741$ ve $p=1.000$). Alt gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.233$ ve $p=0.940$).



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının akış şeması

Psoriasis başlangıç yaşına bakıldığında ortalama yaş 22.18 ± 10.53 yıl (aralık: 2-49 yıl) idi. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta ortalama yaş 24.25 ± 11.46 yıl (aralık: 8-49 yıl) iken; Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grupta ortalama yaş 20.10 ± 9.34 yıl (aralık 2-47 yıl) idi. Gruplar arasında ortalama psoriasis başlangıç yaşı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.369$). Hastaların 37'sini (%92.5) erken başlangıçlı psoriazisli hastalar, 3'ünü (%7.5) ise geç başlangıçlı psoriazisli hastalar oluşturmaktaydı. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta hastaların 18'i (%90) erken başlangıçlı psoriazis, 2'si (%10) geç başlangıçlı psoriazis iken; Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grupta hastaların 19'u (%95) erken başlangıçlı psoriazis, 1'i (%5) geç başlangıçlı psoriazis idi. Her iki grup arasında erken ve geç başlangıçlı psoriazis dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=1.000$).

Psoriasis hastalık süresi değerlendirildiğinde ortalama süre 12.80 ± 11.02 yıl (aralık 1-52 yıl) idi. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta ortalama süre 13.40 ± 9.82 yıl (aralık: 3-32 yıl) iken; Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grupta ortalama süre 12.20 ± 12.34 yıl (aralık: 1-52 yıl) idi. Gruplar hastalık süresi ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p=0.445$).

Psoriazisli hastalarda ailede psoriazis öyküsü varlığına bakıldığında, 16 hastanın (%40), 1.-2. veya 3. derece akrabalarında psoriazis öyküsü bulunmaktaydı.

Psoriazis (+)/Peridontititis (+) grupta 6 hastanın (%30), Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grupta 10 hastanın (%50) aile öyküsünde psoriazis varlığı mevcuttu. Her iki grupta ailede psoriazis varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.333$). Tablo 4.1.'de psoriazis hastalarının hastalık başlangıç yaşı ve süresi ile aile öyküsü varlığı dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.1. Psoriazis hastalarının hastalık başlangıç yaşı ve süresi ile psoriazis aile öyküsü varlığının incelenmesi

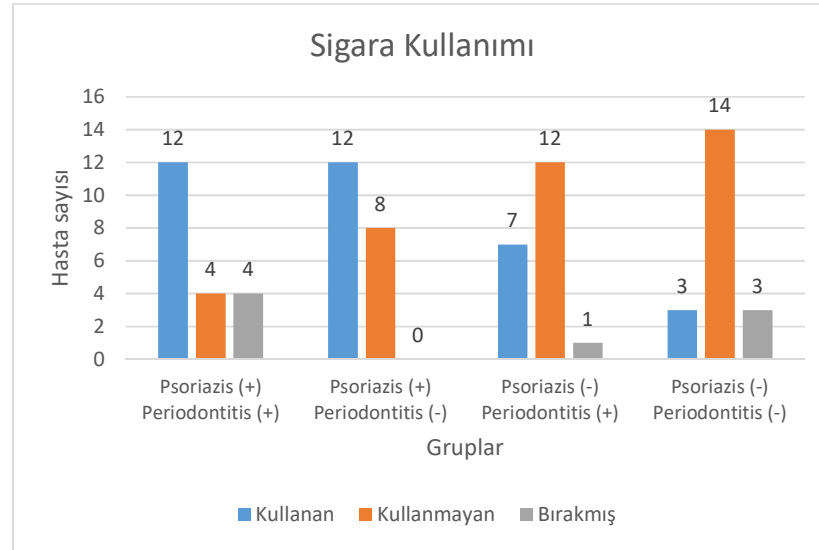
Değişkenler	Psoriazis (+) (n=40)		p
	Periodontititis (+) (n=20)	Periodontitis (-) (n=20)	
Başlangıç yaşı (yıl) ort±SD (aralık)	24.25 ± 11.46 (aralık:8-49)	20.10 ± 9.34 (aralık:2-47)	0.369
Hastalık süresi (yıl) ort±SD (aralık)	13.40 ± 9.82 (aralık:3-32)	12.20 ± 12.34 (aralık:1-52)	0.445
Aile öyküsü varlığı n (%)	6 (%30)	10 (%50)	0.333

Tablo 4.2.'de psoriazis (+) ve psoriazis (-) hastaların sigara ve alkol kullanım durumları izlenmektedir. Psoriazis (+) kişilerin 24'ü (%60), psoriazis (-) kişilerin 10'u (%25) sigara kullanıyordu. Psoriazis (+) ve psoriazis (-) 4'er (%10) kişinin daha önce sigara kullanmış olduğu ve bıraktığı öğrenildi. Psoriazis (+) kişilerde, psoriazis (-) kişilere göre sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.004$). Alkol kullanımı değerlendirildiğinde psoriazis (+) kişilerin 31'inin (%77.5) alkol kullanmadığı, 7'sinin (%17.5) sosyal içici olduğu ve 2'sinin (%5) ise düzenli alkol aldığı belirlendi. Psoriazis (-) kişilerin 25'inin (%62.5) alkol kullanmadığı, 12'sinin (%30) sosyal içici olduğu ve 3'ünün (%7.5) düzenli alkol aldığı görüldü. Alkol kullanımı açısından psoriazis (+) kişiler ile psoriazis (-) kişiler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,337$).

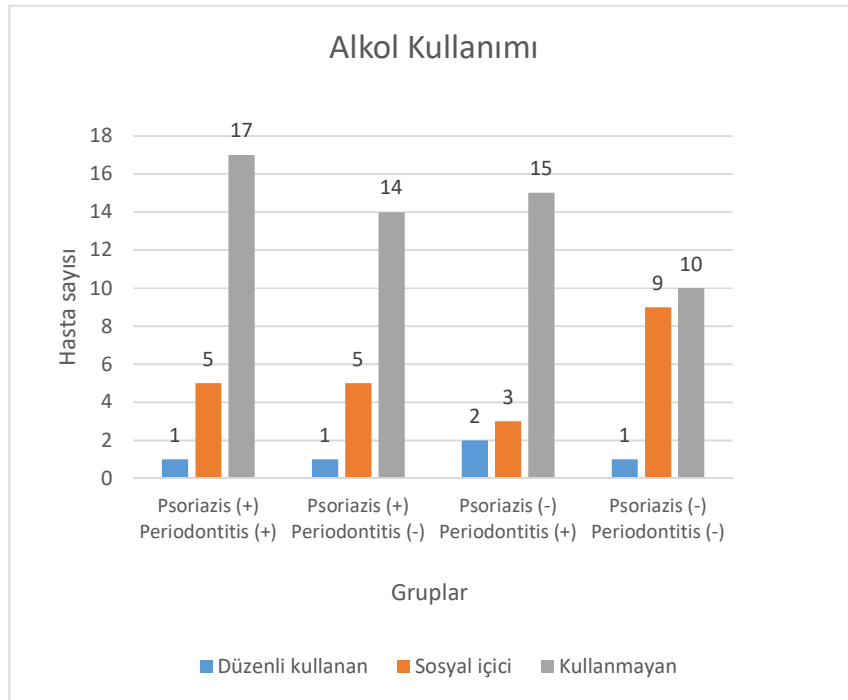
Tablo 4.2. Psoriazis (+) ve psoriazis (-) hastalarda sigara ve alkol kullanımı

Sigara ve alkol kullanımı N (%)		Psoriazis		p
		Pozitif (n=40)	Negatif (n=40)	
Sigara kullanımı	Kullanan	24 (%60)	10 (%25)	p=0.004
	Bırakmış	4 (%10)	4 (%10)	
	Kullanmayan	12 (%30)	26 (%65)	
Alkol kullanımı	Düzenli kullanan	2 (%5)	3 (%7.5)	p=0,337
	Sosyal içiçi	7 (%17.5)	12 (%30)	
	Kullanmayan	31 (%77.5)	25 (%62.5)	

Şekil 4.2.'de sigara kullanımının alt gruplar arasında dağılımı görülmektedir. Psoriazis (+)/Periodontitis (+) ve Psoriazis (+)/Periodontitis (-) gruplarda 12'ser (%60) hasta, Psoriazis (-)/Periodontitis (+) grupta 7 (%35), Psoriazis (-)/Periodontitis (-) grupta ise 3 (%15) kişi sigara kullanıyordu. Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grupta 4'ünün (%20), Psoriazis (-)/Periodontitis (-) grupta 3'ünün (%15), Psoriazis (-)/Periodontitis (+) grupta 1'inin (%5) daha önce sigara kullanmış olduğu ve bıraktığı belirlendi. Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grup, Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grupta sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.032).

**Şekil 4.2.** Sigara kullanımının dağılımı

Şekil 4.3.'te alkol kullanımının alt gruplara göre dağılımı yer almaktadır. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) gruptaki 20 kişiden 17'sinin (%85) alkol kullanmadığı, 2'sinin (%5) sosyal içici olduğu ve 1'inin (%2.5) düzenli alkol aldığı saptandı. Psoriasis (+)/Periodontitis (-) gruptaki 20 kişinin 14'nün (%70) alkol kullanmadığı, 5'inin (%25) sosyal içici olduğu ve 1'inin (%5) ise düzenli alkol aldığı belirlendi. Psoriasis (-)/Periodontitis (-) 20 kişilik grubun 10'unun (%50) alkol kullanmadığı, 9'unun (%45) sosyal içici olduğu ve 1'in (%5) ise düzenli alkol tükettiği saptandı. Psoriasis (-) /Periodontitis (+) gruptaki 20 kişinin 15'inin (%75) ise alkol kullanmadığı, 3'ünün (%15) sosyal içici olduğu ve 2'sinin (%10) düzenli alkol aldığı belirlendi. Alt gruplar arasında alkol tüketim alışkanlığı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.218).



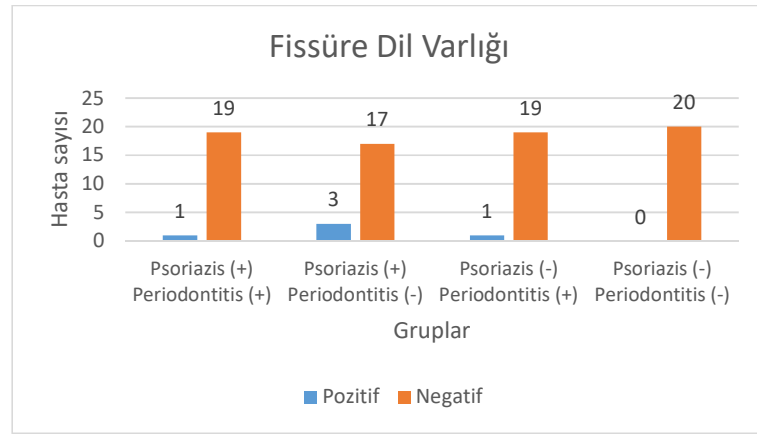
Şekil 4.3. Alkol kullanımının dağılımı (p=0.218)

Tablo 4.3.'te psoriasis (+) ve psoriasis (-) hastalarda fissüre dil ve coğrafik dil varlığının dağılımı görülmektedir. Psoriasis (+) kişilerin 4'ünde (%10) fissüre dil, 2'sinde (%5) coğrafik dil, psoriasis (-) kişilerin 1'inde (%2.5) fissüre dil, 1'inde (%2.5) coğrafik dil mevcuttu. Psoriasis (+) ve psoriasis (-) kişiler, fissüre dil ve coğrafik dil varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.359$ ve $p=1.000$).

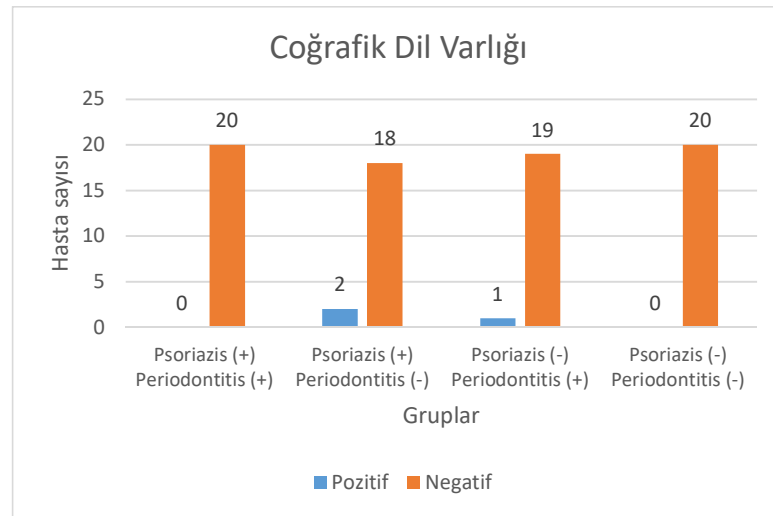
Tablo 4.3. Psoriasis (+) ve psoriasis (-) hastalarda fissüre dil ve coğrafik dil varlığının dağılımı

Değişkenler n (%)		Psoriasis		p
		Pozitif (n=40)	Negatif (n=40)	
Fissüre Dil	Var	4 (%10)	1 (%2.5)	0.359
	Yok	36 (%90)	39 (%97.5)	
Coğrafik Dil	Var	2 (%5)	1 (%2.5)	1.000
	Yok	38 (%95)	39 (%97.5)	

Şekil 4.4. ve 4.5.'te fissüre dil ve coğrafik dil varlığının alt gruplar arasındaki dağılımı izlenmektedir. Fissüre dil, Psoriasis (+)/Periodontitis (+) ve Psoriasis (-)/Periodontitis (-) gruplarda 1'er kişide (%5), Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grubun 3'ünde (%15) izlendi. Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grubun 2'sinde (%10), Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grubun 1'inde (%5) coğrafik dil varlığı saptandı. Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grubun 1'inde fissüre dil ve coğrafik dil birlikteliği vardı. Alt gruplar arasında fissüre dil ve coğrafik dil varlığı bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0.202$ ve $p=0.200$).



Şekil 4.4. Fissüre dil varlığının dağılımı ($p=0.202$)



Şekil 4.5. Coğrafik dil varlığının dağılımı ($p=0.200$)

Psoriasis hastalarında lezyonlarının yerleşim yeri en sık ekstremitelerde %90 (n=36) olmak üzere bunu saçlı deri %80 (n=32), gövde %75 (n=30), genital %40 (n=16) ve palmoplantar %17.5 (n=7) bölge takip etmekteydi. Tırnak tutulumu hastaların %57.5 (n=23)'inde mevcuttu.

Tablo 4.4.'te verilen alt grup değerlendirmelerinde Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta en sık ekstremitelerde ve gövde %90 (n=18) olmak üzere bunu saçlı deri %80 (n=16), genital %45 (n=9) ve palmoplantar %20 (n=4) tutulum izlenmekteydi. Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grupta ise en sık ekstremitelerde %95 (n=18) olmak üzere sırasıyla saçlı deride %80 (n=16), gövdede %60 (n=12), genital bölgede %35 (n=7), palmoplantar bölgede %15 (n=3) tutulum saptandı. Psoriasisli hastalarda periodontitisin olması lezyonlarda yerleşim yeri bakımından her iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmamaktaydı (tümü, $p>0.05$).

Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta 12 hastada (%60), Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grup 11 hastada (%55) tırnak tutulumu saptandı. Tırnak tutulumu açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$).

Tablo 4.4. Psoriasis hastalarında lezyon yerleşim yerlerinin incelenmesi

Psoriasis tutulum yeri	Psoriasis (+)		p
	Periodontitis (+) (n=20)	Periodontitis (-) (n=20)	
Ekstremiteler, n (%)	18 (90)	18 (90)	1.000
Saçlı deri, n (%)	16 (80)	16 (80)	1.000
Gövde, n (%)	18 (90)	12 (60)	0.068
Genital bölge, n (%)	9 (45)	7 (35)	0.747
Palmoplantar, n(%)	4 (20)	3 (15)	1.000
Tırnak, n(%)	12 (60)	11 (55)	1.000

Tablo 4.5.'te psoriazis hastalarında hastalık şiddet göstergeleri olan PAŞİ ve VYA skorları görülmektedir. PAŞİ skoru ortalaması tüm psoriazisli hastalarda 9.81 ± 8.90 (aralık: 1.4-39.6), Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grupta 11.63 ± 10.58 (aralık: 2.1-39.6), Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grupta ise 7.87 ± 6.46 (aralık: 1.4-25.5) olarak hesaplandı. VYA tutulumu ortalaması % değeri tüm psoriazisli hastalarda 11.12 ± 13.53 (aralık: 1-60), Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grupta 13.38 ± 14.33 (aralık: 1-60), Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grupta ise 8.85 ± 12.64 (aralık: 1-59) olarak hesaplandı. Periodontitisin eşlik ettiği psoriazis hasta grubunda ortalama PAŞİ ve VYA skorları daha yüksek tespit edilmekle birlikte istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p=0.142$ ve $p=0.108$).

Tablo 4.5. Psoriazisli hastalarda hastalık şiddet göstergelerinin incelenmesi

Hastalık şiddeti	Psoriazis (+)		p
	Periodontitis (+) (n=20)	Periodontitis (-) (n=20)	
PAŞİ ort±SD (aralık)	11.63 ± 10.58 (2.1-39.6)	7.87 ± 6.46 (1.4-25.5)	0.142
VYA ort±SD (aralık) (%)	13.38 ± 14.33 (1-60)	8.85 ± 12.64 (1-59)	0.108

Tablo 4.6.'da psoriasis hastalarında tespit edilen komorbidite sıklığı yer almaktadır. Hastaların tıbbi öyküsü sorgulandığında 7'sinde (%17.5) dislipidemi, 6'sında PsA (%15), 4'ünde ABOYKH (%10), 2'sinde obezite (%5), 1'inde HT (%2.5) belirlendi. Alt grup analizlerinde Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta 5 (%20) hastada dislipidemi, 3'ünde (%15) PsA, 3'ünde (%15) ABOYKH ve 1'er hastada (%5) HT ve obezite saptandı. Psoriasis (+)/Periodontitis (-) gruptaki hastaların ise 3'ünde PsA, 2'sinde (%10) dislipidemi, 1'er (%5) hastada da ABOYKH, obezite ve dislipidemi vardı. Sistemik komorbiditeler açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmadı (tümü, $p>0.05$).

Tablo 4.6. Psoriasis hastalarında komorbidite varlığının incelenmesi

Komorbidite	Psoriasis (+)		p
	Periodontitis (+) (n=20)	Peridodontitis (-) (n=20)	
Dislipidemi, n (%)	5 (25)	2 (10)	0.407
PsA, n (%)	3 (15)	3 (15)	1.000
ABOYKH, n (%)	3 (15)	1 (5)	0.605
Obezite, n (%)	1 (5)	1 (5)	1.000
HT, n(%)	1 (5)	0 (0)	1.000

Tablo 4.7.'de psoriasis hastalarının demografik ve klinik özellikleri, Tablo 4.8.'de PAŞİ, VYA skorları ile daha önceden kullandığı tedaviler ve planladığımız tedaviler görülmektedir. Hastaların 19'u (%47.5) daha önceden en az 1 sistemik tedavi, 4'ü (%10) fototerapi almıştı. Hastaların 20'si (%50) daha önceden yalnızca topikal tedavi kullanmıştı. Hastaların 22'sine (%55) sistemik tedavi planlandı. Planlanan sistemik tedaviler arasında hastaların 11'inde (%27,5) metotreksat, 3'ünde (%7.5) asitretin, 4'ünde (%10) sertolizumab, 2'sinde adalimumab (%5), 1'inde iksekizumab (%2.5), 1'inde (%2.5) sekukinumab ve 1'inde (%2.5) guselkulmab bulunmaktaydı.

Tablo 4.7. Psoriazis hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Hasta	C	Yaş	Hastalık süresi	Saçlı deri	Tırnak	Genital bölge	Palmo-plantar	PsA
A.U.	K	31	15	yok	yok	yok	yok	yok
İ.E.	K	28	5	var	yok	var	yok	yok
S.A.	K	36	24	yok	var	yok	yok	yok
F.C.	K	44	30	var	var	var	yok	var
S.K.	E	39	5	var	var	yok	var	yok
Ö.K.	E	36	4	var	var	yok	yok	yok
F.G.	E	23	9	var	yok	yok	yok	yok
G.E.	K	45	32	var	var	var	yok	yok
A.S.	E	37	17	var	var	yok	yok	yok
M.M.	E	44	5	yok	yok	yok	yok	yok
F.A.	K	52	3	var	yok	yok	var	yok
F.D.	E	45	21	var	var	var	yok	yok
N.B.	E	30	8	yok	yok	var	yok	yok
S.Ş.	K	48	32	var	var	var	var	var
A.K.	E	38	6	var	var	var	yok	yok
S.Ü.	K	43	16	var	var	var	var	yok
F.E.	E	27	6	var	var	yok	yok	yok
Ö.M.	E	63	16	var	var	yok	yok	var
Ö.A.D.	E	26	4	var	yok	yok	yok	yok
Y.S.C.	K	18	10	var	yok	var	yok	yok
B.Ö.	K	29	11	var	var	var	yok	yok
O.S.	E	35	13	var	var	yok	yok	yok
N.K.	E	55	37	var	var	yok	yok	yok
F.D.	K	26	13	yok	var	yok	var	yok
E.K.T.	K	32	7	var	var	yok	yok	var
F.H.	E	49	2	var	yok	yok	yok	yok
S.Ö.	K	54	52	var	yok	yok	yok	var
S.E.	K	36	10	var	var	yok	yok	yok
S.S.A.	K	37	3	yok	yok	var	yok	yok
H.D.B.	K	19	3	var	var	var	yok	var
E.T.	K	26	4	var	var	yok	yok	yok
T.E.	K	32	15	var	var	var	yok	yok
Ş.B.	K	36	13	yok	yok	yok	var	yok
U.B.	E	33	16	var	var	yok	yok	yok
Ş.B.	E	24	9	var	var	var	yok	yok
A.G.	E	20	1	var	yok	var	yok	yok
İ.H.Ş.	E	27	1	yok	yok	yok	var	yok
M.C.	E	23	9	var	yok	yok	yok	yok
N.C.K.	K	24	16	var	yok	var	yok	yok
A.O.	E	29	9	var	yok	yok	yok	yok

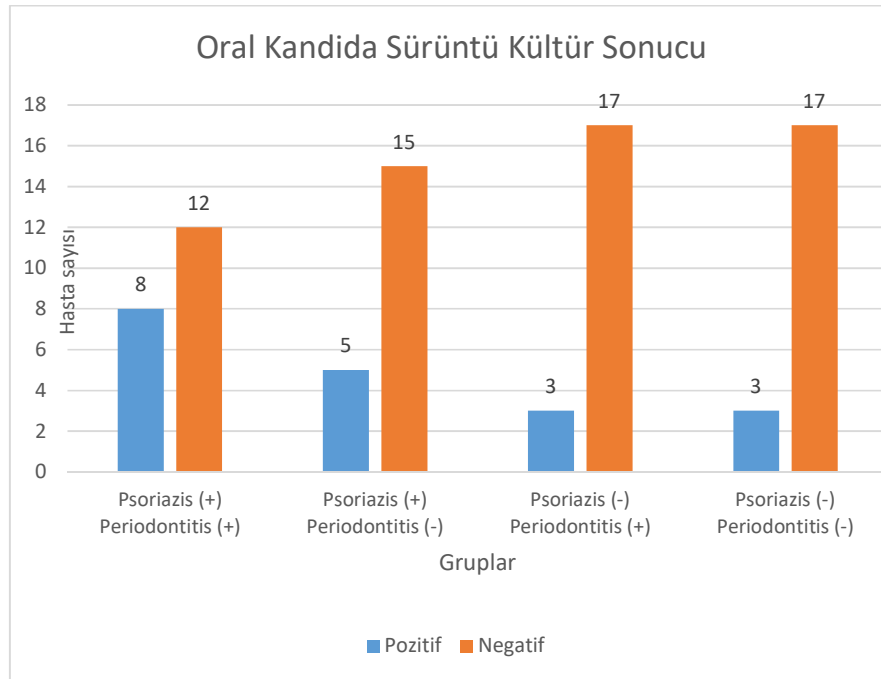
Tablo. 4.8. Psoriasis hastalarının PAŞİ, VYA skorları, geçmişte aldığı ve alması planlanan tedaviler

Hasta	PAŞİ	VYA	Daha önceden aldığı tedavi	Planlanan tedavi
A.U.	10.8	12.6	Mtx	Mtx
İ.E.	7.8	8	Mtx, siklosporin	Adalimumab
S.A.	7.2	6	Mtx, asitretin	Mtx
F.C.	7.8	7	Mtx, sikloporin	Mtx
S.K.	34.2	36.9	Siklosporin	Mtx
Ö.K.	10.5	10.6	Fototerapi	Asitretin
F.G.	2.4	1	Topikal	Topikal
G.E.	10.8	11	Topikal	Mtx
A.S.	12.6	14	Mtx	Asitretin
M.M.	3.6	3	Topikal	Topikal
F.A.	2.1	1.5	Topikal	Topikal
F.D.	30.9	31	Fototerapi, siklosporin	Adalimumab
N.B.	4.7	4	Topikal	Topikal
S.Ş.	10.2	8	Mtx	Sertolizumab
A.K.	7.2	8	Mtx	Asitretin
S.Ü.	8.7	17	Topikal	Topikal
F.E.	4.5	4	Topikal	Topikal
Ö.M.	39.6	60	Fototerapi, siklosporin, mtx, asitretin, ustekinumab	Sekukinumab
Ö.A.D.	5	6	Topikal	Topikal
Y.S.C.	12	18	Topikal	Mtx
B.Ö.	17.4	13	Siklosporin, ustekinumab	Sertolizumab
O.S.	18.3	14	Topikal	Mtx
N.K.	7.5	4	Mtx, iksekizumab	İksekizumab
F.D.	6.6	8	Mtx, siklosporin	Mtx
E.K.T.	3.9	2	Mtx, siklosporin	Topikal
F.H.	5.7	4	Topikal	Topikal
S.Ö.	3.3	3	Mtx	Topikal
S.E.	5.7	6	Topikal	Topikal
S.S.A.	3.9	2.5	Topikal	Topikal
H.D.B.	6.3	6	Topikal	Mtx
E.T.	2.3	4	Topikal	Topikal
T.E.	25.5	59	Fototerapi, mtx, siklosporin, adalimumab	Sertolizumab
Ş.B.	3.6	3	Topikal	Topikal
U.B.	11.5	16	Mtx	Sertolizumab
Ş.B.	14.7	13	Topikal	Mtx
A.G.	1.4	1,5	Topikal	Topikal
İ.H.Ş.	3	2	Topikal	Topikal
M.C.	1.5	1	Topikal	Topikal
N.C.K.	8.7	8	Mtx	Guselkumab
A.O.	6.6	7	Mtx	Mtx

4.2. Oral Kandida Sürüntü Kültürü Sonuçları

Şekil 4.6.'da görüldüğü üzere oral kandida sürüntü kültür sonuçları psoriazis (+) kişilerin 13'ünde (%32.5) pozitif, 27'sinde (%67.5) negatifti. Psoriazis (-) kişilerin 6'sında (%15) pozitif, 34'ünde (%85) negatif sonuç saptandı. Periodontitis (+) kişilerin 11'inde (%27.5) pozitif, 29'unda (%72.5) negatif; periodontitis (-) kişilerin 8'inde (%20) pozitif, 32'sinde(%80) negatif sonuç tespit edildi. Psoriazis (+) kişiler, psoriazis (-) kişiler ile; periodontitis (+) kişiler, periodontitis (-) kişiler ile karşılaştırıldığında oral kandida sürüntü kültür pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.115$ ve $p=0.059$).

Alt grup incelemelerinde Psoriazis (+)/periodontitis (+) grubun 8'inde (%40) kültür sonucu pozitif, 12'sinde (%60) negatifti. Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grubun ise 5'inde (%25) pozitif, 15'inde (%75) negatifti. Psoriazis (-)/Periodontitis (-) ve Psoriazis (-)/Periodontitis (+) gruplarında 3'er kişinin (%15) pozitif, 17'ser (%85) kişinin negatif kandida kültür sonucu mevcuttu. Gruplar arasında oral kandida kültür pozitifliği bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.214$).



Şekil 4.6. Oral kandida sürüntü kültür sonuçlarının karşılaştırılması ($p=0.214$)

4.3. Periodontal Durum Değerlendirme Sonuçları

Tablo 4.9.'da psoriasis (+) ve psoriasis (-) hastalarda, Tablo 4.10.'da alt gruplarda ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlardan, dişhekimine gitme sıklığı, dişhekimine en son gidiş tarihi, diş fırçalama alışkanlıkları, diş ipi ve gargara kullanımı izlenmektedir. Psoriasis (+) kişilerin 3'ü (%7.5), psoriasis (-) kişilerin 6'sı (%15) düzenli olarak dişhekimine gitmekteydi. Alt gruplar incelendiğinde Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grubun 1'i (%5), Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grubun 2'si (%10), Psoriasis (-)/ Periodontitis (-) ve Psoriasis (-)/Periodontitis (+) gruplarda 3'er (%15) kişi düzenli olarak dişhekimine gitmekteydi. Psoriasis (+) kişilerin 18'i (%45), psoriasis (-) kişilerin 20'si (%50) son bir yıl içerisinde dişhekimine gitmişti. Psoriasis (+)/Periodontitis (+), Psoriasis (-)/Periodontitis (-) ve Psoriasis (-) /Periodontitis (+) gruplarda 9'ar kişi (%45) ve Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grubun 11'i (%55) son bir yıl içerisinde dişhekimine gitmişti. Psoriasis (+) kişiler, psoriasis (-) kişiler ile karşılaştırıldığında diş hekimine gitme sıklığı ve diş hekimine en son gidiş tarihi açısından fark yoktu ($p=0.481$ ve $p=0.823$). Gruplar arasında dişhekimine gitme sıklığı ve diş hekimine en son gidiş tarihi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.679$ ve $p=0.896$).

Diş fırçalama alışkanlıkları, günlük fırçalama ve günlük fırçalamama şeklinde gruplandırıldığında psoriasis (+) kişilerin 32'si (%80), psoriasis (-) kişilerin 37'si (%92.5) günlük diş fırçalamaktaydı. Alt gruplarda Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grubun 14'ü (%70), Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grubun 19'u (%95) ve Psoriasis (+)/Periodontitis (-) ve Psoriasis (-)/Periodontitis (+) gruplarda ise 18'er kişi (%90) günlük diş fırçalamaktaydı. Psoriasis (+) kişilerin 10'u (%25) diş ipi, psoriasis (-) kişilerin ise 19'u (%47.5) diş ipi kullanıyordu. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grubun 3'ü (%15), Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grubun 7'si (%35), Psoriasis (-)/Peridontitis (-) grubun 11'i (%55) ve Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grubun 8'i (%40) diş ipi kullanmaktaydı. Gargara kullanımına bakıldığında psoriasis (+) kişilerin 18'si (%45), psoriasis (-) kişilerin 11'i (%27.5) gargara kullanmaktaydı. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) ve Psoriasis (+)/Periodontitis (-) gruplarda 9'ar hasta, Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grubun 6'sı ve Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grubun 5'i gargara kullanmaktaydı. Psoriasis (+) kişiler ve psoriasis (-) kişiler arasında diş fırçalama alışkanlıkları ($p=0.194$), diş ipi ($p=0.063$), ve gargara ($p=0.163$) kullanımı açısından anlamlı fark

yoktu. Diş fırçalama alışkanlıkları ($p=0.128$), diş ipi ($p=0.069$) ve gargara kullanımı ($p=0,430$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

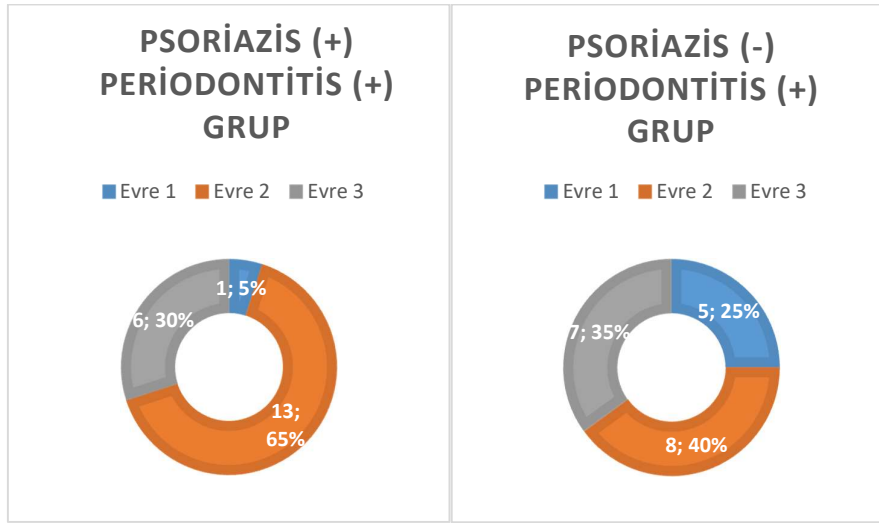
Tablo 4.9. Psoriazis (+) ve Psoriazis (-) hastaların ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlarının incelenmesi

Değişkenler n (%)		Psoriazis		p
		Pozitif (n=40)	Negatif (n=40)	
Dişhekimine gitme sıklığı	Düzenli	3 (%7.5)	6 (%15)	0.481
	Düzensiz	37 (%92.5)	34 (%85)	
Dişhekimine En Son Gidiş Tarihi	≤ 1 yıl	18 (%45)	20 (%50)	0.823
	>1 yıl	32 (%55)	20 (%50)	
Diş fırçalama	Günlük +	32 (%80)	37 (92.5)	0.194
	Günlük -	8 (%20)	3 (%7.5)	
Diş ipi	Kullanıyor	10 (%25)	19 (%47.5)	0.063
	Kullanmıyor	30 (%75)	21 (%52.5)	
Gargara	Kullanıyor	18 (%45)	11 (%27.5)	0.163
	Kullanmıyor	22 (%55)	29 (%72.5)	

Tablo 4.10. Alt çalışma gruplarının ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlarının incelenmesi

Değişkenler n(%)		Psoriazis (+)		Psoriazis (-)		p
		Periodontitis (+)	Periodontitis (-)	Periodontitis (+)	Periodontitis (-)	
Dişhekimine gitme sıklığı	Düzenli	1(%5)	2(%10)	3(%15)	3(%15)	0.679
	Düzensiz	19(%95)	18(%90)	17(%85)	17(%85)	
Dişhekimine en son gidiş tarihi	≤ 1 yıl	9(%45)	9(%45)	9(%45)	11(%55)	0.896
	>1 yıl	11 (%55)	11 (%55)	11 (%55)	9(%45)	
Diş fırçalama	Günlük +	14(%70)	18(%90)	18(%90)	19(%95)	0.128
	Günlük -	6(%30)	2(%10)	2(%10)	1(%5)	
Diş ipi	Kullanıyor	3(%15)	7(%35)	8(%40)	11(%55)	0.069
	Kullanmıyor	17(%85)	13(%65)	12(%60)	9(%45)	
Gargara	Kullanıyor	9(%45)	9(%45)	5(%25)	6(%30)	0.430
	Kullanmıyor	11(%55)	11(%55)	15(%75)	14(%70)	

Şekil 4.7.'de görüldüğü üzere periodontitis (+) kişilerin 6'sı (%15) evre I, 21'i (%52.5) evre II, 13'ü (32.5) evre III periodontitisti. Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grubun 1'i (%5) evre I, 13'ü (%65) evre II, 6'sı (%30) evre III peridontitisli hastalardan oluşuyordu. Psoriazis (-)/Periodontitis (+) grubun ise 5'i (%25) evre I, 8'i (%40) evre II 7'si (%35) evre III peridontitisti. Psoriazis (+)/Periodontitis (+) ve Psoriazis (-)/Periodontitis (+) grup arasında periodontitis evresi dağılımı bakımında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.123$).



Şekil 4.7. Psoriazis (+) ve Psoriazis (-) hasta gruplarında periodontitis evrelerinin incelenmesi

Periodontal muayene sırasında Psoriazis (+) ve Psoriazis (-) hasta gruplarında yapılan klinik ölçümlerden diş sayısı, SD, KAD, Gİ, Pİ, SK ve DOS volümü ortalamaları Tablo 4.11.'de görülmektedir. Psoriazis (+) kişilerde ortalama diş sayısı 26.10 ± 2.75 (aralık: 16-28), ortalama KAD 0.62 ± 1.07 mm (aralık: 0.00-4.26 mm), ortalama SD 1.98 ± 0.78 mm (aralık: 0.91-4.05 mm), ortalama Gİ 0.75 ± 0.73 (aralık: 0.00-2.26), ortalama Pİ 0.86 ± 0.59 (aralık: 0.03-2.20), ortalama SK yüzdesi 50.25 ± 40.40 (aralık: 0.00-100.00) ve ortalama DOS volümü 1.79 ± 1.13 μ l (aralık: 0.23 μ l -3.20 μ l) idi.

Psoriazis (-) kişilerde ortalama diş sayısı 27.25 ± 1.48 (aralık: 23-28), ortalama KAD 0.11 ± 0.17 mm (aralık: 0.00-0.13 mm), ortalama SD 1.74 ± 0.39 mm (aralık:

0.97-2.65 mm), ortalama Gİ 0.75±0.73 (aralık: 0.00-2.04), ortalama Pİ 0.99±0.70 (aralık: 0,29-1,67), ortalama SK yüzdesi 54.46±47.11 (aralık: 0.00-100.00) ve ortalama DOS volümü 1.69±1.21 µl (aralık: 0.06 µl -3.20 µl) olarak belirlendi.

Psoriasis (+) kişiler, psoriasis (-) kişiler ile karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış ortalama diş sayısı (p=0.009) ve artmış ortalama KAD (p=0.032) saptandı. Ortalama SD, Gİ, Pİ, SK ve DOS volümü arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (tümü p>0,05).

Tablo 4.11. Psoriasis (+) ve Psoriasis (-) hastalarda periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişkenler	Psoriasis		P
	Pozitif (Ort ± SS)	Negatif (Ort ± SS)	
Diş sayısı	26.10±2.75	27.25 ± 1.48	0.009
KAD	0.62±1.07	0.11±0.17	0.032
SD	1.98±0.78	1.74 ± 0.39	0.310
Gİ	0.75±0.73	0.75±0.73	0.644
Pİ	0.86±0.59	0.99±0.70	0.479
SK	50.25±40.40	54.46±47.11	0.712
DOS volümü	1.79±1.13	1.69±1.21	0.769

Alt grup değerlendirmelerinde Tablo 4.12.'de görüldüğü üzere Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta ortalama diş sayısı 24.90 ± 3.30 (aralık: 16-28), ortalama KAD 1.23 ±1.26 mm (aralık:0.17-4.26 mm) , ortalama SD 2.57 ±0.69 mm (aralık: 1.68-4.05 mm), ortalama Gİ 1.40 ±0.44 (aralık: 0.81-2.26), ortalama Pİ 1.34 ±0.41 (aralık: 0.62-2.20), ortalama SK yüzdesi 87.34 ±17.84 (aralık: 83.47-100.00) ve ortalama DOS volümü 2.77 ±0.47 µl (aralık: 1.79-3.20 µl) idi.

Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grupta ise ortalama diş sayısı 27.20 ±1.47 (aralık: 23-28), ortalama KAD 0,21 ±0,19 mm (aralık:0,02-0,69 mm), ortalama SD 2.00 ±0.36 mm (aralık: 0.97-2.65 mm), ortalama Gİ 1.44 ±0.30 (aralık: 0.94±2.04), ortalama Pİ 1.58 ±0.39 (aralık: 0.57±2.41), ortalama SK yüzdesi 100.00 ±0.00 (aralık:

100.00-100.00) ve ortalama DOS volümü $2.83 \pm 0.44 \mu\text{l}$ (aralık: 1.67-3.20 μl) olarak ölçüldü.

Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grup, Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ortalama azalmış diş sayısı ($p=0.007$) ve SK ($p=0.001$) tespit edilirken, artmış ortalama KAD ($p=0.000$) ve SD ($p=0.002$) bulundu. Ortalama Gİ, Pİ ve DOS volümü arasında anlamlı fark yoktu (tümü, $p>0.05$).

Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grupta ortalama diş sayısı 27.30 ± 1.26 (aralık: 23-28), ortalama KAD 0.02 ± 0.03 mm (aralık: 0.00-0.13 mm), ortalama SD 1.40 ± 0.23 mm (aralık: 0.91-1.73 mm), ortalama Gİ 0.10 ± 0.09 (aralık: 0.00-0.29), ortalama Pİ 0.38 ± 0.26 (aralık: 0.03-1.04), ortalama SK yüzdesi 13.16 ± 11.65 (aralık: 0.00-44.44) ve ortalama DOS volümü $0.80 \pm 0.59 \mu\text{l}$ (aralık: 0.23-2.47 μl) olarak saptandı.

Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grupta ortalama diş sayısı 27.30 ± 1.52 (aralık: 23-28), ortalama KAD 0.00 ± 0.02 mm (aralık: 0.00-0.07 mm), ortalama SD 1.48 ± 0.22 mm (aralık: 0.99-1.91 mm), ortalama Gİ 0.10 ± 0.09 (aralık: 0.00-0.6), ortalama Pİ 0.40 ± 0.36 (aralık: 0.01-1.07), ortalama SK yüzdesi 8.93 ± 13.83 (aralık: 0.00-60.00) ve ortalama DOS volümü $0.56 \pm 0.37 \mu\text{l}$ (aralık: 0.06-1.33 μl) idi.

Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grup, Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artmış ortalama SK mevcuttu ($p=0.021$). Ortalama diş sayısı, SD, KAD, Gİ, Pİ, ve DOS volümü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tümü, $p>0.05$).

Tablo 4.12. Alt çalışma gruplarında periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişkenler	Periodontitis (+)		p	Periodontitis (-)		p
	Psoriasis			Psoriasis		
	Pozitif (Ort \pm SS)	Negatif (Ort \pm SS)		Pozitif (Ort \pm SS)	Negatif (Ort \pm SS)	
Diş sayısı	24.90 \pm 3.30	27.20 \pm 1.47	0.007	27.30 \pm 1,26	27.30 \pm 1.52	0.445
KAD	1.23 \pm 1.26	0.21 \pm 0.19	0.000	0.02 \pm 0,03	0.00 \pm 0.02	0.383
SD	2.57 \pm 0.69	2.00 \pm 0.36	0.002	1.40 \pm 0.23	1.48 \pm 0.22	0.341
Gİ	1.40 \pm 0.44	1.44 \pm 0.30	0.620	0.10 \pm 0.09	0.06 \pm 0.07	0.072
Pİ	1.34 \pm 0.41	1.58 \pm 0.39	0.063	0.38 \pm 0.26	0.40 \pm 0.36	0.862
SK	87.34 \pm 17.84	100.00 \pm 0.00	0.001	13.16 \pm 11.65	8.93 \pm 13.83	0.021
DOS volümü	2.77 \pm 0.47	2.83 \pm 0.44	0.583	0.80 \pm 0.59	0.56 \pm 0.37	0.242

4.4. İnterlökin Düzeyi Sonuçları

Çalışma gruplarına ait serum ve DOS'ta ölçülen ortalama IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 düzeyleri Tablo 4.13.'te yer almaktadır.

Psoriasis (+) ve psoriasis (-) gruplar arasında ortalama serum IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27 düzeyleri karşılaştırıldığında psoriasis (+) grupta istatistiksel anlamlı yükseklik bulundu (tümü, $p<0.05$). Ortalama DOS IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27 düzeyleri açısından psoriasis (+) ve psoriasis (-) grup arasında anlamlı fark yoktu (tümü, $p>0.05$).

Periodontitis (+) ve periodontitis (-) gruplar arasında serum IL-9, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 düzeylerinde, ayrıca DOS IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (tümü, $p>0.05$). Ortalama serum IL-10 ve DOS IL-27 düzeyleri periodontitis (+) grupta periodontitis (-) gruptan anlamlı olarak düştü ($p=0.043$ ve $p=0.043$).

Tablo 4.13. Çalışma gruplarında serum ve DOS interlökin düzeyleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişkenler (pg/mL)		Psoriasis			Periodontitis		
		Pozitif	Negatif	p	Pozitif	Negatif	p
Serum	IL-9	5.30±2.90	4.25±0.72	0.002	4.88±2.88	4.66±1.09	0.743
	IL-10	8.78±2.08	8.51±4.40	0.004	7.95±2.11	9.34±4.27	0.043
	IL-17A	18.43±15.30	13.07±1.79	0.000	17.26±15.47	14.24±2.78	0.805
	IL-21	23.11±4.67	21.79±11.41	0.000	21.32±4.04	23.59±11.57	0.298
	IL-22	43.23±74.33	24.21±28.61	0.000	35.32±75.63	32.12±28.63	0.110
	IL-23	10.08±5.14	6.64±3.24	0.000	8.39±4.80	8.34±4.46	0.883
	IL-27	2.01±0.40	1.74±0.20	0.000	1.83±0.33	1.92±0.35	0.312
DOS	IL-9	17.99±14.10	29.57±25.23	0.268	21.17±21.78	26.39±20.40	0.073
	IL-10	17.52±9.50	21.10±13.39	0.369	19.41±12.29	19.21±11.18	0.889
	IL-17A	21.60±3.08	25.16±8.57	0.181	22.89±7.79	23.87±5.32	0.072
	IL-21	22.07±1.27	23.26±3.28	0.360	22.60±2.80	22.73±2.28	0.582
	IL-22	24.33±2.68	27.05±8.15	0.579	25.84±7.71	25.54±4.24	0.104
	IL-23	15.33±1.54	16.18±3.84	0.721	15.64±3.57	15.87±2.18	0.145
	IL-27	5.42±0.10	5.56±0.30	0.106	5.48±0.28	5.50±0.18	0.043

Alt çalışma gruplarına ait serum ve DOS'ta ölçülen ortalama IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 düzeyleri Tablo 4.14. ve Tablo 4.15.'te yer almaktadır.

Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta, Psoriasis (-)/Periodontitis (+) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı artmış ortalama serum IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27 düzeyleri saptandı (tümü $p < 0.05$). Ortalama DOS IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27 düzeylerinde anlamlı fark yoktu (tümü $p > 0.05$).

Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grup, Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı yüksek ortalama serum IL-23 düzeyi bulundu ($p = 0.040$). Ortalama serum ve DOS IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-27 ve DOS IL-23 düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (tümü, $p > 0,05$).

Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grup, Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında daha düşük ortalama DOS IL-27 düzeyi tespit edildi ($p = 0.026$). Serum ve DOS ortalama IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 ve serum IL-27 düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark yoktu (tümü, $p > 0.05$).

Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grupta, Psoriasis (-)/Periodontitis (-) gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük ortalama serum IL-10, IL-21 ve IL-22 düzeyleri mevcuttu ($p = 0.028$, $p = 0.007$ ve $p = 0.002$). Serum ve DOS ortalama IL-9, IL-17A, IL-23, IL-27; DOS IL-10, IL-21 ve IL-22 düzeylerinde anlamlı farklılık görülmedi (tümü, $p > 0.05$).

Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grup Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık gösteren artmış ortalama serum IL-17A ($p = 0.001$), IL-22 ($p = 0.026$) ve IL-23 ($p = 0.008$) düzeyleri, azalmış ortalama serum IL-21 ($p = 0,013$), DOS IL-17A ($p = 0,035$) ve DOS IL-27 ($p = 0,017$) düzeyleri saptandı. Serum IL-9, IL-10, IL-27 ve DOS IL-9, IL-10, IL-21, IL-22, IL-23 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (tümü, $p > 0,05$).

Tablo 4.14. Alt çalışma gruplarında ortalama serum interlökin düzeyleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Serum IL düzeyi(pg/mL)		Psoriasis (+)	Psoriasis (-)	p
IL-9	Periodontitis (+)	5.60±3.93	4.16±0.68	0.018
	Periodontitis (-)	4.99±1.28	4.33±0.76	0.086
	p	0.925	0.565	
IL-10	Periodontitis (+)	8.53±2.70	7.37±1.07	0.015
	Periodontitis (-)	9.02±1.21	9.66±5.98	0.253
	p	0.862	0.028	
IL-17A	Periodontitis (+)	21.91±21.05	12.61±1.75	0.000
	Periodontitis (-)	14.96±3.42	13.52±1.76	0.211
	p	0.127	0.102	
IL-21	Periodontitis (+)	23.66±3.80	18.98±2.76	0.000
	Periodontitis (-)	22.57±5.45	24.61±15.59	0.134
	p	0.383	0.007	
IL-22	Periodontitis (+)	55.54±104.12	15.10±6.16	0.000
	Periodontitis (-)	30.93±13.43	33.31±38.32	0.086
	p	0.414	0.002	
IL-23	Periodontitis (+)	10.62±5.50	6.16±2.54	0.000
	Periodontitis (-)	9.55±4.82	7.13±3.82	0.040
	p	0.369	0.883	
IL-27	Periodontitis (+)	1.98±0.40	1.68±0.15	0.001
	Periodontitis (-)	2.04±0.41	1.80±0,22	0.060
	p	0.989	0.134	

Tablo 4.15. Alt çalışma gruplarında ortalama DOS interlökin düzeyleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

DOS IL düzeyi (pg/mL)		Psoriasis (+)	Psoriasis (-)	p
IL-9	Periodontitis (+)	14.94±14.17	27.39±26.29	0.529
	Periodontitis (-)	21.04±13.71	31.75±24.61	0.355
	p	0,091	0,301	
IL-10	Periodontitis (+)	16.87±5.95	21,95±16,16	0.698
	Periodontitis (-)	18,17±12.21	20.25±10.26	0.455
	p	0.718	0.968	
IL-17A	Periodontitis (+)	20.69±2.88	25.08±10.31	0.289
	Periodontitis (-)	22.51±3.07	25.23±6.68	0.369
	p	0,060	0,495	
IL-21	Periodontitis (+)	21.97±1.14	23.24±3.74	0.659
	Periodontitis (-)	22.18±1.41	23.27±2.84	0.383
	p	0.862	0.602	
IL-22	Periodontitis (+)	24.34±3.27	27.34±10.32	0.738
	Periodontitis (-)	24.32±2.01	26.76±5.46	0.289
	p	0.478	0.157	
IL-23	Periodontitis (+)	15.23±1.60	16.06±4.82	0.602
	Periodontitis (-)	15.44±1.52	16.30±2.67	0.398
	p	0.355	0.231	
IL-27	Periodontitis (+)	5.39±0.10	5.56± 5.40	0.192
	Periodontitis (-)	5.45±0.09	5.56±0.23	0.314
	p	0.026	0.383	

4.5. Psoriazisli Hastalarda Klinik Özelliklerin Periodontal Klinik Ölçümler ve İnterlökün Düzeyleri ile İlişkisi

Tablo 4.16. ve Tablo 4.17.'de psoriazis hastalarının klinik özellikleri ile periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişki görülmektedir.

Psoriazis başlangıç yaşı ile Gİ, KAD, SK arasında pozitif korelasyon olup psoriazis başlangıç yaşı daha geç olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artmış ortalama Gİ ($p=0.031$, $\rho=0.342$), KAD ($p=0.024$, $\rho=0.356$) ve SK ($p=0.017$, $\rho=0.376$) değerleri saptandı. Psoriazis başlangıç yaşı ile ortalama diş sayısı, SD, Pİ ve DOS volümü arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (tümü, $p>0.05$). Aile öyküsüne bakıldığında aile öyküsü olmayan hastalarda, aile öyküsü olan hastalara göre anlamlı artmış ortalama Gİ değerleri ($p=0.048$) gözlenmiş olup aile öyküsü ile diğer periodontal klinik ölçümler arasında anlamlı ilişki bulunmadı (tümü, $p>0.05$).

PAŞİ ve VYA ile SD ve DOS arasında pozitif korelasyon olup hastalık şiddetinin yüksek olduğu hastalarda ortalama SD değerleri ve DOS volümü istatistiksel olarak da anlamlı artmıştı (tümü, $p<0.05$). PAŞİ ve VYA ile diş sayısı, Pİ, Gİ, KAD ve SK arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (tümü, $p>0.05$).

Tablo 4.17'de görüldüğü üzere gövde tutulumu olan psoriazisli hastalarda gövde tutulumu olmayanlara göre istatistiksel anlamlı artış gösteren ortalama KAD değerleri mevcuttu ($p=0.046$). Gövde tutulumu ile ölçülen diğer klinik ölçümler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (tümü, $p>0.05$). Palmoplantar tutulumu olan hastalar, palmoplantar tutulum izlenmeyen hastalar ile; PsA eşlik eden hastalar, PsA eşlik etmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında diş sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p=0.022$ ve $p=0.045$). Palmoplantar tutulum ve PsA ile diğer periodontal klinik ölçümler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı (tümü, $p>0.05$). Dislipidemisi olan hastalarda, dislipidemisi olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı artışın olduğu ortalama SD değerleri mevcuttu ($p=0.041$). Dislipidemi ile diğer periodontal klinik ölçümler arasında anlamlı ilişki yoktu (tümü, $p>0.05$).

Tablo 4.16. Psoriazis hastalarının psoriazis başlangıç yaşı, PAŞİ ve VYA değerlerinin periodontal klinik ölçümler ile ilişkisi

Periodontal klinik ölçümler		Psoriazis başlangıç yaşı	PAŞİ	VYA
Diş sayısı	Korelasyon katsayısı	-0.164	-0.063	-0.076
	p	0.313	0.700	0.642
KAD	Korelasyon katsayısı	0.356	0.233	0.262
	p	0,024	0.148	0.102
SD	Korelasyon katsayısı	0.220	0.328	0.345
	p	0.174	0.039	0.029
Pİ	Korelasyon katsayısı	0.277	0.160	0.199
	p	0.084	0.323	0.217
Gİ	Korelasyon katsayısı	0.342	0.185	0.233
	p	0.031	0.252	0.148
SK	Korelasyon katsayısı	0.376	0.170	0.225
	p	0.017	0.296	0.162
DOS volümü	Korelasyon katsayısı	0.252	0.328	0.326
	p	0.117	0.039	0.040

Tablo 4.17. Psoriasis hastalarında gövde, palmoplantar tutulum, PsA, dislipidemi ve aile öyküsü varlığının diş sayısı, KAD, SD ve Gİ ile ilişkisi

Değişkenler		Diş sayısı	KAD	SD	Gİ
Gövde tutulumu	Var	26.03±3.04	0.68±0.99	2.09±0.76	0.85±0.70
	Yok	26.30±1.70	0.45±1.33	1.65±0.78	0.43±0.76
	p	0.612	0.046	0.058	0.140
Palmoplantar tutulum	Var	23.29±4.34	1.54±1.90	2.43±1.14	0.98±0.94
	Yok	26.70±1.89	0.43±0.71	1.89±0.67	0.70±0.68
	p	0.022	0.277	0.261	0.382
PsA	Var	24.17±2.71	0.80±1.16	2.30±1.25	0.82±0.88
	Yok	26.44±2.65	0.59±1.07	1.93±0.68	0.73±0.71
	p	0.045	0.897	0.644	0.985
Dislipidemi	Var	25.43±4.54	1.08±1.37	2.61±0.99	1.10±0.84
	Yok	26.24±2.29	0.53±1.00	1.85±0.67	0.67±0.69
	p	0.745	0.102	0.041	0.363
Aile öyküsü	Var	26.75±1.69	0.25±0.55	1.77±0.54	0.53±0.66
	Yok	25.67±3.23	0.87±1.26	2.13±0.89	0.89±0.74
	p	0.539	0.095	0.420	0.048

Cinsiyet, sigara kullanımı, saçlı deri, ekstremiteler, genital bölge, tırnak tutulumu, hastalık süresi, ABOYKH ve fissüre dil varlığı ile tüm periodontal klinik ölçümler arasında herhangi istatistiksel bir ilişki tespit edilemedi (tümü, $p>0.05$). Coğrafik dil, HT ve obezite ile periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişki küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle değerlendirilemedi.

Psoriasis hastalarında klinik özelliklerin IL düzeyleri ile ilişkisine bakıldığında, serum ve DOS IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 düzeyleri ile sigara kullanımı, PAŞİ, VYA, tutulan vücut bölgesi, ailede psoriasis varlığı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, PsA, dislipidemi, ABOYKH, fissüre dil varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (tümü, $p>0.05$). Coğrafik dil, HT ve obezite ile serum ve DOS IL düzeyleri arasındaki ilişki küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle değerlendirilemedi.

4.6. Psoriazisli Hastalarda Periodontal Klinik Ölçümler ve Periodontitis Evresi ile İnterlökin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Psoriazis (+) hastalarda serum ve DOS IL düzeyleri ile ilişkili oldukları periodontal klinik ölçümler Tablo 4.18.'de görülmektedir. Psoriazis (+) kişilerde serum IL-17A düzeyi ile DOS volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı ($p=0.003$, $\rho=0.451$). Serum IL-17A düzeyi ile diğer periodontal klinik ölçümler arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (tümü, $p>0.05$). DOS IL-9 düzeyleri ve KAD arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki mevcuttu ($p=0.026$ $\rho=-0.351$). DOS IL-9 düzeyleri ile diğer periodontal klinik ölçümler arasında anlamlı ilişki yoktu (tümü, $p>0.05$). DOS IL-17A ve DOS IL-27 düzeyleri ile SD ve KAD arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki saptandı (tümü, $p>0.05$). DOS IL-17A ve DOS IL-27 düzeyleri ile diğer periodontal klinik ölçümler arasında anlamlı ilişki yoktu (tümü, $p>0.05$). DOS IL-22 düzeyi ile diş sayısı arasında anlamlı negatif ilişki mevcuttu ($p=0.014$, $\rho=-0.385$). DOS IL-22 düzeyi ile diğer periodontal klinik ölçümler arasında anlamlı ilişki yoktu (tümü, $p>0.05$). Psoriazis (+) kişilerde Gİ, Pİ, SK, DOS volümü ile DOS IL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi (tümü, $p>0.05$). Psoriazis (+) grupta serum IL-9, IL-10 IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 ve DOS IL-10, IL-21, IL-23 düzeyleri ile periodontal klinik ölçümler arasında anlamlı ilişki yoktu (tümü, $p>0.05$).

Tablo 4.18. Psoriazisli hastalarda periodontal klinik ölçümler ile serum ve DOS interlökin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

IL düzeyleri			Diş sayısı	KAD	SD	DOS volümü
Serum	IL-17A	Korelasyon katsayısı	-0.142	0.167	0.062	0.451
		p	0.381	0.304	0.704	0.003
DOS	IL-9	Korelasyon katsayısı	0.016	-0.351	-0.296	-0.214
		p	0.144	0.026	0.064	0.185
	IL-17A	Korelasyon katsayısı	-0.093	-0.338	-0.335	-0.250
		p	0.568	0.033	0.034	0.120
	IL-22	Korelasyon katsayısı	-0.385	-0.197	-0.081	-0.074
		p	0.014	0.223	0.620	0.649
	IL-27	Korelasyon katsayısı	0.079	-0.351	-0.391	-0.232
		p	0.626	0.026	0.013	0.149

Tablo 4.19.'da psoriazisi olmayan kişilerde periodontal klinik ölçümler ile serum IL düzeyleri arasındaki ilişki görülmektedir. Psoriazis (-) kişilerin serum IL-10, IL-17, IL-21, IL-22 düzeyleri ile Pİ ve Gİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki mevcuttu (tümü, $p>0.05$). Serum IL-21, IL-22 düzeyleri ile SK, DOS volümü arasında ve serum IL-22 ile SD arasında anlamlı negatif ilişki tespit edildi (tümü, $p<0.05$). Serum IL-10 ve IL-17 düzeyleri ile SD, SK ve DOS volümü arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (tümü, $p>0.05$). Serum IL-21 ile SD arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=-0.106$, $\rho=-0.259$). Diş sayısı ve KAD ile anlamlı ilişkili serum IL düzeyleri tespit edilmedi (tümü, $p>0,05$). Psoriazis (-) kişilerin serum IL-9, IL-23, IL-27 düzeyleri ayrıca DOS IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-23, IL-22, IL-27 düzeyleri ile periodontal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü, $p>0,05$).

Tablo 4.19. Psoriazis (-) kişilerde periodontal klinik ölçümler ile serum interlökin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Serum IL düzeyleri		SD	Pİ	Gİ	SK	DOS volümü
IL-10	Korelasyon katsayısı	-0.212	-0.375	-0.398	-0.284	-0,241
	p	0.188	0.017	0.011	0.075	0,134
IL-17A	Korelasyon katsayısı	-0.225	-0.323	-0.327	-0.236	-0,216
	p	0.164	0.042	0.040	0.143	0,180
IL-21	Korelasyon katsayısı	-0.259	-0.383	-0.379	-0.418	-0,332
	p	0.106	0.015	0.016	0.007	0,036
IL-22	Korelasyon katsayısı	-0.327	-0.399	-0.419	-0.433	-0,434
	p	0.039	0.011	0.007	0.005	0,005

Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grupta periodontitis evresi ile DOS IL düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.20.'de yer almaktadır. Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grupta periodontitis evresi arttıkça DOS IL-9, IL-17A, IL-22 düzeyleri anlamlı olarak artmakta idi ($p=0.043$, $p=0.044$ ve $p=0.044$). Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta serum ve DOS IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 düzeyleri, Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grupta ise serum IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 ayrıca DOS IL-10, IL-21, IL-23, IL-27 düzeyleri ile periodontitis evresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (tümü, $p>0.05$).

Tablo 4.20. Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grupta DOS interlökin 9/17A/22 düzeyleri ile periodontitis evresi arasındaki ilişki

DOS IL düzeyi	Periodontitis Evre			p
	I	II	III	
IL-9	8.86±5.36	36.13±25.59	30.64±31.69	0.043
IL-17A	18.85±0.85	25.83±5.21	28.68±16.00	0.044
IL-22	21.65±0.41	27.14±5.45	31.63±15.94	0.044

4.7. Oral Kandida Sürüntü Kültür Sonuçlarının Periodontal Klinik Ölçümler ve İnterlöklin Düzeyleri ile İlişkisi

Oral kandida sürüntü kültür ve periodontal parametreler arasındaki ilişki Tablo 4.21.'de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde oral kandida sürüntü kültürü pozitif kişilerdeki diş sayısı, oral kandida sürüntü kültür sonucu negatif olan kişilerdeki diş sayısından istatistiksel anlamlı olarak daha azdı ($p=0.006$). Oral kandida sürüntü kültür sonucu pozitif olan kişiler, negatif olan kişiler ile karşılaştırıldığında ortalama KAD, SD, Gİ, Pİ, SK ve DOS volümü açısından anlamlı farklılık saptanmadı (tümü, $p>0.05$).

Tablo 4.21. Oral kandida sürüntü kültür sonucu ile periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişki

Değişkenler	Oral kandida sürüntü kültür		p
	Pozitif (n=19)	Negatif (n= 61)	
Diş sayısı	25.42±3.27	27.07 ± 1.71	0.006
KAD	0.85±1.37	0.21±0.45	0.124
SD	2.13±0.88	1.78 ± 0.51	0.153
Gİ	0.95±0.82	0.69±0.69	0.132
Pİ	1.06±0.70	0.88±0.63	0.312
SK	62.8±41.98	49.10±43.99	0.106
DOS volümü	2.00±1.18	1.66±1.16	0.312

Oral kandida sürüntü kültür sonucu ile DOS ve serum IL düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.22.'de izlenmektedir. Oral kandida kültür sonucu pozitif bireyler, negatif bireyler ile karşılaştırıldığında ortalama serum IL-17A düzeyi istatistiksel anlamı olarak daha düşüktü ($p=0.022$). Serum IL-9, IL-10, IL-21 ve IL-23 düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit edildi (tümü, $p<0.05$). Oral kandida sürüntü kültür sonucu pozitif ve negatif bireyler arasında serum IL-22 ve IL-27 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.114$ ve $p=0.108$). Oral kandida sürüntü kültürü pozitif ve negatif bireyler arasında DOS IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (tümü, $p>0.05$).

Tablo 4.22. Oral kandida sürüntü kültür sonucu ile serum interlökin düzeyleri arasındaki ilişki

Serum IL düzeyleri (pg/mL)	Oral kandida sürüntü kültür		p
	Pozitif (n=19)	Negatif (n=61)	
IL-9	4.98±1.10	4.71±2.41	0.047
IL-10	9.14±1.72	8.49±3.80	0.044
IL-17A	15.40±3.25	15.86±12.67	0.022
IL-21	25.53±2.98	22.12±9.81	0.009
IL-22	28.89±10.90	35.23±64.80	0.114
IL-23	10.76±4.81	7.62±4.31	0.006
IL-27	2.00±0.38	1.84±0.32	0.108

4.8. Serum ve DOS İnterlökin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tüm bireylerde serum ve DOS'ta aynı IL düzeyinin birbiri ile ilişkisine bakıldığında; IL-23 düzeyinin serum ve DOS'ta istatistiksel olarak anlamlı negatif korele olduğu saptandı ($p=0.018$, $\rho=-0.264$). IL-9, IL-10, IL-17, IL-21, IL-22, IL-27 düzeyleri açısından serum ve DOS'ta herhangi istatistiksel bir ilişki saptanmadı (tümü, $p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Psoriasis, altta yatan inflamatuvar sürecin PsA, KVH, metabolik sendrom, obezite, DM, HT, dislipidemi, İBH ve ABOYKH gibi çoklu komorbiditelere yol açtığı multisistemik bir hastalıktır. Son yıllarda periodontitis de psoriasisın bu komorbiditeleri arasına dahil edilmektedir. Her ne kadar bu iki hastalık birlikteliğinde ortak patogeneze tam olarak netleşmemiş olsa da, hem psoriasis hem de periodontitisin benzer immünolojik, mikrobiyolojik ve çevresel patogenetik faktörleri barındırdığı düşünülmektedir.²³³ Psoriasis ve periodontitis birlikteliğine dair klinik sonuçların hem dermatologlar hem de dişhekimleri tarafından bilinerek, psoriasis hastalarının periodontal muayenelere yönlendirilmesi ile periodontal hastalıkların erken dönemde tanınması sağlanarak, ilerlemesi önlenilecek, diş kayıplarının önüne geçilebilecektir. Ayrıca bu iki hastalığın temelindeki ortak immün mekanizmaların aydınlatılması ile hastaların ortak fayda görebileceği immünmodülatör tedavilerin seçimi de mümkün olabilecektir.

Japonya'da ve Çin'de yapılan 10.000'in üzerinde psoriasis hastasını içeren iki farklı epidemiyolojik çalışmada hastaların ortalama yaşı sırasıyla 53.8 ve 39.42 yaş olarak bildirilmiştir.^{234,235} Bulgularımıza göre hasta grubunun yaş ortalaması 35.11 ± 10.28 idi. Hastaların yaş ortalaması literatürde bildirilen değerlerden düşük bulunmuştur, yaşla birlikte periodontitis sıklığının artması, çalışmaya son 6 aydır sistemik psoriasis tedavisi almamış hastaların dahil edilmiş olması, DM'ü olan, doğal diş sayısı 10'dan az olan hastaların alınmamış olması nedeniyle hastaların yaş ortalamalarının düşük bulunduğu düşünülmüştür.

Psoriasis her iki cinsiyeti benzer oranda etkilemektedir.²³⁶ Parisi ve arkadaşları²² sistematik derlemelerinde cinsiyetler arasında psoriasis prevalansında herhangi bir fark olmadığı sonucuna varmışlardır. Rackahonda ve arkadaşlarının²³⁷ ABD'de yaptıkları erişkin bireylerde psoriasis prevalansını inceledikleri çalışmalarında, kadınlarda ve erkeklerde psoriasis prevalansı benzer oranda saptanmıştır. Çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısına baktığımızda 40 hastanın 20'si (%50) erkek, 20'si (%50) kadın olup, literatüre benzer şekilde psoriasis her iki cinsiyette de benzer oranlardaydı. Çalışmamızda yaş ve cinsiyet değişkenine bağlı

gelişebilecek yanlı sonuçları ortadan kaldırmak adına psoriazisi olmayan bireyler, psoriazisli bireylerle yaş ve cinsiyet dağılımları benzer olacak şekilde seçildi. Alt gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu da periodontal hastalık parametrelerinin karşılaştırılmasında yaşa ve cinsiyete bağlı gelişebilecek farklılıkları ortadan kaldırmaktaydı.

Psoriazis ve alkol tüketimi ilişkisini değerlendiren Dai ve arkadaşları²³⁸ 60.136 hastayı içeren 13 yıllık kohortlarında alkol tüketiminin Tayvan populasyonunda psoriazis için bağımsız bir risk faktörü olmadığını raporlamışlardır. Brenaut ve arkadaşları²³⁹ ise alkol tüketiminin psoriazisli hastalarda normal popülasyona göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Higgins ve arkadaşları²⁴⁰ da alkolün psoriazis için bir risk faktörü olmanın yanı sıra hastalığın seyrini etkilediği ve şiddetini arttırdığı sonucuna varmışlardır. Alkol kullanımının psoriazis ve periodontitis için ortak risk faktörü olduğu düşünülmektedir.²³³ Çalışmamızda psoriazis hastalarının 31'inin (%77.5) alkol tüketmediği, 7'sinin (%17.5) sosyal içici olduğu ve 2'sinin (%5) ise düzenli alkol tükettiği belirlendi. Psoriazisi olan ve olmayan hastalar arasında ve alt gruplar arasında alkol tüketim alışkanlığı bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da periodontal hastalık parametrelerinin karşılaştırılmasında alkole bağlı gelişebilecek farklılıkları ortadan kaldırmaktaydı. Çalışmamızda psoriazis hastalarının %75'ine yakınının alkol tüketmediği görüldü. Hastalarımızda alkol tüketim durumlarının literatürdeki çalışmalara göre daha az olması, ülkemizin dini inanç sistemi ile ilişkilendirilebilir.

Psoriazis ile sigara kullanımı arasındaki ilişki pek çok çalışmaya konu olmuştur. Sigara oksidatif strese artışa yol açarak polimorfonükleer lökositlerde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere ve kemotaktik faktörlerin salınımına neden olur. Psoriazis şiddetini etkileyen TNF- α ve TGF- β gibi sitokinlerin salınımını uyarır.²⁴¹ Psoriazis hastalarında sigara içme prevalansının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²⁴² Psoriazis hastaları arasında sigara içenlerin oranı çeşitli serilerde %20, %28, %45.4, %65, %78 olarak bildirilmiştir.^{243,244,245,246,247,248} Naldi ve arkadaşları²⁴⁹ psoriazis gelişme riskinin, sigara içmeyenlere kıyasla sigarayı bırakmış kişilerde 1,9 kat ve halen sigara içenlerde 1,7 kat arttığını raporlamışlardır. Çalışmamızda psoriazis hastalarımızın 24'ünün (%60) sigara kullandığı, 4'ünün (%10) daha önce sigara kullanmış olduğu ve daha sonradan bıraktığı, 12'sinin (%30)

hiç sigara kullanmadığı öğrenildi. Psoriasis (+) kişilerde, psoriasis (-) kişilere göre sigara kullanımı, istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Değerlendirdiğimiz hastaların büyük bir kısmının sigara kullanıyor olması ve sigara kullanımının kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak yüksek olması psoriasis ve sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Sigara kullanımının psoriasis için bağımsız bir risk faktörü olmasının yanı sıra, hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını kötü yönde etkilediği ve komorbidite sıklığını arttırdığı düşünülmektedir.^{241,250} Sigara aynı zamanda periodontitis için de en önemli bağımsız risk faktörlerinden biridir. Sigara ve psoriasisin periodontal hastalık geliştirmede sinerjistik etkilerinin olduğu, sigara içen psoriasis hastalarının sigara içmeyen psoriasis hastalarına kıyasla periodontal hastalık geliştirme riskinin yaklaşık altı kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{212,213} Çalışmamızda Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grubun 12'sinin (%60) sigara kullandığı, 4'ünün (%20) daha önce sigara kullanmış olduğu ve sonradan bıraktığı ve 4'ünün (%20) hiç sigara kullanmamış olduğu öğrenildi. Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grubun ise 12'sinin (%60) sigara kullandığı, 8'ünün (%40) daha önce hiç sigara kullanmamış olduğu öğrenildi. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta, Psoriasis (+)/Periodontitis (-) gruba göre sigara kullanımı anlamlı yüksek bulundu. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da sigara kullanımı psoriasis hastalarında periodontitis sıklığını arttırmaktaydı. Bu bulgular literatür ile uyumlu olarak sigara kullanımının psoriasisli hastalarda periodontitis gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Sigara kullanan psoriasis hastalarının düzenli periodontal muayene için diş hekimine yönlendirilmesi çalışmamızda tespit ettiğimiz sonucun bir gerekliliği olarak hasta değerlendirmelerimizde yerini alabilir.

Sigara kullanımı ile periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sigaranın SD, Pİ, KAD ve diş kaybını arttırken, SK ve SK göstergesi olan Gİ azalttığı bilinmektedir.^{251,252,253} Sigara kullanımı ile DOS volümü arasındaki ilişkiye bakıldığında farklı görüşler mevcuttur. Çalışmaların bir kısmında, sigaranın gingivadaki kan damarlarının sayısını ve kan akımını azaltarak, DOS akışında azalma ve düşük DOS volümüne yol açtığı bildirilmiştir.^{254,255,256,257} Çalışmaların diğer bir kısmında ise sigara içmeye bağlı küçük tekrarlayan vazokonstriktif atakların uzun vadede vasküler disfonksiyona yol açarak DOS volümünde artışa sebep olduğu bildirilmiştir.^{258,259,260,261} Çalışmamızda psoriasisli

hastalarda ve psoriasisli olmayan kişilerde, aktif olarak sigara kullanan ve daha önceden sigara kullanmış bireyler ile daha önce hiç sigara kullanmamış bireylerin periodontal klinik ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun sebebi olarak hastaların sigara kullanma miktarı ve süresinin değerlendirilememiş olması, örneklemin tüm yaş gruplarını temsil etmemesi ve küçük örneklem büyüklüğü olduğu düşünülebilir. Sigaranın, periodontal ceplerdeki patojenlerin kolonizasyonunu ve sayısını arttırarak DOS'ta proinflatuar sitokinlerin artışına, nötrofillerden kollajenaz ve elastaz salınımına neden olarak hızlı bir yıkıma yol açtığı düşünülmektedir. Chun ve arkadaşları²⁶² sigara içen kronik periodontitisli hastalarda sigara içmeyen periodontitisli hastalara kıyasla artmış DOS TNF- α , azalmış IL-10 düzeyleri bildirmiştir. Binshabaid ve arkadaşları²⁶¹ sigara içen bireylerde sigara içmeyen bireylere kıyasla DOS'ta proinflatuar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α ve MMP-8 düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Ghurabi²⁶³ ve arkadaşları sigara içen ve içmeyen bireylerde serum IL-10 ve TNF- α düzeylerinde farklılık saptamamışlardır. Sigara içen kronik periodontitisli hastalarda sigara içmeyen kronik periodontitisli hastalara göre artmış serum ve DOS IL-17 düzeyleri raporlanmıştır.^{263,264} Budunelli ve arkadaşları sigara içen ve içmeyen kronik periodontitisli hastaların DOS IL-17 düzeylerinde farklılık saptamamışlardır.²⁶⁵ Çalışmamızda psoriasisli hastalarda ve psoriasisli olmayan kişilerde, aktif olarak sigara kullanan ve daha önceden sigara kullanmış bireyler ile daha önce hiç sigara kullanmamış bireylerin serum ve DOS sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bulgularımız sigaranın, serum ve DOS IL-9, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 düzeylerinde değişikliğe yol açmadığı yönündedir.

Fissüre ve coğrafik dil prevalansının farklı bölgeler ve çeşitli etnik gruplar arasında farklılık gösterebilmesi ayrıca psoriasis ile ilişkisini klinik yönleri ile ele alan az sayıda çalışma olması nedeniyle psoriasisle eşlik edebilecek oral mukoza bulgularının varlığı tartışmalıdır. Bunun yanı sıra fissüre ve coğrafik dillerin psoriasis ile birlikteliklerinin patogenezi halen belirsizliğini korumaktadır. Darwazeh ve arkadaşları²⁶⁶ 100 psoriasis hastasını, 100 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında psoriasis hastalarının %35'inde fissüre dil, %17'sinde coğrafik dil, %5'inde fissüre dil ve coğrafik dil birlikteliği saptarken, sağlıklı kontrollerde % 13 oranında fissüre dil,

% 9 oranında coğrafik dil, %5 oranında fissüre dil ve coğrafik dil birlikteliği saptamışlardır. Tespit ettikleri bu bulguları, fissüre dilin daha güçlü olmak üzere her ikisinin de psoriasis ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Monshi ve arkadaşları²⁶⁷ 173 psoriasis hastasını, 173 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında fissüre dilin sağlıklı kontrollerde %7,5 ve psoriasis hastalarında %14,5 oranında görüldüğünü, psoriasis hastalarında fissüre dil görülme sıklığının artmış olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada coğrafik dil, psoriasis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde % 2.3 oranında görülmüş olup psoriasis ile coğrafik dil arasında ilişki olmadığı raporlanmıştır. Picciani ve arkadaşları²⁶⁸ ise fissüre dilin geç başlangıçlı psoriasis hastalarında erken başlangıçlı psoriasis hastalarına oranla daha sık görüldüğünü bildirmiştir, bu durum ilerleyen yaşla birlikte fissüre dilin artan prevalansı ile de örtüşmektedir. Çalışmamızda psoriasis hastalarının 4'ünde (%10) fissüre dil, 2'sinde (%5) coğrafik dil, 1'inde (%2,5) fissüre ve coğrafik dil birlikteliği saptanırken, psoriasis olmayan grupta 1'er (%2,5) hastada fissüre ve coğrafik dil mevcuttu. Bulgularımız psoriasis olan grupta fissüre dil sıklığının literatür ile uyumlu olarak daha sık görüldüğünü desteklemekle birlikte farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının, hastalarımızın yaş ortalamasının düşük olması ve küçük örneklem grubumuz nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Coğrafik dil ve psoriasis arasında ilişki saptanmamış olup bulgularımız coğrafik dilin psoriasis hastalığının oral bir tezahürü olmadığı lehinedir. Çalışmamızda Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta 1 kişide (%5) fissüre dil saptanırken, Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grubun 3'ünde (%15) fissüre dil varlığı, 2 kişide (%10) coğrafik dil varlığı mevcuttu. Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grubun 1'inde (%5) coğrafik ve fissüre dil birlikteliği vardı. Literatürde psoriasisli hastalarda periodontitis varlığı ile fissüre ve coğrafik dil arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda periodontitisi olan ve olmayan psoriasisli hastalarda fissüre ve coğrafik dil açısından fark olmaması ayrıca fissüre ve coğrafik dil varlığı ile periodontal parametreler arasında ilişki bulunmaması, psoriasis hastalarında periodontitis varlığının fissüre ve coğrafik dil muayenesi ile tespit edilemeyeceğini desteklemektedir.

Psoriasis, hastaların dörtte üçünde genç erişkin dönemde ortaya çıkmakta olup Swanbeck ve arkadaşları²⁶⁹ 11.366 psoriasis hastasını içeren çalışmalarında en sık hastalık başlangıç sıklığının 20-35 yaş arasında izlendiğini bildirmişlerdir. Zhang ve

arkadaşları²⁷⁰ 1043 psoriazis hastasını içeren çalışmalarında ortalama hastalık başlangıç yaşını 25.75 olarak raporlamışlardır. Benzer şekilde çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak psoriazis başlangıç yaşı ortalaması 22.18 ± 10.53 yıl idi. Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grupta hastalık başlangıç yaşı ortalaması 24.25 ± 11.46 yıl iken Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grupta 20.10 ± 9.34 yıl idi. Periodontitisi olan ve olmayan psoriazisli hastalar arasında ortalama psoriazis başlangıç yaşı arasında bir fark bulunamadı. Ancak psoriazis başlangıç yaşı arttıkça hastaların Gİ, KAD, SK değerleri de artmaktaydı. Literatürde psoriazisli hastalarda periodontitis riskinin psoriazis başlangıç yaşı ile ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda psoriazis başlangıç yaşı arttıkça Gİ, KAD, SK klinik ölçümlerinin arttığı saptanmıştır. Bulgularımız psoriazis hastalarında periodontitis gelişiminin psoriazis başlangıç yaşı ile ilişkili olmadığını düşündürmekle birlikte daha kötü periodontal sağlığa yol açabileceğini ve bu konuda ileri çalışmalara gereksinim olduğunu destekleyebilir.

Psoriazis hastalık başlangıç yaşına göre farklı özellikler göstererek erken başlangıçlı psoriazis ve geç başlangıçlı psoriazis olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan 40 yaş altında başlayan grup erken başlangıçlı psoriazis, 40 yaş üstünde başlayan grup geç başlangıçlı psoriazis olarak sınıflandırılmaktadır. Erken başlangıçlı psoriazis, daha şiddetli seyirli, aile öyküsünün daha sık izlendiği form iken, geç başlangıçlı psoriazis daha hafif seyirli, sporadik olarak gelişen formdur.^{25,271} Çinde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada psoriazisli tüm hastaların %86'sının erken başlangıçlı psoriazis hastalarından oluştuğu bildirilmiştir.²⁷⁰ Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın 37'si (%92,5) erken başlangıçlı psoriazis, 3'ü (%7,5) geç başlangıçlı psoriazis hastalarıydı ve büyük çoğunluğunu erken başlangıçlı psoriazis hastaları oluşturmaktaydı. Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grupta hastalarımızın 18'i (%90) erken başlangıçlı psoriazis, 2'si (%10) geç başlangıçlı psoriazis iken; Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grupta hastalarımızın 19'u (%95) erken, 1'i (%5) geç başlangıçlı psoriazis idi. Literatürde psoriazis hastalarında periodontitis riski açısından erken ve geç başlangıçlı psoriazis hastalarını karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Hasta grubumuzun büyük çoğunluğunu erken başlangıçlı psoriazis hastaları oluşturduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamış ve periodontitis sıklığının erken ve geç başlangıçlı psoriazis hastalarında ne gibi bir farklılık gösterebileceği değerlendirilememiştir.

Aile öyküsü psoriasis gelişimi için en iyi tanımlanmış risk faktörlerinden biridir. Psoriasisli hastalarda ailede psoriasis varlığı farklı serilerde %2 ile %91 arasında değişmekte olup bu farklılığın hasta seçimi ve aile öyküsünü değerlendirmede kullanılan yöntemlerdeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.²⁷² Farber ve arkadaşları²³⁶ epidemiyolojik çalışmalarında hastaların 1.-2. veya 3. derece akrabalarında aile öyküsü pozitifliğini %36 oranında, Altobelli ve arkadaşları²⁷³ ise %45 oranında bildirmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda 16 hastanın (%40), 1.-2. veya 3. derece akrabalarında psoriasis öyküsü bulunmaktaydı. Saptadığımız bu sonuç literatür verileri ile uyumlu bulunmuş, genetik faktörlerin etyolojideki önemini bir kez daha vurgulamıştır. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta 6 hastanın (%30), Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grupta 10 hastanın (%50) aile öyküsünde psoriasis varlığı mevcut olup ailede psoriasis varlığı bu iki grup arasında da farklı bulunmamıştır. Aile öyküsü olmayan hastalarda, aile öyküsü olan hastalara göre anlamlı artmış ortalama Gİ değerleri tespit edildi. Literatürde psoriasisli hastalarda aile öyküsü varlığının periodontitis sıklığına etkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bulgularımız psoriasis hastalarında periodontitis sıklığının psoriasis aile öyküsü ile ilişkili olmadığını düşündürmekle birlikte aile öyküsünün geç başlangıçlı psoriasis hastalarında daha nadir izlenmesi ve bu grubun da daha kötü periodontal sağlık verilerine sahip olabilmesi nedeni ile aile öyküsünün periodontitis riski açısından dolaylı bir parametre olabileceği ve daha ileri çalışmalarla desteklenebileceği düşünülmüştür.

Psoriasis, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Şiddetli kaşıntı ve ağrıya neden olabilmekte, hastaların fiziksel, sosyal ve psikolojik durumlarını etkilemektedir. Hastalığın kronik doğası, sık relapslar, özel bölge tutulumu ve tedaviye uyum zorluğu da hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir.²⁷⁴ Amerikada yapılan 5600 psoriasis hastasını içeren geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışmada, hastaların %39'unun 1-54 yıl arasında remisyon yaşadıkları bildirilmiştir.²³⁶ Çalışmamızda hastalığın kronik sürecine ilişkin değerlendirmede ortalama hastalık süresi 12.80 ± 11.02 yıl olarak tespit edilmiş olup, bu sonuçlar hastalığın kronik seyri nedeniyle uygun etkili tedaviye ve uzun süreli hastalık kontrolüne ihtiyaç duyduğunu desteklemektedir. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta ortalama süre 13.40 ± 9.82 yıl iken; Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grupta

ortalama süre 12.20 ± 12.34 yıl olarak tespit edilmiş olup istatistiksel farkın gözlenmemesi psoriasis hastalarında periodontitis varlığının psoriasis hastalık süresi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Literatürde ise psoriasisli hastalarda hastalık süresinin periodontitis sıklığına etkisini değerlendiren çalışmaya rastlanmamış olup bu konuda ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Psoriatik plaklar vücudun herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte saçlı deri, dirsekler, dizler, lumbosakral bölge, el ve ayaklar en sık etkilenen bölgelerdir. Farber ve arkadaşları²³⁶ çalışmalarında en sık ekstremitte tutulumunu izlerken, ikinci sıklıkta gövde, üçüncü sıklıkta skalp tutulumunu izlemiştir. Kerkhof ve arkadaşları²⁷⁵ da psoriasis plaklarının sırasıyla en sık saçlı deri, dirsekler, bacaklar, dizler, kollar ve gövdede yerleştiğini bildirmiştir. Çalışmamızda da bu bulgularla benzer şekilde en sık ekstremitte tutulumu %90 (n=36) görülmüş olup bunu saçlı deri %80 (n=32) ve gövde %75 (n=30) tutulumu takip etmekteydi ve lezyon yerleşim yeri bulguları literatürde belirtilen lokalizasyonlar ile uyumluydu.

Psoriasisli hastalarda saçlı deri tutulum sıklığı farklı popülasyonlar arasında değişmekle birlikte Asyalılarda %75-90, Batı Avrupada %50-80 oranında bildirilmektedir.²⁷⁶ Psoriasis hastalarında saçlı deri tutulum oranı Kerkhof ve arkadaşları²⁷⁵ tarafından %79 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da saçlı deri tutulumu %80 (n=32) oranında saptanmış olup, görünürlüğü ve tedavi direnci ile yaşam kalitesinde önemli bozulmalara yol açabilen bu lokalizasyonun sık tutulabildiği desteklenmiştir.

Farklı serilerde genital bölge etkilenimi 7% ile 42% arasında değişmekle birlikte iki klinik prospektif çalışmada %35 ve %42 olarak raporlanmıştır.^{277,278} Literatüre benzer şekilde hastalarımızda genital bölge tutulumu %40 (n=16) oranında tespit edildi. Genital bölge tutulumunun hastaların yarısına yakınında görülmesi, ağrı, kaşıntı, cinsel sağlıkta bozulma, azalmış fiziksel aktivite nedeniyle hastaların hayatlarını önemli ölçüde zorlaştıran genital psoriasisli etkili şekilde tedavinin özellikle önemli olduğunu vurgulamaktadır.²⁷⁹

Palmoplantar psoriasis hastalığının en kısıtlayıcı formu olarak kabul edilir. Bir hastanın baskın eli veya ayak tabanları etkilendiğinde, hareket kabiliyeti kısıtlanabilir, çalışamaz veya kendi kendine bakım, günlük yaşam aktivitelerini

gerçekleştiremeyecek hale gelebilir. Palmoplantar tutulum sıklığı farklı çalışmalarda 2.8% ile 40.9% arasında bildirilmiştir.²⁸⁰ Merola ve arkadaşları²⁸¹ 3225, Kumar ve arkadaşları²⁸² 3065 psoriasis hastasını içeren çalışmalarında palmoplantar tutulumun psoriasis hastalarında sırasıyla %12-16 ve %17.4 oranda izlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda palmoplantar tutulum %20 (n=4) hastada izlenmekte olup bu oran literatür ile uyumluydu.

Tırnak tutulumunun farklı yayınlarda yaşla birlikte arttığı, psoriasis hastalarında %10 ile %80 arasında değişen sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Hastaların %90 kadarında hayatlarının bir döneminde tırnak tutulumu gelişeceği tahmin edilmektedir.²⁸³ Klaassen ve arkadaşları²⁸⁴ 1459 psoriasis hastasının %66'sında, Armesto ve arkadaşları²⁸⁵ ise 661 psoriasis hastasının %47.4'ünde tırnak tutulumu raporlamıştır. Çalışmamızda hastalarımızın 23'ünde (%57.5) tırnak tutulumu mevcuttu. Bu bulgular literatür ile uyumlu olup, hastaların yarısından fazlasında izlenen psoriatik tırnağın gelecekte psoriatik eklem hasarı riski taşıyan hastalar için de bir gösterge olarak kabul edilmesi nedeniyle her hastada mutlaka değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.

Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta ekstremite ve gövde en sık tutulan bölge olup 18'er (%90) hastada tutulmuş iken saçlı deri 16 hastada (%80), tırnak 12 hastada (%60), genital bölge 9 hastada (%45), palmoplantar bölge de 4 hastada (%20) tutulmuştu. Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grupta ise en sık tutulum ekstremite olmak üzere 18 hastada (%95), saçlı deri 16 hastada (%80), gövde 12 hastada (%60), tırnak 11 hastada (%55), genital bölge 7 hastada (%35), palmoplantar bölge 3 hastada (%15) tutulmuştu. Psoriasis lezyonlarının yerleşim yeri bakımından bir fark olmamakla birlikte periodontal klinik ölçümler açısından gövde tutulumu olan hastalarda KAD daha yüksek olup palmoplantar tutulum olan hastalarda ise diş sayısı daha azdı. Literatürde psoriasis tutulum bölgesinin periodontitis ile ilişkisini bildiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda gövde tutulumu olan hastalarda, daha yüksek KAD değerleri saptanmasının nedeni olarak gövde tutulumu olan hastaların PAŞİ ve VYA skorlarının, gövde tutulumu olmayan hastalara göre daha yüksek olması düşünülebilir. Ayrıca palmoplantar tutulumu olan hastalarda da sigara kullanımının daha yüksek olduğu, bunun da periodontal sağlık üzerindeki etkisiyle azalmış diş sayısına neden olabileceği akla gelebilir. Bulgularımız, psoriasis hastalarında lezyonların yerleşim

yerinin periodontitis sıklığı ile ilişkili olmadığı şeklinde yorumlansa da lezyon lokalizasyonunun belli bazı periodontal klinik ölçümler ile ilişkisine dair daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Psoriazis hastalık şiddetini belirlerken en sık kullanılan ölçekler PAŞİ ve VYA olup, $VYA \leq 10$ / $PAŞİ \leq 10$ hastalar hafif plak psoriazis olarak değerlendirilirken, $VYA > 10$ / $PAŞİ > 10$ hastalar orta-şiddetli psoriazis olarak değerlendirilmektedir.¹ Hastaların %70-80'ine yakın büyük çoğunluğunda sınırlı/lokalize psoriazisin görüldüğü bildirilmektedir.²⁸⁶ Çalışmamızda hastalarımızın ortalama PAŞİ değeri 9.81 ± 8.90 , VYA değeri 11.12 ± 13.53 olup PAŞİ ve VYA değerleri literatürdeki değerlerden yüksekti. Bunun sebebini çalışmaya en az 6 aydır sistemik tedavi almayan hastaların dahil edilmesi kaynaklı da olabileceği şeklinde düşünmekteyiz.

Psoriazis şiddeti ve periodontitis arasındaki ilişki ilk olarak Egeberg ve arkadaşları¹⁰ tarafından Danimarka popülasyonunda yaptıkları retrospektif kohortta gösterilmiştir. Periodontitis düzeltilmiş insidans oranı hafif psoriazis için 1.66 iken, şiddetli psoriazis için 2.24 olarak raporlanmıştır. Mendes ve arkadaşları²⁸⁷ ise periodontitis prevalansının psoriazis şiddetiyle arttığını, hafif (%44.4), orta (%46.3) ve ileri (%47.1) şiddette psoriazis hastalarında kontrollere (%33.1) göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada SD ve KAD değerlerinin psoriazis şiddeti ile arttığını raporlamışlardır. Sharma ve arkadaşları¹⁹⁹ da 33 psoriazis 35 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında PAŞİ ile korele, istatistiksel olarak anlamlı artmış SD ve KAD bildirmişlerdir. Uçan ve arkadaşları²⁸⁸ ise periodontitis eşlik eden psoriazis hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası PAŞİ değerlerinde gerileme tespit etmişlerdir. Jimenez ve arkadaşları²⁸⁹ psoriazis ve periodontitis arasındaki ilişkiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında psoriazis (+) periodontitis (+) grup ile psoriazis (+) periodontitis (-) grup PAŞİ ve VYA değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır. Çalışmamızda Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grupta ortalama PAŞİ 11.63 ± 10.58 VYA 13.38 ± 14.33 hesaplanırken Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grupta ortalama PAŞİ 7.87 ± 6.46 , VYA 8.85 ± 12.64 olarak hesaplandı. Her iki grup arasında PAŞİ ve VYA parametreleri bakımından istatistiksel anlamlı fark tespit edilememekle birlikte periodontitisin eşlik ettiği psoriazis hastalarında PAŞİ ve VYA skorları literatür ile uyumlu olarak daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel anlamlı farkı saptayamamızın nedeninin küçük örneklem grubu

kaynaklı olabileceği şeklinde düşünmekteyiz. PAŞİ ve VYA değerleri SD ve DOS volümü ile istatistiksel anlamlı ilişkili olup yüksek PAŞİ ve VYA değerleri olan hastalarda SD ve DOS volümü de daha yüksekti. Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak yüksek psoriasis hastalık şiddetinin daha kötü periodontal durum ile ilişki olabileceğini desteklemektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak psoriasis hastalarında uygun periodontal tedavi ile PAŞİ değerlerinde gerileme ve uygun psoriasis tedavisi ile periodontal durumda iyileşme sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Psoriasis ve komorbiditeler arasındaki ilişki karmaşık olup en olası bağlantının kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Psoriasis hastalarının yaklaşık %73'üne en az bir komorbidite teşhisi konulmaktadır.²³³ Psoriasisın en iyi bilinen komorbiditesi PsA olup dislipidemi ve obezite için de bağımsız bir risk oluşturmaktadır.² Farklı serilerde psoriatik hastalarda PsA oranı %6-42 arasında değişmekte olup, psoriasisli hastaların yaklaşık %15'inin teşhis edilmemiş PsA'sı olduğu düşünülmektedir.²⁹⁰ Mutairi ve arkadaşları²⁹¹ 1835 psoriasis hastasını içeren çalışmalarında hafif-orta şiddette ve şiddetli psoriasis için sırasıyla PsA sıklığını % 20 ve %31, obezite sıklığını % 32.5 ve %41, HT sıklığını %32 ve %40.3, dislipidemi sıklığını %14.1 ve %22.48 olarak raporlamışlardır. Yüzden fazla psoriasis hastasının hepatik USG ile değerlendirildiği iki farklı çalışmada psoriasis hastalarında ABOYKH sıklığı %65.6 ve %47 olarak raporlanmıştır.^{137,292} Feldman ve arkadaşları²⁹³ ise çalışmalarında psoriasis hastalarında HT sıklığını %39.7, hiperlipidemi sıklığını %38.7 ve obezite sıklığını %6.6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda psoriasis hastalarının 7'sinde (%17.5) dislipidemi, 6'sında PsA (%15), 4'ünde ABOYKH (%10), 2'sinde obezite (%5), 1'inde HT (%2.5) psoriasisle eşlik etmekteydi. Çalışmamızda komorbiditelerin sıklığı, hastanın tıbbi öyküsü sorgulanarak tespit edildiğinden, ileri tetkik ve incelemeye gidilmediğinden, ek olarak hastalarımızın yaş ortalamasının da literatürden düşük olmasından kaynaklı daha az komorbiditeye rastlandığı düşünülebilir. Psoriasisle komorbid hastalıkların taranması ve tanınmasının kapsamlı hasta bakımının sağlanması için gerekli olduğu unutulmamalıdır.

Psoriatik hasta grubunda, PsA'lı hastaların periodontitis geliştirme açısından en yüksek risk altında olduğu öne sürülmektedir. Egeberg ve arkadaşları¹⁰ periodontitis düzeltilmiş insidansını hafif psoriasis için 1.66, şiddetli psoriasis için 2.24 ve PsA için 3.48 olmak üzere en yüksek PsA'lı grupta bildirmişlerdir. Su ve arkadaşları²⁹⁴

Tayvanda yaptıkları 415'inde PsA'nın da eşlik ettiği 3.487 psoriasis hastasını içeren çalışmalarında psoriasisli hastalarda genel popülasyona oranla periodontitis riskinin arttığını ve en yüksek riskin PsA'nın eşlik ettiği hastalarda olduğunu bildirmişlerdir. Üstün ve arkadaşları²⁹⁵ 51 PsA'lı hasta ile 50 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında periodontitis sıklığı açısından her iki grup arasında fark saptanmadığını ancak PsA'lı hastalarda istatistiksel anlamlı artmış KAD olduğunu bildirmişlerdir. Literatürdeki mevcut veriler değerlendirildiğinde psoriasis ve PsA birlikteliği ile periodontitis arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma saptanmış olup net bir uzlaşmaya varılamamıştır. Çalışmamızda Psoriasis (+)/Periodontitis (+) ve Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grupta 3'er (%15) hastada PsA izlenmiştir. PsA'sı olan psoriasis hastalarında, PsA'sı olmayan psoriasis hastalarına göre diş sayısında azalma tespit edilmiş olup bu bulgular psoriasis hastalarında PsA varlığının daha kötü periodontal durum ile ilişkili olabileceğini, PsA ve psoriasis ilişkisini araştıran daha geniş hasta gruplarında çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Psoriasis ve periodontitis, başta obezite, DM, dislipidemi ve HT olmak üzere ortak risk faktörü ve komorbiditelere sahiptir ve bu komorbiditelerin şiddetli hastalıkta daha sık görülme eğiliminde olduğu düşünülmektedir.²⁰¹ Literatürde psoriasis hastalarında periodontitis gelişimine obezite, dislipidemi, HT ve ABOYKH etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda psoriasis (+) periodontitis (+) grupta 5 hastada (%20) dislipidemi, 3 hastada (%15) ABOYKH ve 1'er hastada (%5) HT ve obezite saptandı. Psoriasis (+) periodontitis (-) grupta ise hastaların 2'sinde (%10) dislipidemi, 1'er (%5) hastada ABOYKH, obezite ve dislipidemi vardı. Sistemik komorbiditeler açısından her iki grup benzerdi. Dislipidemisi olan psoriasis hastalarında, dislipidemisi olmayan psoriasis hastalarına göre SD değerlerinin daha yüksek olduğu bulundu. Psoriasis hastalarında periodontitis sıklığının komorbiditeler ile ek artış göstermediği çalışmamız bulguları ile tespit edilmiş olup psoriasis hastalarında dislipidemi varlığının kötü periodontal durum ile ilişkili olabileceği ve dislipidemisi olan psoriasis hastalarının periodontal hastalık gelişimi açısından daha yakın takip edilmesi gerektiği sonucuna varılabilir.

Psoriasis hastalarının %70-80'ine yakını sınırlı/lokalize hastalığa sahip olup yalnızca topikal tedavi ile yönetilmektedir. Bu yönüyle topikal tedavi, psoriasis hastalarında kullanılan en yaygın tedavi şeklidir. VYA %10'un üzerinde, özel bölge

tutulumu olan ve topikal tedaviye yanıtız hastalarda fototerapi ve sistemik tedavi önerilmektedir.¹ Kamiya ve arkadaşlarının²³⁴ 15.287 psoriazis hastasını içeren 5 yıllık epidemiyolojik çalışmalarında hastaların 68.9'unun topikal tedavi, %9.1'inin fototerapi, %26.6'sının konvansiyel sistemik tedavi, %18.6'sının biyolojik tedavi aldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların 22'sine (%55) sistemik tedavi planlanmıştır. Planan sistemik tedaviler arasında hastaların 11'inde (%27,5) metotreksat, 3'ünde (%7.5) asitretin, 4'ünde (%10) sertolizumab, 2'sinde adalimumab (%5), 1'inde iksekizumab (%2.5), 1'inde sekukinumab (%2.5) ve 1'inde (%2.5) guselkumab bulunmaktaydı. Çalışmaya katılan hastalarda yüksek oranda sistemik tedavi planlanmasının nedeni olarak çalışmanın 3. basamak hastanede yürütülmesi, özel bölge tutulum oranlarının fazlalığı, eşlik eden PsA varlığı ve hastaların yüksek hastalık şiddeti skorlarına sahip olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Mikrobiyolojik çalışmalar, kandida türlerinin, özellikle *C. albicans*'ın, psoriatik hastaların dışkı, tırnak, deri ve tükürüğünden sağlıklı kişilere göre daha sık izole edildiğini ortaya koymaktadır.^{219,220,221,223} Altta yatan mekanizma henüz net olarak belirlenemese de psoriazisin yol açtığı immün disfonksiyonun kandida türlerine yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir. Aynı zamanda kandidanın süperantijen olarak rol oynayıp T hücre aktivasyonunu uyararak psoriazis oluşumunda rol oynayabildiği düşünülmektedir.²⁹⁶ Henseler ve arkadaşları²¹⁸ psoriatik hastalarda mukokutanöz kandidiyazis gelişimi açısından 1.3-1.6 kat artmış risk bildirmişlerdir. Lesan ve arkadaşları²²³ ise sistemik tedavi almayan 70 psoriazis, 70 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında, psoriazisli hastaların %20'sinde ve kontrol grubunun %2.8'inde oral kandida kültür pozitifliği saptamışlardır. Bedair ve arkadaşları²²⁰ ise psoriazisli hastaların %69'unda ve kontrol grubunun %44'ünde kandidayı oral mukozadan izole etmişlerdir. Pezeshkpoor ve arkadaşları²²² ise psoriatik hastaların tükürük örneklerinde kandida prevalansının sağlıklı kontrollere göre 2,5 kat daha fazla olduğunu raporlamışlardır. Pietrezack ve arkadaşlarının²⁹⁶ 1038 psoriazis hastasını ve 669 sağlıklı kontrolü içeren dokuz kesitsel çalışmayı kapsayan metaanalizlerinde psoriazisli hastalarda oral mukozada kandida türlerinin kolonizasyonu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda psoriazis (+) kişilerin 13'ünde (%32.5), psoriazis (-) kişilerin 6'sında (%15), alt gruplardan Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grubun 8'inde (%40), Psoriazis (-)/Periodontitis (+) grubun 3'ünde (%15), Psoriazis

(+)/Periodontitis (-) grubun 5'inde (%25), Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grubun 3'ünde (%15) oral kandida kültür pozitifliği saptanmış olup bulgularımız psoriasis hastalarında artmış oral kandida sıklığını desteklemekle birlikte, istatistiksel anlamlı farkın saptanamamasının nedeni örneklem büyüklüğümüzün küçük olması ile ilişkilendirilmiştir.

Periodontal hastalıklar, mikrobiyaya ve bağışıklık sistemi arasındaki uyumsuzluğun sonucunda ortaya çıkmaktadır. *P. gingivalis* gibi bazı patojenlerin rolü net bir şekilde ortaya korsa da, *C. albicans*'ın periodontal hastalık patogenezindeki rolü halen belirsizliğini korumaktadır. De-La-Torre ve arkadaşları²⁹⁷ çalışmalarında kontrol hastalarının %36'sının, orta şiddetli periodontitis hastalarının %29,2'sinin ve şiddetli periodontitis hastalarının %42,6'sının periodontal cep örneğinde kandida türlerini izole etmiş olup istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır. Unniachan ve arkadaşlarının²⁹⁸ 23 çalışmayı içeren metaanalizlerinde kandida türlerinin varlığı ile periodontal hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Jabri ve arkadaşları²⁹⁹ ise 15 sağlıklı kontrol, 35 periodontitis hastasını içeren çalışmalarında subgingival plakta, periodontitis hastalarının %20'sinde, sağlıklı kontrollerin %7'sinde *C. albicans* pozitifliği saptarken istatistiksel anlamlı fark bulamamışlardır. Çalışmamızda periodontitis (+) kişilerin 11' (%27.5)'inde, periodontitis (-) kişilerin 8 (%20)'inde, Psoriasis (-) /Periodontitis (-) ve Psoriasis (-) /Periodontitis (+) gruplarda ise 3 (%15)'er kişide oral kandida kültür pozitifliği saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamış ancak oral kandida kültür pozitifliği olan bireylerin diş sayısında istatistiksel anlamlı olarak düşüklük saptanmıştır. Bu bulgu, aynı zamanda yaşla birlikte hem oral kandida pozitifliği sıklığının artması hem de diş sayısının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular literatür ile uyumlu olarak kandida türlerinin periodontitis patolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte subgingival plak ile yapılacak çalışmaların daha güvenilir olacağı ve periodontitis ile *C. albicans* arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabileceği söylenebilir. Literatürde psoriasis hastalarında kandida varlığının periodontitis oluşumuna etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Psoriasis (+) /Periodontitis (+) grubun 8 (%40)'inde, Psoriasis (+) /Periodontitis (-) grubun 5 (%25)'inde kandida kültür pozitifliği saptanmıştır. Küçük örneklem büyüklüğü nedeni ile psoriasisli hastalarda kandida varlığının periodontitis sıklığını arttırıp

arttırmadığına dair net bir kanıya varılamamıştır, subgingival plakta daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sarac ve arkadaşları²⁰² psoriazis hastalarında periodontal sağlığın bozulmasının bir sebebinin de daha kötü ağız hijyeni olduğunu bildirmişlerdir. Psoriazis hastalarında sağlıklı kontrollere göre diş fırçalama alışkanlığının daha az, kötü ağız hijyeni alışkanlıklarının daha fazla olduğunu raporlamışlardır. Jimenez ve arkadaşları²⁸⁹ ise psoriazis ve periodontitis ilişkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında 4 grup arasında oral hijyen tutumları açısından fark saptamamışlardır. Biz de çalışmamızı planlarken kişilerin ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışları gibi faktörlerin periodontitis gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündük. Dişhekimine gitme sıklığı ve dişhekimine en son gidiş tarihi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. Her iki grupta da dişhekimine düzenli gitme oranının düşük olması toplumda düzenli dişhekimisi muayenesi gerekliliği bilincinin yaygın olmadığı kanısına varmamıza neden olmuştur. Ayrıca psoriazis hastalarında artmış periodontal risklere rağmen hastaların psoriazislerinin gelişimini veya ilerlemesini önlemeye yönelik uygun periodontal takibe girmediklerini düşündürmüştür. Bu durum tarafımızca, dermatolojik muayeneler sırasında psoriazisin ağız ve diş sağlığı ile de ilişkili olabileceği yönünde hastalara ayrıntılı bilgilendirme yapılmıyor olmasına da bağlanmıştır. Bu konuda hastanın doktoruna da görev düşmekte olup komorbiditeler konusunda hastayı bilgilendirirken ağız, diş sağlığının da önemi vurgulanmalıdır. Psoriazis hastalarının %80'i, psoriazisi olmayan hastaların %92.5'i, alt gruplardan Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grubun %70'i, Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grubun %90'ı günlük olarak diş fırçalamakta olup aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi. Psoriazis hastalarının %25, psoriazisi olmayan hastaların %45'i, alt gruplardan Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grubun %15'i, Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grubun %35'i ek oral hijyen aracı kullanıyordu. Psoriazis hastalarının %45'i, psoriazisi olmayan hastaların %27.5'i, alt gruplardan da Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grup ve Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grupların % 45'i, gargara kullanmaktaydı. Gruplar arasında diş fırçalama, diş ipi ve gargara kullanımı açısından anlamlı fark yoktu. Bulgularımız Jimenez ve arkadaşlarına²⁸⁹ benzer şekilde psoriazis hastalarında ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışların normal popülasyondan farklı olmadığı lehinedir. Bu da aynı zamanda çalışmamızda periodontal hastalık parametrelerinin

karşılaştırılmasında ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlar nedeniyle gelişebilecek farklılıkları ortadan kaldırmaktadır.

Psoriasis ve periodontitis arasındaki ilişki ilk olarak Preus ve arkadaşları³⁰⁰ tarafından öne sürülmüş olup, 155 psoriasis ve 155 kontrolü içeren çalışmalarında psoriasis hastalarında anlamlı olarak daha düşük radyografik kemik düzeyi ve anlamlı olarak daha fazla eksik diş bildirmişlerdir. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde, Sharma ve arkadaşları¹⁹⁹ 33 psoriasis, 35 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında sağlıklı kontrollere kıyasla psoriasis hastalarında artmış SD, KAD ve diş kaybı saptamışlardır. Skudutyte-Rysstad ve arkadaşları¹⁹⁷ çalışmalarında sağlıklı kontrollere (%10) kıyasla psoriasisli bireylerde (%24) orta ve şiddetli periodontitis prevalansının oldukça yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca, psoriasis grubunda önemli ölçüde diş sayısında azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Antal ve arkadaşları²¹² psoriasisli hastalarda 4 kat artmış periodontitis riskini bildirmişlerdir. Santarelli ve arkadaşları³⁰¹ psoriasis hastalarında gingivitis ve periodontitis prevalansının arttığını raporlamışlardır. Mendes ve arkadaşlarının²⁸⁷ 397 psoriasis 359 kontrolü içeren çalışmalarında psoriasis hastalarında kontrollere göre istatistiksel anlamlı artmış KAD, SK, SD, Pİ saptanırken, diş sayısında farklılık tespit etmemişlerdir. Sonuç olarak psoriasis hastalarında periodontitis riskinin 1.72 kat arttığını ortaya koymuşlardır. Woeste ve arkadaşları²⁰³ 100 psoriasis 101 kontrolü içeren vaka kontrol çalışmalarında psoriasis hastalarında artmış SD, SK değerleri saptamış olup, diş sayısında farklılık saptamamışlardır. Valenzuella ve arkadaşları³⁰² da yakın zamanlı çalışmalarında, psoriasis hastalarında kontrollere göre artmış KAD ve SD değerleri saptarken, SK değerlerinde anlamlı fark saptamamışlardır. Barrer ve arkadaşlarının³⁰³ 69 psoriasisli hastayı 74 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında psoriasis hastalarında anlamlı artmış KAD ve diş sayısında azalma saptanırken, SK değerlerinde farklılık izlenmemiştir. Qiao ve arkadaşları²⁰¹ 8 çalışmayı, 812 psoriasis hastasını ve 772 kontrolü içeren meta-analizlerinde psoriasisli hastaların sağlıklı bireylere oranla, daha fazla gingival inflamasyon; artmış SK, SD, alveolar kemik kaybı ve daha az diş sayısı, daha fazla diş eksikliği gibi istatistiksel anlamlı artmış periodontal indekslere sahip olduğunu raporlamışlardır. KAD, Pİ ve Gİ parametrelerinde de psoriasis hastalarında daha yüksek değerler tespit edilmiş olup istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır. Çalışmalar arasındaki farklı periodontal

indekslerdeki farklı sonuçlar, kullanılan metodolojiye, oral hijyen farklılıklarına ve hastaların sistemik psoriatik tedavileri kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Mevcut literatürden farklı olarak, Fadel ve arkadaşları³⁰⁴ vaka kontrol çalışmalarında, Su ve arkadaşları¹⁹⁸ retrospektif kohortlarında psoriasis ve periodontitis arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamamışlardır. Gupta ve arkadaşları³⁰⁵ ise psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre azalmış SK ve artmış diş sayısı saptarken, Pİ ve KAD değerlerinde farklılık saptamamışlardır. Bu sonuçları psoriasis ve periodontitis arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı şeklinde yorumlamışlardır. Aynı zamanda şiddetli periodontitisin de psoriasis gelişimi için bir risk göstergesi olduğu öne sürülmüştür. Keller ve Lin²¹⁵, retrospektif kohortlarında periodontitisli hastalarda periodontitisli olmayanlara karşılaştırıldığında 1.52 kat, Lazaridou ve arkadaşları¹⁹⁶ vaka kontrol çalışmalarında 3.33 kat, Ungprasert ve arkadaşları²⁰⁰ da yaptıkları metaanalizde 1.55 kat artmış psoriasis riski bildirmişlerdir. Keller ve Lin²¹⁵ ayrıca periodontal tedavi sonrası psoriasis riskinin azaldığını ancak ortadan kalkmadığını öne sürmüşlerdir. Nakib ve arkadaşları²⁰⁹ ise orta ve şiddetli periodontal kemik kaybı olanlarda psoriasis riskinin 1.4 kat arttığını bildirmişlerdir. Jimenez ve arkadaşları²⁸⁹ ise çalışmalarında Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grupta Psoriasis (-)/Periodontitis (+) gruba göre artmış SD, KAD ve azalmış diş sayısını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda psoriasis (+) kişiler, psoriasis (-) kişiler ile karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı azalmış ortalama diş sayısı ve artmış ortalama KAD saptandı. Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grup, Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ortalama azalmış diş sayısı ve SK tespit edilirken, artmış ortalama KAD ve SD bulundu. SK değerlerinde azalmanın, Periodontitis (+)/Psoriasis (+) gruptaki yüksek sigara kullanımı nedeniyle de ilişkili olduğu düşünülmüştür. Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grup, Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı artmış ortalama SK mevcuttu. Bu bulgular literatür ile uyumlu olup psoriasisli hastaların, psoriasisli olmayan bireylere göre daha kötü periodontal sağlığa sahip olduklarını desteklemektedir. Sonuçlarımız periodontitisin psoriasis hastalarında, psoriasisli olmayan bireylere göre daha şiddetli seyrettiğini ve periodontitisli olmayan psoriasis hastalarında da daha kötü periodontal klinik parametreler nedeniyle periodontitis geliştirme risklerinin arttığını düşündürmektedir. Bulgularımız

periodontitis ve psoriasis arasında pozitif bir ilişki olduğunu, mevcut ve gelecekteki tedaviler açısından da, periodontitisli psoriasis hastalarını yönetmek için multidisipliner bir yaklaşıma gereksinim olduğunu vurgulamaktadır.

Psoriasis ve periodontitis doğal ve adaptif immün yanıtların aktivasyonu ve disregülasyonu gibi bazı ortak immünopatojenik süreçleri barındırır. Psoriasisın neden olduğu immün aktivasyon, bireyi periodontal doku hasarına duyarlı hale getirebilirken, bir yandan da periodontal lezyonlardan kaynaklanan oral patojenler ve inflamatuvar sitokinler psoriasisın patogenezinde katkıda bulunan sistemik inflamasyonu indükleyebilir.²⁰¹ İki hastalık da IL-23/Th17 yolağı ile yakından ilişkilidir.¹² DOS, periodontal ve sistemik hastalıkların incelenmesinde bir biyobelirteç havuzu olarak kullanılabilir. Psoriasis ve periodontitis hastalarında DOS proteinlerinin tespiti, invaziv olmayan tanı, tedavi sonucunun değerlendirilmesi ve hastalıkların immünpatogenezinin araştırılması için yararlı bir kaynak olabilir.³⁰²

IL-9, pro- veya antiinflamatuvar aktivitesi genel sitokin ortamına bağlı olarak değişebilen pleiotropik bir sitokindir. Çalışmamızda psoriasis (+) kişilerde psoriasis (-) kişilere göre; alt gruplarda da Psoriasis (+)/Periodontitis grupta (+) Psoriasis (-) /Periodontitis (+) gruba göre istatistiksel anlamlı artmış serum IL-9 düzeyleri saptandı. IL-9'un psoriasis patogenezindeki rolüne ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Singh ve arkadaşları⁶⁰ transgenik farelerde yaptıkları çalışmalarında IL-9'un psoriasisteki rolünün Th17 aracılı inflamasyon ve anjiyogenez üzerine olduğunu bildirmiştir. Middle ve arkadaşlarının⁶¹ 54 psoriasis, 54 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre PAŞİ ve DKYİ ile korele artmış IL-9 düzeyleri tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada IL-9 düzeylerinin 3 ay metotreksat monoterapisi ile düştüğünü raporlamışlardır. IL9'un Th17 aracılı inflamasyon ve VEGF aracılı anjiyogenez arasında bağlantı sağlayarak psoriatik inflamasyonda hayati bir rol oynadığını öne sürmüşlerdir. Mitskevich ve arkadaşları³⁰⁶ ise 18 psoriasis, 15 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında psoriasisli hastaların periferik kanında azalmış IL-9 ekspresyonu saptamış olup bu durumu Th9 hücrelerinin inflamatuvar bölgeye göçü sonucu periferik kanda azalması ile açıklamışlardır.

IL-9'un periodontitis patogenezindeki olası rolü henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Diğer kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki rolleri göz önüne alındığında, Th1 veya Th17 fenotiplerini inhibe ederek immünomodülatör

aktivite ile doku iyileşmesinde ve lezyon stabilizasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir.³⁰⁷ Diaz-Zuniga ve arkadaşları²¹¹, 35 periodontitis hastası, 18 gingivitis hastası, 15 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında gingivitisli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek DOS IL-9 düzeylerini saptarken, gingivitisli ve periodontitisli hastalar arasında IL-9 düzeylerinde anlamlı bir fark saptamamışlardır. IL-9 düzeyleri ve KAD arasında korelasyon tespit etmemişlerdir. Sonuçları IL-9'un periodontitis remisyonu ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Romano ve arkadaşları³⁰⁷ ise agresif periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin tamamlanmasından 3 ay sonra orta cep bölgelerinde DOS IL-9 konsantrasyonunda artış gözlemlemişlerdir. Queiroz ve arkadaşları³⁰⁸ 17 periodontitisli hastayı, 8 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında serum IL-9 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır.

Literatürde IL-9'un psoriasis hastalarında periodontitis ile ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda psoriasis hastalarında DOS IL-9 düzeyleri ile anlamlı negatif korele KAD düzeyi tespit edildi. Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grupta DOS IL-9 düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak en yüksek evre 2, en düşük evre 1 periodontitiste izlendi. Bulgularımız IL-9'un psoriasisli hastalarda periodontal inflamasyonu baskıladığı ve yalnızca periodontitisli hastalarda periodontal inflamasyonu stabilize ettiği yönündedir.

IL-10, inflamatuvar süreçlerin kontrolü ve sonlandırılması ile immün homeostazın sağlanmasında görev alan güçlü bir immünsüpresif sitokindir. Takahashi ve arkadaşlarının⁶⁷ 122 psoriasis hastasını, 78 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında, psoriasis hastalarının serumlarında sağlıklı kontrollere oranla PAŞİ ile negatif korele daha düşük serum IL-10 düzeyleri saptanmıştır. Aynı çalışmada 12 haftalık psoriasis tedavisi sonrası serum IL-10 düzeyleri sağlıklı kontrol seviyelerine gelmiştir. Verghese ve arkadaşları³⁰⁹ 30 psoriasis, 30 sağlıklı kontrolü içeren, Sohban ve arkadaşları⁸⁶ da 28 psoriasis, 28 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında psoriasis hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşük serum IL-10 düzeyleri bildirmişlerdir. Jacob ve arkadaşları³¹⁰ çalışmalarında psoriasisli hastalarda serum IL-10 düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre belirgin azalma tespit etmişlerdir. Bu sonuçların aksine Borska ve arkadaşları³¹¹ ise 55 psoriasis hastası, 47 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında psoriasis hastalarında istatistiksel anlamlı artmış serum IL-10

düzeyleri saptamış olup, tedavi sonrası serum IL-10 düzeylerinde gerileme tespit etmişlerdir. Roussaki-Schulze ve arkadaşları³¹² 40 psoriasis, 40 kontrol hastasını içeren çalışmalarında da kontrollere kıyasla psoriasis hastalarının serumunda IL-10 düzeylerinin önemli ölçüde arttığını raporlamışlardır. Deeva ve arkadaşları³¹³ hafif ile orta şiddette psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı artmış serum IL-10 düzeyleri tespit etmişlerdir. Owczarczyk-Saczonek ve arkadaşları³¹⁴ ise psoriasis hastalarında, kontrol grubundan daha yüksek serum IL-10 düzeyleri saptarken aradaki farkı istatistiksel anlamlı bulmamışlardır. İki farklı metaanalizde psoriasis ve kontrol hastalarının serum IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.^{315,316} IL-10'un önemli antiinflamatuvar etkisine ve psoriasis tedavisindeki etkinliğine ilişkin raporlara rağmen, psoriaziste serum çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. IL-10 genetik polimorfizminin bu sitokinin ekspresyonunu etkileyerek bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu tartışmalı sonuçlar, IL-10'un psoriasis için güvenilir bir biyobelirteç olmadığını düşündürmektedir.³¹⁴

IL-10'un periodontitisteki rolüne baktığımızda; Eldzharov ve arkadaşları³¹⁷ 40 periodontitis hastasını, 40 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında periodontitisli hastaların serumlarında istatistiksel anlamlı azalmış IL-10 düzeyleri saptamışlardır. Taiete ve arkadaşları³¹⁸ periodontitisli hastalarda periodontal tedavi öncesi daha yüksek DOS IL-10 konsantrasyonunun, 6 ayda SD değerinde daha yüksek bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Cheng ve arkadaşları³¹⁹ periodontitis ve sağlıklı kontrollerin serum IL-10 düzeylerinde anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Teles ve arkadaşları³²⁰ periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre DOS'ta daha yüksek bir IL-1beta/IL-10 oranı saptamış olup bu durumu periodontitiste pro- ve anti-inflamatuvar sitokinler arasında bir dengesizliğin olması şeklinde yorumlamışlardır. Bu sonuçların aksine Passoja ve arkadaşları³²¹ sağlıklı kontrollerde periodontitisli hastalara oranla SD, KAD ve SK ile negatif korele daha yüksek serum IL-10 düzeyleri bildirmişlerdir. Hetta ve arkadaşları³²² ise 55 psoriasis, 20 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış serum IL-10 düzeyi tespit etmişlerdir. Escalona ve arkadaşları³²³ periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış DOS IL-10 düzeyi tespit etmişlerdir. Caldeira ve arkadaşları³²⁴ ise periodontitisli hastalarda daha yüksek DOS IL-10 düzeyi bildirirken, serum IL-10 düzeyleri arasında fark bulmamışlardır. Farklı sonuçlar IL-10 gen polimorfizmi ve tek

bir sitokinin tek başına klinik hastalık ile ilişkili olmayarak farklı immün araçların inflamatuvar ağın dengesinde bozulmaya yol açması sonucu hastalığın patogenezinde rol almasına bağlanmıştır.³²⁵

Literatürde IL-10'un psoriazis hastalarında periodontitis ile ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda psoriazis (+) kişilerde, psoriazis (-) kişilere göre, alt gruplardan ise Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grupta Psoriazis (+)/Periodontitis (-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı serum IL-10 yüksekliği saptandı. Periodontitis (+) kişilerde periodontitis (-) kişilere göre, Psoriazis (-)/Periodontitis (+) grupta, Psoriazis (-)/Periodontitis (-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı serum IL-10 düşüklüğü saptandı. Psoriazis (-) kişilerde serum IL-10 düzeyleri ile Pİ ve Gİ arasında negatif bir ilişki mevcuttu. Bulgularımız, psoriazisi olmayan bireylerde IL-10'un periodontal inflamasyonu baskıladığı ve periodontitisli bireylerde serum düzeylerinin azaldığı yönündedir.

IL-17A epidermal keratinosit disfonksiyonunun başlıca sorumlusu olarak psoriazis patogenezindeki ana efektör sitokindir. Literatürde serum IL-17'nin psoriazisli hastaların serumlarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmaların bir kısmında IL-17 düzeyleri ile PAŞİ değerleri arasında korelasyon bildirilirken, bir kısmında PAŞİ ile korelasyon saptanmamıştır.^{67,76,326,327,328,329,330,331,332} Fotidau ve arkadaşları⁷⁶ stabil hastalığı olan psoriazislilerde, kontrollere göre IL-17A seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamazken, aktif hastalığı olan grupta stabil olan gruba göre IL-17A seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır. Ancak PAŞİ değerleri ile bir ilişki tespit etmemişlerdir. IL-17A'nın hastalık aktivitesiyle yakından ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Literatürde iki farklı çalışmada orta/şiddetli psoriazisi olan hastalarda serum IL-17 seviyeleri daha yüksek olmasına rağmen, hafif şiddette psoriazisi olan hastalar ve sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır.^{327,328} Yılmaz ve arkadaşları³³³ serum IL-17 düzeylerinde, psoriazis hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptamazken, PAŞİ 10 ve üzeri olan hastalarda PAŞİ 10'un altında olan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre artmış ve PAŞİ ile korele IL-17 seviyeleri tespit etmişlerdir. Başka iki çalışmada ise serum IL-17 düzeylerinde, psoriazis hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmazken, psoriazis hastalarında PAŞİ ile serum IL-17 düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit

etmişlerdir.^{334,335} Bu çalışmaların aksine Bai ve arkadaşları³¹⁶ psoriazisli hastalar ve kontroller arasında serum IL-17 düzeyleri açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Bu bulguyu destekleyen başka iki çalışmada da psoriazisli hastalar ve kontroller arasında serum IL-17 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark ve PAŞİ ile korelasyon bulunmamış olup tedavi almayan psoriazis hastalarında hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığını öne sürmüşlerdir.^{336,337} Nakajima ve arkadaşları³³⁸ psoriazisli hastalarda serumda saptanabilir IL-17 düzeyi tespit etmemişlerdir. Bu durum, IL-17'nin psoriazisin çok erken evresinde rol oynaması veya sadece lezyonlu deride bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Psoriazis tedavisi ile serum IL-17 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, tedavi ile IL-17 düzeylerinin gerilediği raporlanmıştır.^{330,339,340,341} Liu ve arkadaşları³⁴¹ tedavi öncesi yüksek serum IL-17A düzeylerinin tedaviye iyi yanıt ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Elghandour ve arkadaşları³³⁹ ise psoriazis hastalarında tedavi yanıtı ile ilişkili olarak serum IL-17 düzeylerinde azalma raporlamışlardır. IL-17A, sağlıklı kişilerde epitel bariyer bütünlüğünü koruyup AMP üretimini uyararak periodonsiyumda homeostazı sağlar. Zayıf bir inflamasyon indükleyicisi olup güçlü inflamatuvar etkilerinin inflamatuvar hücrelerin toplanması üzerindeki etkisinden ve inflamatuvar ortamda diğer sitokinlerle sinerjisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. IL-17A, osteoblastik hücreler üzerinde IL-17 aracılı RANKL indüksiyonu yoluyla osteoklastogenezde etkilidir.³⁴² Literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmında serum IL-17 düzeylerinin periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre artmış olduğu bildirilmiştir.^{343,344,345,346} Ozcaka ve arkadaşları³⁴⁷ ise periodontitisli hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum IL-17 düzeyleri açısından farklılık olmadığını bildirmişlerdir. DOS IL-17 düzeyleri için de serum düzeylerinde olduğu gibi farklı sonuçlar mevcut olup çalışmaların bir kısmında periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış DOS IL-17 düzeyleri raporlanmıştır.^{346,348,349,350} Çiftçiabaşı ve arkadaşları³⁴⁴ periodontitisli hastaların serum ve DOS'unda sağlıklı kontrollere göre artmış serum ve DOS IL-17 düzeyleri saptarken, tedavi sonrası bu düzeylerde azalma bildirmişlerdir. Schenkein ve arkadaşları³⁴³ serum IL-17 düzeyleri ile, Mitani ve arkadaşları³⁵⁰ da DOS IL-17 düzeyleri ile KAD arasında pozitif bir ilişki bildirmişlerdir. Literatürde başka bazı çalışmalarda da periodontitisli hastaların DOS IL-17 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu bulunmuş olup, bu durumun artmış DOS volümüne bağlı

olabileceği bildirilmiştir.^{351,352,353} Bazı çalışmalarda ise DOS IL-17 düzeyleri açısından periodontitisli hastalar ve sağlıklı kontroller arasında fark olmadığı bildirilmiştir.^{354,345} Literatürde tespit edilen farklı sonuçlar, IL-17'nin doku yıkım yolaklarını tetiklerken aynı zamanda periodontal enfeksiyonun kontrolüne katkıda bulunmasına ve hastalıkta çift yönlü bir rol oynamasına bağlanmıştır.³⁵⁴ Ayrıca konsantrasyonları ölçmek için kullanılan yöntemlerdeki farklılıklardan ve periodontitisin klinik vaka tanımlarına ilişkin fikir birliğinin olmamasından da kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Jimenes ve arkadaşları²⁸⁹ periodontitis ve psoriazis ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, DOS IL-17A düzeyleri için 4 grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Sağlıklı grupta DOS IL-17A düzeyleri ile KAD arasında negatif korelasyon bildirmişlerdir. Çalışmamızda psoriazis (+) kişiler psoriazis (-) kişiler ile, alt gruplardan Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grup; Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grup ve Psoriazis (-)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış gösteren serum IL-17A düzeyleri saptanmıştır. Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grup Psoriazis (-)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük DOS IL-17A düzeyleri bulunmuştur. Psoriazis (+) hastalarda serum IL-17A düzeyi ile DOS volümü arasında pozitif korelasyon saptanırken, DOS IL-17A düzeyleri ile KAD ve SD arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Psoriazis (-) kişilerde serum IL-17A ile Pİ ve Gİ arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Psoriazis (-)/Periodontitis (+) grupta periodontal evre arttıkça DOS IL-17A düzeylerinde artış saptanmıştır. Bulgularımız psoriazis hastalarında periodontitisin sistemik inflamasyona katkıda bulunarak serum IL-17A düzeylerini arttırdığı yönündedir. IL-17A'nın iki hastalığın ortak patogenezinde rol oynadığı düşünülmekle birlikte çift etkili karakteri nedeniyle farklı sonuçların saptandığı kanısına varılmıştır.

IL-21'in psoriazis patogenezinde Th17/Treg hücre dengesini Th17 yönüne kaydırarak ve epidermal hiperplaziye yol açarak rol oynadığı düşünülmektedir.⁸⁴ Literatür verileri incelendiğinde psoriazis hastalarında, sağlıklı kontrollere göre serum IL-21 düzeylerinde yüksekliğin tespit edildiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmı IL-21 düzeylerinin PAŞİ ile korele olduğunu bildirirken, bir kısmı PAŞİ ile korelasyon saptamamıştır.^{82,83,338,355,356} Wang ve arkadaşları⁸², 4 haftalık asitretin tedavisi sonrası bu düzeylerde istatistiksel anlamlı gerileme

saptarken, halen sağlıklı kontrollerden daha yüksek değerlerin olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmaların aksine Oliveira ve arkadaşları³⁵⁷, 53 psoriasis, 35 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında sağlıklı kontrollerde serum IL-21 düzeylerini psoriasis hastalarına göre daha yüksek saptamakla birlikte istatistiksel anlamlı bir fark bulmamışlardır. Bai ve arkadaşları³¹⁶ ise psoriasis ve sağlıklı kontroller arasında serum IL-21 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır. Periodontitis patogeneğinde IL-21'in nereye kadar bir antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve bunun ötesinde hangi proinflamatuvar role sahip olduğu hala tartışmalıdır. Çalışmaların önemli bir kısmı periodontitiste IL-21 ekspresyonunun arttığını, cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra ise IL-21 seviyelerinde azalma olduğunu öne sürmektedir.³⁵⁸ Lockhande ve arkadaşları³⁵⁹ çalışmalarında IL-21'in serum ve tükürük seviyelerini, kronik periodontitis grubunda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Mootha ve arkadaşları³⁵⁸ periodontitisli hastalarda SD ve KAD değerleri ile pozitif korele yüksek DOS IL-21 düzeyleri saptamışlardır. Dutzan ve arkadaşları³⁶⁰ periodontitisli hastaların DOS'larında artmış IL-21 düzeyi saptarken, Zhou ve arkadaşları³⁶¹ periodontitisli hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası DOS IL-21 düzeylerinde düşüş bildirmişlerdir. Bu çalışmaların aksine Cheng ve arkadaşları³¹⁹ periodontitisli hastaların ve sağlıklı kontrollerin serum örneklerinin çoğunda IL-21 düzeylerini testin alt saptama sınırının altında bulmuşlardır. Guzman ve arkadaşları³⁶² ise periodontitisli hastalarda sağlıklı kişilere göre tükürük IL-21 düzeyinde farklılık saptamamıştır. Artan DOS hacminin bir sonucu olarak biyobelirteçlerde seyrelme, immün süreçlerde yüksek IL-21 tüketimi, çalışma popülasyonundaki, örnek kaynağındaki ve IL-21 tayininin metodolojisindeki farklılıklar nedeniyle elde edilen verilerin heterojen olduğu düşünülmektedir.^{358,363} Literatürde IL-21'in psoriasis hastalarında periodontitis ile ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda psoriasis (+) kişiler psoriasis (-) kişiler ile, alt gruplardan Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grup, Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grup ile karşılaştırıldığında serum IL-21 düzeyleri anlamlı yüksek saptandı. Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grup; Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grup ve Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı daha yüksek serum IL-21 düzeyleri saptandı. Psoriasis (-) kişilerde serum IL-21 düzeyleri ile Gİ, Pİ, SK ve DOS volümü arasında negatif bir korelasyon saptandı. Bulgularımız psoriasisli

bireylerde periodontitis varlığı halinde serum IL-21 düzeylerinin azaldığını ve bu sitokin her iki hastalığın ortak patogeneğinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Yalnızca periodontisli bireylerde serum düzeylerinin azaldığı ve psoriasis olmayan bireylerde periodontisten koruyucu olduğu kanısına varılmıştır.

IL-22, keratinosit proliferasyonu, epidermal hiperplazi ve AMP üretimini indükleyerek, ayrıca keratinositlerin terminal farklılaşmasını engelleyerek psoriasis patogeneğinde rol almaktadır. Mevcut literatürde genel kanı serum IL-22 düzeyinin psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek düzeyde bulunduğu yönündedir. PAŞİ ile korelasyon bildiren çalışmalar olduğu gibi, bazı çalışmalarda ilişki saptanmamıştır.^{76,86,144,316,338,357,364,365,366,367,334,368,369} Fotidau ve arkadaşları⁷⁶ stabil hastalığı olan psoriasislilerde, kontrollere göre IL-22 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamazken, aktif hastalığı olan grupta stabil olan gruba kıyasla IL-22 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır. IL-22'nin hastalık aktivitesiyle güçlü bir ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Roh ve arkadaşları³⁷⁰ ise 68 psoriasis, 10 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında serum IL-22 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır. Sonuçları, sitokin profilinin hastalık aktivitesine ve lezyonların erken ya da kronik fazda olmasına bağlı değişkenlik göstermesiyle açıklamışlardır. Psoriasisin erken evrelerinde IL-23/Th17 yolağı merkezi konumdayken, hastalığın sonraki evreleri IL12/INF- γ yolağı ile ilişkilendirilmektedir. Psoriasisde IL-22'nin tedavi ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda tedavi sonrası IL-22 düzeylerinde gerileme saptanmıştır.^{144,365,367,368,330,371} IL-22'nin güvenilir bir biyobelirteç olduğu, hastalık aktivitesini gösterdiği ancak tedavi öncesi düzeylerinin tedavi yanıtını öngöremediği şeklinde düşünülmektedir.³⁶⁷ IL-22'nin periodontitiste bariyer fonksiyonunun korunmasında ve dokunun yeniden şekillenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.³⁴² Ek olarak, Th17 lenfosit aktivitesini ve IL-17 üretimini indükleyerek osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu dolaylı olarak uyarabilir. Sidharthan ve arkadaşlarının³⁷² 27 periodontitis, 25 gingivitis hastasını ve 27 sağlıklı kontrolü içeren çalışmalarında, periodontisli grupta gingivitis ve sağlıklı kontrollere göre DOS IL-22 düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı ve DOS IL-22 düzeylerinin Gİ, Pİ, KAD ve SD ile pozitif korele olduğunu saptamışlardır. Zuniga ve arkadaşları²¹¹ periodontisli hastalarda DOS IL-22 düzeylerini gingivitis hastaları ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı artmış, KAD ile

ilişkili saptamışlardır. Bu çalışmalardan farklı olarak Guzman ve arkadaşları³⁶² ise periodontitisli hastalarda sağlıklı kişilere göre tükürük IL-22 düzeyinde farklılık saptamamıştır. Cheng ve arkadaşları³¹⁹ periodontitisli hastaların ve sağlıklı kontrollerin serum örneklerinin çoğunda IL-22 düzeylerini testin alt saptama sınırının altında bulmuşlardır. Jimenez ve arkadaşları²⁸⁹ psoriasis ve periodontitisli hastalarda 4 grup arasında DOS IL-22 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır. Periodontitisli bireylerde IL-22 düzeyi ile SD ve KAD arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Çalışmamızda psoriasis (+) kişiler psoriasis (-) kişiler ile, alt gruplardan Psoriasis (+)/Periodontitis (+) grup; Psoriasis (+)/Periodontitis (-) grup ve Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı artmış serum IL-22 düzeyleri saptanmıştır. Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grup Psoriasis (-)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük serum IL-22 düzeyi tespit edildi. Psoriasis (-)/Periodontitis (+) grupta DOS IL-22 düzeyleri ile periodontitis evresi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Psoriasis (+) kişilerde diş sayısı ile DOS IL-22 düzeyleri arasında, psoriasis (-) kişilerde Pİ, Gİ, SD, SK, DOS volümü arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı. Bulgularımız psoriasis hastalarında periodontitisin mevcut inflamasyona katkıda bulunarak serum IL-22 düzeylerinde artışa neden olduğunu, IL-22'nin psoriasisli hastalarda gelişen periodontitiste proinflamatuvar rolünün belirgin olduğunu, her iki hastalığın ortak patogenezinde yer aldığını göstermektedir. Psoriasisli hastalarda artmış serum IL-22 düzeyleri periodontitis komorbiditesi varlığı açısından riskli bireylerin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Psoriasis olmayan bireylerde ise periodonsiyumda rolünün çift yönlü olduğu, hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar etkiler gösterdiği tespit edilmiştir.

IL-23, Th17 hücreleri üzerinde düzenleyici rol oynayan psoriasis patogenezinin ana regülatuvar sitokinidir. Psoriasis hastalarında serum IL-23 düzeylerinin incelendiği çalışmalara bakıldığında farklı sonuçlar mevcuttur. Bir grup çalışmada psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış serum IL-23 düzeyleri bildirilmiştir. Bazı yazarlar PAŞİ ile korelasyon saptarken bazı yazarlar tarafından saptanmamıştır.^{76,96,97,332,370,373,374,375} Fotidau ve arkadaşları⁷⁶ stabil hastalığı olan psoriasislilerde, kontrollere göre IL-23 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamazken, aktif hastalığı olan grupta stabil olan gruba göre, IL-23

seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır. PAŞİ değerleri ile farklılık tespit etmemişlerdir. IL-23'ün hastalık aktivitesiyle yakından ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Elghandour ve arkadaşları³³⁹ tedavi ile serum IL-23 düzeylerinde PASI ile korele, Liu ve arkadaşları³⁴¹ da PASI ile korele olmayan istatistiksel anlamlı düşüş saptamışlardır. Elghandour ve arkadaşları³³⁹ IL-23'ün tedavi yanıtını izlemede güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak bazı çalışmalarda ise sağlıklı kontrollerle psoriasis hastaları arasında serum IL-23 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.^{316,334,336} Filiz ve arkadaşları³⁷⁶ ise sağlıklı kontrollere göre psoriasisli hastalarda daha düşük serum IL-23 düzeyleri bildirmişlerdir. Başka iki farklı çalışmada ise psoriasis hastalarının serumlarında saptanabilir IL-23 düzeyi bulunmamıştır.^{330,377} Bu durumu, IL-23'ün psoriatik lezyonların oluşumunda erken bir aracı olduğu, lezyonun başlangıç evresinden sorumlu olduğu, sonraki evrelerde ise diğer sitokinler ile yer değiştirdiği, lezyonların gerileme döneminde ortaya çıkan antiinflamatuvar mekanizmaların serum IL-23 düzeylerinde azalmaya neden olabileceği ve IL-23'ün kan dolaşımından deriye göç ederek serum düzeylerinde azalmaya yol açabileceği hipotezleri ile açıklamışlardır.³⁷⁶ IL-23, Th17 yolağının aktivasyonu ile dolaylı ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ile doğrudan periodontitis patogeneğinde rol oynamaktadır.³⁴² Çiftçi başı ve arkadaşları³⁴⁴ periodontitisli hastalarda daha yüksek serum ve DOS IL-23 düzeyleri bildirirken tedavi sonrası bu değerlerde anlamlı azalma saptamışlardır. Himani ve arkadaşları¹⁹⁰ periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış KAD ile korele DOS IL-23 bildirmişlerdir. Miranda ve arkadaşları³⁷⁸ periodontitisli hastaların hastalıklı bölgelerindeki DOS IL-23 düzeylerini, sağlıklı bölgelerindekinden yüksek bulmuştur. Bu çalışmaların aksine Duarte ve arkadaşları³⁷⁹ ise sağlıklı kontroller ve periodontitis hastaları arasında serum IL-23 düzeyleri açısından fark saptamazken, tedavi sonrası da IL-23 düzeylerinde değişiklik tespit etmemişlerdir. Sadeghi ve arkadaşları³⁴⁸ ise periodontitisli hastalarda DOS IL-23 düzeylerini sağlıklı kontrollerden düşük saptamıştır. Ancak bu durumun periodontal hastalıklarda mutlaka daha az interlökin üretimi anlamına gelmediğini, iltihaplı bölgelerde ceplerde daha yüksek DOS hacmi nedeniyle biyobelirteçlerin oluk konsantrasyonunun düşebileceğini ve IL-23'ün IL-17'nin güçlü bir indükleyicisi olması nedeniyle daha

fazla doku tahribatına neden olmak için IL-17 sentezine aktif olarak katılabilceğini öne sürmüşlerdir.³⁴⁸ Jimenez ve arkadaşları²⁸⁹ ise periodontitisli ve psoriazisli hastalarda yaptıkları çalışmalarında 4 grup arasında DOS IL-23 düzeyleri arasında fark saptamamış olup, VYA ve DOS IL-23 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Çalışmamızda psoriazis (+) kişiler, psoriazis (-) kişiler ile karşılaştırıldığında, alt gruplardan Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grup, Psoriazis (-)/Periodontitis (+) grup ve Psoriazis (-)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında, Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grup ve Psoriazis (-)/Periodontitis (-) grup karşılaştırıldığında serum IL-23 düzeyleri daha yüksek saptandı. Bulgularımız psoriazis hastalarında psoriazise en spesifik sitokinin IL-23 olduğunu göstermektedir.

IL-27'nin psoriaziste çift yönlü etkilerinin olduğu, hastalığın başlangıcını desteklediği, ilerlemiş inflamasyonunun yayılmasını ise engellediği düşünülmektedir.¹⁰² Psoriazis hastalarında serum IL-27 düzeylerinin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur. Shibata ve arkadaşları¹⁰⁰ psoriazis hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek serum IL-27 seviyesinin PAŞİ ve serum IFN- γ düzeyi ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Cardoso ve arkadaşları⁶² da psoriazisli hastalarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı serum IL-27 düzeyleri saptamışlardır. Chen ve arkadaşları¹⁰² ise sağlıklı kontrollere kıyasla orta-şiddetli psoriazis hastalarının serumlarında IL-27 düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını raporlamışlardır. Periodontitis hastalarının serum ve DOS'larında IL-27 düzeylerinin incelendiği çok az literatür verisi mevcut olup, IL-27'nin periodontisteki rolü henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Hosokawa ve arkadaşları³⁸⁰ tarafından nötrofil ve Th17 göçünü azaltarak, periodontal lezyondaki Th1 sayısını arttırarak ve periodontal doku yıkımını inhibe ederek periodontisteki immün reaksiyonu modüle ettiği öne sürülmüştür. Ho ve arkadaşları³⁴⁹ periodontitisli hastaların serum ve DOS'larında sağlıklı kontrollere göre azalmış IL-27 düzeyleri tespit etmişlerdir. Mitani ve arkadaşları³⁵⁰ ise kronik periodontitisli hastaların gingival dokusunda IL-27 tespit etmemişlerdir. Çalışmamızda psoriazis (+) kişilerde psoriazis (-) kişilere göre, alt gruplarda ise Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grupta Psoriazis (-)/Periodontitis (+) gruba göre istatistiksel anlamlı artmış serum IL-27 düzeyleri saptandı. Periodontitis (+) kişiler periodontitis (-) kişiler ile, Psoriazis (+)/Periodontitis (+) grup, Psoriazis (+)/Periodontitis (-) grup ve Psoriazis (-)/Periodontitis (-) grup ile karşılaştırıldığında

anlamli azalmiş DOS IL-27 düzeyleri saptandı. Psoriasis (+) kişilerde KAD ve SD ile DOS IL-27 düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi. Bulgularımız psoriasis hastalarından periodontitis eşlik edenlerde, periodontitis eşlik etmeyenlere göre DOS IL-27 düzeylerinin azaldığını ve IL-27'nin psoriasisli hastalarda periodontitisten koruyucu rolünün olduğunu düşündürmektedir. IL-27'nin her iki hastalığın ortak patogenezinde önemli bir rolünün olduğu kanısına varılmış olup azalmış DOS IL-27 düzeylerinin psoriasisli hastalarda periodontitis komorbiditesi varlığı açısından riskli bireylerin belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

C. albicans'a karşı konak savunmasında Th17 merkezi rolü üstlenir. IL-17, nötrofillerin göçü ve çoğalmasını ve keratinositlerden kandidaya karşı bağışıklık yanıtı için gerekli olan AMP üretimini indükler. Hiper-IgE sendromu olan bireylerde STAT3'te Th17 eksikliğine yol açan mutasyonlar nedeniyle, APECED sendromlu bireylerde IL-17A, IL-17F ve IL-22 sitokinlerine karşı nötralize edici otoantikokorlar nedeniyle oluşan IL-17 disfonksiyonun kronik mukokütanöz kandidiyazise yol açtığı iyi bilinmektedir.³⁸¹ APECED hastalarında sağlıklı kontrollere göre *C. albicans*'a azalmış IL-17A ve IL-22 sekresyonu bildirilmiştir.^{382,383,384} Psoriasis hastalarında IL-17A'nın terapötik blokajı ile artmış sıklıkta mukokütanöz kandida enfeksiyonları görülmektedir.²²⁶ Literatürde serum interlökin düzeyleri ile oral kandidiyazis ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Mousavi ve arkadařları³⁸⁵ oral kandidiyazisli bireylerde sağlıklı kontrollere göre artmış serum IL-17 düzeyleri raporlamışlardır. Bu durumun IL-17'nin kandidaya karşı savunmadaki rolü nedeniyle olduğunu öne sürmüşlerdir. Chimenz ve arkadařları³⁸⁶ kronik mukokütanöz kandidiyazisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre artmış serum IL-17 düzeyleri bildirmiştir. Bu sonucun kronik mukokütanöz kandidiyaziste IL-17 sinyal yolundaki defekt nedeniyle saptanmış olabileceğini düşünmüşlerdir. Artışa, IL-17A eksikliğinin diğer Th17 sitokinlerinin üretimini arttırmasına neden olan düzenleyici mekanizmalarının neden olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda oral kandida sürüntü kültürü pozitif bireyler oral kandida sürüntü kültürü negatif olan bireyler ile karşılaştırıldığında serum IL-17A düzeyleri düşük saptanırken, serum IL-9, IL-10, IL-21, IL-23 düzeylerinin artmış olduğu saptandı. Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak serum IL-17A'nın kandidaya karşı savunmada merkezi rolü üstlendiğini, IL-17A düzeyleri düşük olan hastaların oral kandidiyazise daha yatkın olduğunu düşündürmektedir. Serum IL-9, IL-10, IL-21

ve IL-23'ün düzeylerinin ise kandidaya karşı oluşan immün yanıt nedeniyle arttığını düşünmekteyiz.

Mevcut literatüre bakıldığında kronik periodontal inflamasyonun kronik bir sistemik inflamatuvar durumu indüklediği hipotezine dayanarak DOS ve kan dolaşımındaki biyobelirteçleri aynı anda değerlendiren çalışmalar mevcuttur. İBH'ı olan bireylerde ve normal populasyonda yapılan 3 farklı çalışmada serum ve DOS sitokin düzeylerinin bazılarında korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu korelasyonlar, lokal inflamasyonun aynı zamanda sistemik bir etkisinin olduğunu veya bunun tam tersinin de olabileceğini düşündürmüştür.^{387,388,389} Bu çalışmaların aksine, iskemik inme, obezite ve gebelik durumunu araştıran farklı çalışmalarda aynı sitokin serum ve DOS düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Farklı belirteçler, çalışma popülasyonlarının farklılığı, periodontitisin yaygınlığı ve şiddeti, diğer komorbiditelerin varlığı, spesifik patojenlerin varlığı, farklı metodolojiler gibi çeşitli faktörler, çalışmalar arasında gözlenen heterojenlikten sorumlu tutulmuştur.^{390,391,392} Çalışmamızda serum ve DOS IL-9, 10, 17A, 21, 22 ve 27 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Serum ve DOS IL-23 düzeyleri arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur. Bulgularımız psoriasis ve periodontitis patogenezinde yalnızca bu sitokinlerin rolünün olmadığını, hastalığın patogenezinde farklı immün mekanizmaların da yer aldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, örneklem büyüklüğümüzün küçük oluşu olup çalışma sonuçlarının daha büyük hasta gruplarında test edilmesi gerekliliği açıktır. Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları arasında immün süreçlerde sitokinlerin yıkıma uğrayabilmesi, serum ve DOS sitokin düzeylerinin ölçümündeki teknik zorluklar bulunmaktadır. Ayrıca kandida varlığı oral kandida sürüntü kültür incelemesiyle değerlendirilmiş olup subgingival plaktan örnekleme yapılmamıştır. Buradan alınacak örneklerle kandida tespitinin duyarlılığı artırılabilir. Psoriasis komorbiditelerinin etkisine yönelik yapılan analizlerde yalnızca hasta öyküsü değerlendirilmiş olup ileri tetkik ve incelemeye gidilmemiştir. Komorbiditelere yönelik yapılacak ayrıntılı laboratuvar değerlendirmeleri de içeren ileri çalışmalar ile psoriasis komorbiditeleri ve periodontitis arasındaki ilişki, ayrıca ortak patogenez aydınlatılabilir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Psoriasis ile periodontitis ilişkisini ve ortak immünpatogenezde rol alan immün molekülleri belirlemeye yönelik yaptığımız çalışmamızda şu sonuçlara ulaştık:

- Çalışmamız çift yönlü nedensel ilişkisi henüz aydınlatılmamış ve patogenezinde benzer yolakların rol aldığı düşünülen, psoriasis ve periodontitisin immünpatogenezinde ortak sitokinlerin rol alabileceğini destekleyen bir çalışmadır.
- Psoriasis hastalarının periodontal sağlıklarının normal popülasyona göre daha kötü olabileceği, ayrıca periodontiti olan psoriasis hastalarının yalnızca periodontiti olan bireylerden daha şiddetli periodontal hastalık bulgularına sahip olabileceği saptanmıştır. Psoriasis ve periodontitis arasında bir ilişki olabileceği ve bu iki hastalığın birbirinin oluşumunu tetikleyebileceği desteklenmiştir.
- Psoriazise periodontitisin eşlik ettiği hastalarda sigara kullanımı daha sık izlenmiş olup psoriasis ve sigaranın periodontitis gelişiminde önemli bir rolü olabileceği desteklenmiştir. Sigara kullanan psoriazisli hastalarda periodontal hastalık taraması ve tedavisi için periyodik dişhekimliği muayenesi planlanabilir.
- Psoriasis hastalarında istatistiksel olarak gösterilemese de artmış fissüre dil sıklığı saptanmış olup fissüre dil ve psoriasis arasında ilişki olabileceği desteklenmiştir.
- Psoriasis hastalarında periodontitis varlığının fissüre dil ve coğrafik dil varlığı ile ilişkili olmadığı düşünülebilir.
- Psoriasis hastalarında aile öyküsü olmaması ve hastalık başlangıç yaşının geç olması, daha kötü periodontal klinik ölçümlerle ilişkili bulunmuştur. Literatürde psoriazisli hastalarda aile öyküsü ve hastalık başlangıç yaşı ile periodontitis ilişkisini gösteren veri bulunmaması nedeniyle bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Palmoplantar tutulum ve gövde tutulumu olan psoriasis hastalarında daha kötü periodontal klinik ölçümlerin saptanmasının; palmoplantar tutulum izlenen hastalarda daha sık sigara kullanımının eşlik etmesi, gövde tutulumu olan hastalarda da daha yüksek PASİ ve VYA değerlerinin izlenmesi nedeniyle olup olmadığı ayırt edilememiştir. Literatürde psoriazisli hastalarda etkilenen bölge ile periodontitis ilişkisini gösteren veri bulunmaması nedeniyle daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Psoriasis hastalarına komorbiditelerden PsA veya dislipidemi eşlik etmesi halinde daha kötü periodontal klinik ölçümlerin saptanabileceği desteklenmiştir. PsA veya dislipidemisi olan psoriasis hastalarında düzenli periodontal muayene gerekli olabilir.
- Psoriasis hastalarında yüksek PAŞİ ve VYA değerlerinin daha kötü periodontal parametreler ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Bulgularımız yüksek hastalık şiddetinin daha kötü periodontal durum ile ilişki olabileceğini desteklemektedir. Psoriasis hastalarında uygun periodontal tedavi ile PAŞİ değerlerinde gerileme ve uygun psoriasis tedavisi ile periodontal klinik ölçümlerde iyileşme sağlanabileceği düşünülmüş, bu konuda yapılabilecek ileri çalışmalarla bu hipotezimizin desteklenebileceği öngörülmüştür.
- Psoriasis hastalarında istatistiksel anlamlı fark gösterilemese de oral kandida sıklığının normal popülasyondan fazla olması, psoriasis hastalarında artmış oral kandidiyazis sıklığı olabileceğini desteklemektedir.
- Oral kandida sürüntü kültürü pozitif olan bireylerde diş sayılarında azalma saptanmış olup bu durumun aynı zamanda yaşla birlikte oral kandida kültür pozitifliği sıklığının artmasına da bağlı olabileceği düşünülmüş, oral kandida kültür pozitifliği ile periodontitis arasındaki ilişki net ayırt edilememiştir. Literatürde psoriasis hastalarında kandida varlığının periodontitis oluşumuna etkisini inceleyen çalışma bulunmaması nedeniyle subgingival plak gibi daha güvenilir örneklerde kandida varlığının periodontitise etkisini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Psoriasis hastalarının, düzenli diş fırçalama, düzenli dişhekimine gitme gibi ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlarının normal popülasyon ile benzer olabileceği saptanmıştır. Toplumda diş fırçalama dışında, ağız sağlığına yönelik davranışlardan diş ipi ve gargara kullanımı oldukça düşük olabilir. Ağız ve diş sağlığına yönelik uygulamalar konusunda psoriasis hastaları da dahil olmak üzere tüm toplumun bilgilendirilmesi gerekmektedir.
- Periodontitisi olmayan psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre yalnızca serum IL-23 düzeylerinde artma tespit edilmiş olup bu sitokinin psoriasis için en spesifik sitokin olduğu düşünülebilir.

- Periodontitisin eşlik ettiği psoriasis hastalarında DOS IL-27 düzeylerinin azaldığı ve IL-27'nin psoriasteste periodontitisten koruyucu rol oynayabileceği düşünülmüştür. DOS IL-27 düzeylerinin azaldığı psoriasisli hastalarda periodontitis gelişim riski artabilir. IL-27'nin her iki hastalık ortak patogenezinde önemli bir rolü olabilir.
- Periodontitisin eşlik ettiği psoriasis hastalarında serum IL-17A ve IL-22 düzeylerinde artış olabileceği saptanmıştır. Periodontitisin psoriasisin neden olduğu sistemik inflamasyona katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.
- IL-17, her iki hastalığın ortak patogenezinde rol oynayabilmekle birlikte çift yönlü karakteri nedeniyle farklı sonuçların saptandığı düşünülebilir. IL-17'nin psoriasis ve periodontitis ortak patogenezindeki rolünün aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Psoriasteste periodontitisin eşlik ettiği hastalarda IL-22'nin proinflamatuvar rolünün belirgin olduğu, her iki hastalığın ortak patogenezinde yer aldığı ve serum IL-22 düzeyleri yüksek olan psoriasis hastalarında periodontitis gelişme riskinin arttığı düşünülebilir.
- IL-22'nin psoriasisli olmayan bireylerde ise periodonsiyumda hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar etkilerinin olabileceği akla gelmektedir.
- Psoriasisli hastalarda IL-9 periodontal inflamasyonu baskılayabilirken, yalnızca periodontitisli hastalarda periodontal inflamasyonu stabilize edebilir.
- Psoriasisli olmayan periodontitisli bireylerde serum IL-10 düzeyleri azalabilir ve bu sitokin periodontal inflamasyonu baskılayabilir.
- Psoriasis hastalarında periodontitisin eşlik etmesi ile serum IL-21 düzeylerinin azalması nedeniyle bu sitokin her iki hastalığın ortak patogenezinde rol alabileceği düşünülebilir.
- IL-21'in yalnızca periodontitisli bireylerde serum düzeyleri azalarak periodonsiyumda antiinflamatuvar etkileri olabileceği ve periodontitisten koruyucu olabileceği düşünülebilir.
- Serum IL-17A düzeyi düşük olan hastaların oral kandidiyazise daha yatkın olabileceği tespit edilmiştir. Bu durum IL-17A'nın kandidaya karşı savunmada merkezi rolü üstlenebileceğini desteklemektedir.

- DOS ve serum IL düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmaması, psoriasis ve periodontitis patogenezinde yalnızca bu sitokinlerin rolünün olmayabileceğini, hastalığın patogenezinde katkıda bulunan farklı immün mekanizmaların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Her iki hastalığın ortak patogenezinde başka immün yolları da araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca DOS ve serumun psoriasis ve periodontitiste immün moleküllerin saptanmasında birbirinin yerine kullanılacak vücut sıvıları olmayacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Atakan N, Kundakçı N, Koç E, et al. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021*. 1st ed. Psoriasis Derneği; 2021.
2. Alpsoy E, Şendur N, Ergun T, et al. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. 1st ed. Türk Dermatoloji Derneği; 2020.
3. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):1-11. doi:10.1016/j.det.2014.09.001
4. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449(7162):564-569. doi:10.1038/nature06116
5. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med*. 2009;206(9):1983-1994. doi:10.1084/jem.20090480
6. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016;38(1):11-27. doi:10.1007/s00281-015-0539-8
7. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1339-1350. doi:10.1038/jid.2009.59
8. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509. doi:10.1056/NEJMra0804595
9. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(11):1387-1404. doi:10.1111/jdv.12024
10. Egeberg A, Mallbris L, Gislason G, Hansen PR, Mrowietz U. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(2):288-293. doi:10.1111/jdv.13814
11. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1-14. doi:10.1038/nrdp.2017.38
12. Bunte K, Beikler T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14). doi:10.3390/ijms20143394
13. Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med*. 2009;206(2):299-311. doi:10.1084/jem.20081463
14. Peter C. M. van de Kerkhof, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bologna JL., ed. *Dermatology*. 4th ed. ; 2021. doi:10.1007/978-3-030-67175-4_2
15. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):242-248. doi:10.1016/j.jaad.2015.05.001
16. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):393-403. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.065
17. Machado-Pinto J, Diniz M dos S, Bavoso NC. Psoriasis: New comorbidities.

- An Bras Dermatol.* 2016;91(1):8-14. doi:10.1590/abd1806-4841.20164169
18. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1073-1113. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.058
 19. Russo PAJ, Ilchef R, Cooper A. Psychiatric morbidity in psoriasis: A review. *Australas J Dermatol.* 2004;45(3):155-161. doi:10.1111/j.1440-0960.2004.00078.x
 20. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(SUPPL. 2):1-70. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x
 21. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31(2):205-212. doi:10.1111/jdv.13854
 22. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-385. doi:10.1038/jid.2012.339
 23. Yayli S, Topbaş M, Arica DA, Tuğcugil S, Çapkin E, Bahadır S. Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars.* 2016;50(4):141-144. doi:10.4274/turkderm.75735
 24. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-456. doi:10.1016/S0190-9622(85)70188-0
 25. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(6):867-873. doi:10.1067/mjd.2002.120470
 26. Andressen C, Henseler T. [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories]. *Hautarzt.* 1982;33(4):214-217.
 27. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients - An analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126(4):740-745. doi:10.1038/sj.jid.5700118
 28. Strange A, Capon F, Spencer CCA, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* 2010;42(11):985-990. doi:10.1038/ng.694
 29. Sugiura K, Muto M, Akiyama M. CARD14 c.526G>C (p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1755-1757. doi:10.1038/jid.2014.46
 30. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365(7):620-628. doi:10.1056/nejmoa1013068
 31. Ainali C, Valeyev N, Perera G, et al. Transcriptome classification reveals molecular subtypes in psoriasis. *BMC Genomics.* 2012;13(1). doi:10.1186/1471-2164-13-472
 32. Tian S, Krueger JG, Li K, et al. Meta-Analysis Derived (MAD) Transcriptome of Psoriasis Defines the "Core" Pathogenesis of Disease. *PLoS One.* 2012;7(9). doi:10.1371/journal.pone.0044274

33. Shen C, Gao J, Yin X, et al. Association of the late cornified envelope-3 genes with psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review. *J Genet Genomics*. 2015;42(2):49-56. doi:10.1016/j.jgg.2015.01.001
34. Benhadou F, Mintoff Di, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? *Dermatology*. 2019;235(2):91-100. doi:10.1159/000495291
35. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1-28. doi:10.3390/ijms20061475
36. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2012;39(3):225-230. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x
37. Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):401-407. doi:10.1016/j.coi.2008.06.008
38. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014;5(May):1-15. doi:10.1038/ncomms6621
39. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):13-23. doi:10.1016/j.det.2014.09.002
40. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. *Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis*. Vol 19.; 2018. doi:10.3390/ijms19010179
41. Tonel G, Conrad C, Laggner U, et al. Cutting Edge: A Critical Functional Role for IL-23 in Psoriasis. *J Immunol*. 2010;185(10):5688-5691. doi:10.4049/jimmunol.1001538
42. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med*. 2006;203(12):2577-2587. doi:10.1084/jem.20060244
43. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(19):1945-1960. doi:10.1001/jama.2020.4006
44. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):135-143. doi:10.1038/jid.2011.259
45. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med*. 2009;206(1):249-258. doi:10.1084/jem.20080129
46. Dinarello CA. IL-18: AtH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 I):11-24. doi:10.1016/S0091-6749(99)70518-X
47. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, et al. Critical Regulation of Early Th17 Cell Differentiation by Interleukin-1 Signaling. *Immunity*. 2009;30(4):576-587. doi:10.1016/j.immuni.2009.02.007
48. Xia YP, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*. 2003;102(1):161-168. doi:10.1182/blood-2002-12-3793
49. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: A neutrophil-

- associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol.* 2000;9(1):1-10. doi:10.1034/j.1600-0625.2000.009001001.x
50. Fuentes-Duculan J, Suárez-Farías M, Zaba LC, et al. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130(10):2412-2422. doi:10.1038/jid.2010.165
 51. Stratis A, Pasparakis M, Rupec RA, et al. Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2094-2104. doi:10.1172/JCI27179
 52. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 2007;204(13):3183-3194. doi:10.1084/jem.20071094
 53. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, et al. Identification of a Novel Proinflammatory Human Skin-Homing V γ 9V δ 2 T Cell Subset with a Potential Role in Psoriasis. *J Immunol.* 2011;187(5):2783-2793. doi:10.4049/jimmunol.1100804
 54. Villanova F, Flutter B, Tosi I, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(4):984-991. doi:10.1038/jid.2013.477
 55. Ciccia F, Guggino G, Ferrante A, Cipriani P, Giacomelli R, Triolo G. Interleukin-9 and T helper type 9 cells in rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol.* 2016;185(2):125-132. doi:10.1111/cei.12807
 56. Deng Y, Wang Z, Chang C, Lu L, Lau CS, Lu Q. Th9 cells and IL-9 in autoimmune disorders: Pathogenesis and therapeutic potentials. *Hum Immunol.* 2017;78(2):120-128. doi:10.1016/j.humimm.2016.12.010
 57. Clark RA, Schlapbach C. TH9 cells in skin disorders. *Semin Immunopathol.* 2017;39(1):47-54. doi:10.1007/s00281-016-0607-8
 58. Noelle RJ, Nowak EC. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(10):683-687. doi:10.1038/nri2848
 59. Ciccia F, Guggino G, Ferrante A, et al. Interleukin-9 Overexpression and Th9 Polarization Characterize the Inflamed Gut, the Synovial Tissue, and the Peripheral Blood of Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016;68(8):1922-1931. doi:10.1002/art.39649
 60. Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, Gruber-Wackernagel A, Wang XJ, Wolf P. Involvement of IL-9 in Th17-Associated Inflammation and Angiogenesis of Psoriasis. *PLoS One.* 2013;8(1):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0051752
 61. Midde HS, Priyadarssini M, Rajappa M, et al. Interleukin-9 serves as a key link between systemic inflammation and angiogenesis in psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(1):50-57. doi:10.1111/ced.14335
 62. Cardoso PRG, Lima EV de A, Lima MM de A, et al. Clinical and cytokine profile evaluation in Northeast Brazilian psoriasis plaque-type patients. *Eur Cytokine Netw.* 2016;27(1):1-5. doi:10.1684/ecn.2016.0371
 63. Al-Robaee AA, Al-Zolibani AA, Al-Shobili HA, Kazamel A, Settin A. IL-10 implications in psoriasis. *Int J Health Sci (Qassim).* 2008;2(1):53-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475472> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3068725>
 64. Isac L, Jiquan S. Interleukin 10 promotor gene polymorphism in the pathogenesis of psoriasis. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat.* 2019;28(3):119-123. doi:10.15570/actaapa.2019.29

65. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to psoriasis: A meta-analysis. *Inflamm Res*. 2012;61(7):657-663. doi:10.1007/s00011-012-0458-2
66. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy - Review of a new approach. *Pharmacol Rev*. 2003;55(2):241-269. doi:10.1124/pr.55.2.4
67. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(6):645-649. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03704.x
68. Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, et al. IL-10-producing regulatory B cells are decreased in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2016;81(2):93-100. doi:10.1016/j.jdermsci.2015.11.003
69. Borghi A, Fogli E, Stignani M, et al. Soluble human leukocyte antigen-G and interleukin-10 levels in plasma of psoriatic patients: Preliminary study on a possible correlation between generalized immune status, treatments and disease. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(10):551-559. doi:10.1007/s00403-008-0886-6
70. Traupe H. Psoriasis and the interleukin-10 family: evidence for a protective genetic effect, but not an easy target as a drug. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1438-1439. doi:10.1111/bjd.15158
71. Li B, Huang L, Lv P, et al. The role of Th17 cells in psoriasis. *Immunol Res*. 2020;68(5):296-309. doi:10.1007/s12026-020-09149-1
72. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10275):754-766. doi:10.1016/S0140-6736(21)00184-7
73. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1373-1383. doi:10.1038/jid.2009.399
74. Benham H, Norris P, Goodall J, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5). doi:10.1186/ar4317
75. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, Lundsgaard D, Iversen L, Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):319-324. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08902.x
76. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, et al. IL-17A, IL-22, and IL-23 as markers of psoriasis activity: A cross-sectional, hospital-based study. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(6):555-560. doi:10.1177/1203475415584503
77. Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, Smith CM. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Immunol*. 2020;201(2):121-134. doi:10.1111/cei.13449
78. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol*. 2018;9(AUG). doi:10.3389/fimmu.2018.01682
79. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379-390. doi:10.1007/s12016-018-8702-3
80. Costanzo A, Chimenti MS, Botti E, Caruso R, Sarra M, Monteleone G. IL-21 in the pathogenesis and treatment of skin diseases. *J Dermatol Sci*. 2010;60(2):61-66. doi:10.1016/j.jdermsci.2010.08.016

81. Long D, Chen Y, Wu H, Zhao M, Lu Q. Clinical significance and immunobiology of IL-21 in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2019;99(January):1-14. doi:10.1016/j.jaut.2019.01.013
82. Wang Y, Wang LL, Yang HY, Wang FF, Zhang XX, Bai YP. Interleukin-21 is associated with the severity of psoriasis vulgaris through promoting CD4+ T cells to differentiate into Th17 cells. *Am J Transl Res.* 2016;8(7):3188-3196.
83. He Z, Jin L, Liu Z-F, et al. Elevated serum levels of interleukin 21 are associated with disease severity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):191-193. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10899.x
84. Shi Y, Chen Z, Zhao Z, et al. IL-21 induces an imbalance of Th17/treg cells in moderate-to-severe plaque psoriasis patients. *Front Immunol.* 2019;10(AUG):1-12. doi:10.3389/fimmu.2019.01865
85. Caruso R, Costanzo A, Monteleone G. Pathogenic role of interleukin-21 in psoriasis. *Cell Cycle.* 2009;8(22):3629-3630. doi:10.4161/cc.8.22.9964
86. Sobhan MR, Farshchian M, Hoseinzadeh A, Ghasemibasir HR, Solgi G. Serum levels of IL-10 and IL-22 cytokines in patients with psoriasis. *Iran J Immunol.* 2016;13(4):317-323. doi:IJIv13i4A8
87. Wawrzycki B, Pietrzak A, Grywalska E, Krasowska D, Chodorowska G, Roliński J. Interleukin-22 and Its Correlation with Disease Activity in Plaque Psoriasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2019;67(2):103-108. doi:10.1007/s00005-018-0527-5
88. Wolk K, Witte E, Wallace E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: A potential role in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2006;36(5):1309-1323. doi:10.1002/eji.200535503
89. Sabat R, Wolk K. Forschen für die Praxis: Interleukin-22 und Interleukin-20: Bedeutung für epitheliale Homöostase und Psoriasispathogenese. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2011;9(7):518-523. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07611.x
90. Rutz S, Eidenschenk C, Ouyang W. IL-22, not simply a Th17 cytokine. *Immunol Rev.* 2013;252(1):116-132. doi:10.1111/imr.12027
91. Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis . *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;0(0). doi:10.1080/1744666X.2017.1292137
92. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/T(H) 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1616-1626. doi:10.1111/jdv.14433
93. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1111-1119. doi:10.1111/jdv.14868
94. Piskin G, Sylva-Steenland RMR, Bos JD, Teunissen MBM. In Vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. *J Immunol.* 2006;176(3):1908-1915. doi:10.4049/jimmunol.176.3.1908
95. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased Expression of Interleukin 23 p19 and p40 in Lesional Skin of Patients with Psoriasis Vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199(1):125-130. doi:10.1084/jem.20030451
96. Hwang YJ, Jung HJ, Kim MJ, et al. Serum levels of IL-37 and inflammatory cytokines in plaque and guttate psoriasis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014.

- doi:10.1155/2014/268257
97. Bilgiç Ö, Sivrikaya A, Toker A, Ünlü A, Altinyazar C. Serum levels of TWEAK in patients with psoriasis vulgaris. *Cytokine*. 2016;77:10-13. doi:10.1016/j.cyto.2015.10.004
 98. Wynick C, Petes C, Gee K. Interleukin-27 mediates inflammation during chronic disease. *J Interf cytokine Res Off J Int Soc Interf Cytokine Res*. 2014;34(10):741-749. doi:10.1089/jir.2013.0154
 99. Meka RR, Venkatesha SH, Dudics S, Acharya B, Moudgil KD. IL-27-induced modulation of autoimmunity and its therapeutic potential. *Autoimmun Rev*. 2015;14(12):1131-1141. doi:10.1016/j.autrev.2015.08.001
 100. Shibata S, Tada Y, Kanda N, et al. Possible roles of IL-27 in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):1034-1039. doi:10.1038/jid.2009.349
 101. Shibata S, Tada Y, Asano Y, et al. IL-27 activates Th1-mediated responses in imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):479-488. doi:10.1038/jid.2012.313
 102. Chen W, Gong Y, Zhang X, et al. Decreased expression of IL-27 in moderate-to-severe psoriasis and its anti-inflammation role in imiquimod-induced psoriasis-like mouse model. *J Dermatol Sci*. 2017;85(2):115-123. doi:10.1016/j.jdermsci.2016.11.011
 103. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:1-8. doi:10.1016/j.coi.2017.07.007
 104. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8 + T cells. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(1):83-93. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.00600.x
 105. Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):109-120. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.056
 106. Wilsmann-Theis D, Schnell LM, Ralser-Isselstein V, et al. Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. *J Dermatol*. 2018;45(7):850-854. doi:10.1111/1346-8138.14318
 107. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2). doi:10.3390/ijms19020530
 108. Mensah KA, Schwarz EM, Ritchlin CT. Altered bone remodeling in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(4):311-317. doi:10.1007/s11926-008-0050-5
 109. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study. *J Dermatol*. 2010;37(10):894-899. doi:10.1111/j.1346-8138.2010.00871.x
 110. Hernández-Pérez F, Jaimes-Avelañez A, Urquizo-Ruvalcaba M de L, et al. Prevalence of oral lesions in patients with psoriasis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(11):E703-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978710>
 111. Bruce AJ, Rogers RS. Oral psoriasis. *Dermatol Clin*. 2003;21(1):99-104.

- doi:10.1016/S0733-8635(02)00065-7
112. Morris LF, Phillips CM, Binnie WH, Sander HM, Silverman AK, Menter MA. Oral lesions in patients with psoriasis: a controlled study. *Cutis*. 1992;49(5):339-344.
 113. Buchner A, Begleiter A. Oral lesions in psoriatic patients. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1976;41(3):327-332. doi:10.1016/0030-4220(76)90146-8
 114. Ulmansky M, Michelle R, Azaz B. Oral psoriasis: report of six new cases. *J Oral Pathol Med*. 1995;24(1):42-45. doi:10.1111/j.1600-0714.1995.tb01128.x
 115. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):117-122. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.026
 116. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970. doi:10.1056/NEJMra1505557
 117. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: A potential association. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(6):661-666. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03481.x
 118. Sanchez-Carazo JL, L opez-Estebananz JL, Guisado C. Comorbidities and health-related quality of life in Spanish patients with moderate to severe psoriasis: A cross-sectional study (Arizona study). *J Dermatol*. 2014;41(8):673-678. doi:10.1111/1346-8138.12465
 119. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):654-662. doi:10.1016/j.jaad.2012.08.015
 120. Gisoni P, Fostini AC, Foss  I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21-28. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.005
 121. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, et al. Obesity and psoriasis: Inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):31-44. doi:10.1016/j.ad.2012.08.003
 122. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: A randomized clinical study. *JAMA Dermatology*. 2013;149(7):795-801. doi:10.1001/jamadermatol.2013.722
 123. Puig L. Obesity and psoriasis: Body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(9):1007-1011. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04065.x
 124. Kim HN, Han K, Song SW, Lee JH. Hypertension and risk of psoriasis incidence: An 11-year nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2018;13(8):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0202854
 125. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31(3):433-443. doi:10.1097/HJH.0b013e32835bcce1
 126. Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL. Psoriasis and hypertension severity: Results from a case-control study. *PLoS One*. 2011;6(3):23-25. doi:10.1371/journal.pone.0018227
 127. Wu S, Han J, Li WQ, Qureshi AA. Hypertension, antihypertensive medication

- use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatology*. 2014;150(9):957-963. doi:10.1001/jamadermatol.2013.9957
128. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation* Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):838-853. doi:10.1016/j.jaad.2009.05.017
 129. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):486-495. doi:10.1111/bjd.12101
 130. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(1):5-21. doi:10.1080/09546630701364768
 131. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148(9):995-1000. doi:10.1001/archdermatol.2012.1401
 132. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):968-977.e2. doi:10.1016/j.jaad.2015.02.1095
 133. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):432-470. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.087
 134. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(12):1417-1427. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3631
 135. M.YATES V, WATKINSON G, KELMAN A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol*. 1982;106(3):323-330. doi:10.1111/j.1365-2133.1982.tb01731.x
 136. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):147-151. doi:10.2340/00015555-0770
 137. Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(7):722-727. doi:10.1111/ced.12672
 138. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):760-767. doi:10.1016/j.jid.2017.10.024
 139. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):954-967. doi:10.1111/bjd.12276
 140. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643-659. doi:10.1016/j.jaad.2008.12.032
 141. Ibbotson SH, Bilslund D, Cox NH, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: A British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol*. 2004;151(2):283-297. doi:10.1111/j.1365-

- 2133.2004.06128.x
142. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018;33(1):173-180. doi:10.1007/s10103-017-2360-1
 143. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S21-3.
 144. Meephanan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiyabovorn J. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):501-504. doi:10.1684/ejd.2011.1335
 145. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):451-485. doi:10.1016/j.jaad.2009.03.027
 146. Baran W, Batycka-Baran A, Zychowska M, Bieniek A, Szepietowski JC. Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(8):1015-1021. doi:10.1517/14740338.2014.933805
 147. Menter A, Gelfand JM, Connor C, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1445-1486. doi:10.1016/j.jaad.2020.02.044
 148. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2018;16(5):645-670. doi:10.1111/ddg.13516
 149. Guenther LC, Kunynetz R, Lynde CW, et al. Acitretin Use in Dermatology. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(3_suppl):2S-12S. doi:10.1177/1203475417733414
 150. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010;162(5):952-963. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09755.x
 151. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):43-53. doi:10.1016/j.jaad.2018.06.056
 152. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):1-13. doi:10.1007/s40257-017-0328-3
 153. Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5). doi:10.3390/ijms21051690
 154. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: Results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res.* 2019;115(4):721-728. doi:10.1093/cvr/cvz009
 155. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol.* 2007;123(2):129-138. doi:10.1016/j.clim.2007.01.006
 156. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):598-603. doi:10.1016/j.jaad.2006.09.002

157. Griffiths CEM, Luger TA, Brault Y, Germain JM, Mallbris L. Retreatment in patients with psoriasis achieving response with etanercept after relapse due to treatment interruption: results from the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):468-473. doi:10.1111/jdv.12585
158. Goedkoop AY, Kraan MC, Picavet DI, et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4). doi:10.1186/ar1182
159. Burness CB, McKeage K. Adalimumab: A Review in Chronic Plaque Psoriasis. *Drugs*. 2015;75(18):2119-2130. doi:10.1007/s40265-015-0503-x
160. Chimenti MS, Saraceno R, Chiricozzi A, Giunta A, Chimenti S, Perricone R. Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:339-348. doi:10.2147/DDDT.S31658
161. van der Woude CJ, Hommes DW. Biologics in Crohn's disease: searching indicators for outcome. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7(8):1233-1243. doi:10.1517/14712598.7.8.1233
162. Croxtall JD. Ustekinumab: A review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs*. 2011;71(13):1733-1753. doi:10.2165/11207530-000000000-00000
163. Luo J, Wu SJ, Lacy ER, et al. Structural Basis for the Dual Recognition of IL-12 and IL-23 by Ustekinumab. *J Mol Biol*. 2010;402(5):797-812. doi:10.1016/j.jmb.2010.07.046
164. Bayaraa B, Imafuku S. Sustainability and switching of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis at Fukuoka University Psoriasis Registry. *J Dermatol*. 2019;46(5):389-398. doi:10.1111/1346-8138.14834
165. Zhang M, Brenneman SK, Carter CT, et al. Patient-reported treatment satisfaction and choice of dosing frequency with biologic treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:777-784. doi:10.2147/PPA.S85773
166. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):141-150. doi:10.1016/j.jaad.2013.12.036
167. Liu L, Lu J, Allan BW, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*. 2016;9:39-50. doi:10.2147/JIR.S100940
168. Yiu ZZN, Warren RB. Guselkumab for psoriasis: A critical appraisal of Phase III studies. *Immunotherapy*. 2018;10(1):67-75. doi:10.2217/imt-2017-0106
169. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. *Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis*. Vol 19. Taylor & Francis; 2019. doi:10.1080/14712598.2019.1551354
170. Kolli SS, Kepley AL, Cline A, Feldman SR. A safety review of recent advancements in the treatment of psoriasis: analysis of clinical trial safety data. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(6):523-536. doi:10.1080/14740338.2019.1614561
171. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1123-1132. doi:10.1038/ni1254

172. Kulig P, Musiol S, Freiburger SN, et al. IL-12 protects from psoriasiform skin inflammation. *Nat Commun*. 2016;7. doi:10.1038/ncomms13466
173. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR CF. *Carranza's Clinical Periodontology*. 12 th edit.; 2014.
174. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-2544. doi:10.1161/CIR.0b013e31825719f3
175. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: Local and systemic implications. *Periodontol 2000*. 2003;31(Table 2):135-166. doi:10.1034/j.1600-0757.2003.03109.x
176. Subbarao KC, Nattuthurai GS, Sundararajan SK, Sujith I, Joseph J, Syedshah YP. Gingival Crevicular Fluid: An Overview. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019;11(Suppl 2):S135-S139. doi:10.4103/JPBS.JPBS_56_19
177. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 2:S1-S8. doi:10.1111/jcpe.12935
178. Chapple ILC, Dommisch H, Glogauer M, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium : Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(December 2017):74-84. doi:10.1002/JPER.17-0719
179. Tonetti MS, Chapple ILC, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol*. 2015;42(S16):S1-S4. doi:10.1111/jcpe.12382
180. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(February 2017):S17-S27. doi:10.1111/jcpe.12937
181. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(December 2017):S162-S170. doi:10.1111/jcpe.12946
182. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89(January):S159-S172. doi:10.1002/JPER.18-0006
183. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(December 2017):S237-S248. doi:10.1002/JPER.17-0733
184. Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005;49(3 SPEC. ISS.):517-532. doi:10.1016/j.cden.2005.03.003
185. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9-11. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x

186. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: Diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):727-752. doi:10.1128/CMR.14.4.727-752.2001
187. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019;11(3). doi:10.1038/s41368-019-0064-z
188. Green MJ, Peterson SK, Baker MW, et al. *P. gingivalis* promotes Th17 inducing pathways in chronic periodontitis. *J Autoimmun.* 2005;7(4):221-229. doi:10.1016/j.jaut.2012.03.003.P.
189. Zhu L, Wu Y, Wei H, et al. Up-regulation of IL-23 p19 expression in human periodontal ligament fibroblasts by IL-1 β via concurrent activation of the NF- κ B and MAPKs/AP-1 pathways. *Cytokine.* 2012;60(1):171-178. doi:10.1016/j.cyto.2012.05.016
190. Himani GS, Prabhuji MLV, Karthikeyan B V. Gingival crevicular fluid and interleukin-23 concentration in systemically healthy subjects: Their relationship in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2014;49(2):237-245. doi:10.1111/jre.12100
191. Okui T, Aoki Y, Ito H, Honda T, Yamazaki K. The presence of IL-17+/FOXP3+ double-positive cells in periodontitis. *J Dent Res.* 2012;91(6):574-579. doi:10.1177/0022034512446341
192. Dutzan N, Kajikawa T, Abusleme L, et al. Dysbiotic microbiome triggers Th17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2019;10(463). doi:10.1126/scitranslmed.aat0797.Dysbiotic
193. Falcao A, Bullón P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontol 2000.* 2019;79(1):117-128. doi:10.1111/prd.12249
194. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(7):426-440. doi:10.1038/s41577-020-00488-6
195. Zhang X, Gu H, Xie S, Su Y. Periodontitis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022;28(1):33-43. doi:10.1111/odi.13617
196. Lazaridou E, Tsirikoni A, Fotiadou C, et al. Association of chronic plaque psoriasis and severe periodontitis: a hospital based case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(8):967-972. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04615.x
197. Skudutyte-Rysstad R, Slevolden EM, Hansen BF, Sandvik L, Preus HR. Association between moderate to severe psoriasis and periodontitis in a Scandinavian population. *BMC Oral Health.* 2014;14:139. doi:10.1186/1472-6831-14-139
198. Su N-Y, Huang J-Y, Hu C-J, Yu H-C, Chang Y-C. Increased risk of periodontitis in patients with psoriatic disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *PeerJ.* 2017;5:e4064. doi:10.7717/peerj.4064
199. Sharma A, Raman A, Pradeep AR. Association of chronic periodontitis and psoriasis: periodontal status with severity of psoriasis. *Oral Dis.* 2015;21(3):314-319. doi:10.1111/odi.12271
200. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Wetter DA. Periodontitis and risk of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol*

- Venereol.* 2017;31(5):857-862. doi:10.1111/jdv.14051
201. Qiao P, Shi Q, Zhang R, et al. Psoriasis Patients Suffer From Worse Periodontal Status-A Meta-Analysis. *Front Med.* 2019;6:212. doi:10.3389/fmed.2019.00212
 202. Sarac G, Kapicioglu Y, Cayli S, Altas A, Yologlu S. Is the periodontal status a risk factor for the development of psoriasis? *Niger J Clin Pract.* 2017;20(4):474-478. doi:10.4103/1119-3077.204371
 203. Woeste S, Graetz C, Gerdes S, Mrowietz U. Oral Health in Patients with Psoriasis—A Prospective Study. *J Invest Dermatol.* 2019;139(6):1237-1244. doi:10.1016/j.jid.2018.12.014
 204. Rademaker M, Agnew K, Anagnostou N, et al. Psoriasis and infection. A clinical practice narrative. *Australas J Dermatol.* 2019;60(2):91-98. doi:10.1111/ajd.12895
 205. Moen K, Brun JG, Valen M, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(6):656-663.
 206. Brooks JK. Psoriasis: A review of systemic comorbidities and dental management considerations. *Quintessence Int.* 2018;49(3):209-217. doi:10.3290/j.qi.a39692
 207. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol 2000.* 2015;69(1):142-159. doi:10.1111/prd.12083
 208. de Oliveira PSS, Pereira MC, Silva de Paula SK, et al. Increased IL17A, IFNG, and FOXP3 Transcripts in Moderate-Severe Psoriasis: A Major Influence Exerted by IL17A in Disease Severity. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:4395276. doi:10.1155/2016/4395276
 209. Nakib S, Han J, Li T, Joshipura K, Qureshi AA. Periodontal disease and risk of psoriasis among nurses in the United States. *Acta Odontol Scand.* 2013;71(6):1423-1429. doi:10.3109/00016357.2013.766360
 210. Behfarnia P, Birang R, Pishva SS, Hakemi MG, Khorasani MM. Expression levels of th-2 and th-17 characteristic genes in healthy tissue versus periodontitis. *J Dent (Tehran).* 2013;10(1):23-31.
 211. Díaz-Zúñiga J, Melgar-Rodríguez S, Rojas L, et al. Increased levels of the T-helper 22-associated cytokine (interleukin-22) and transcription factor (aryl hydrocarbon receptor) in patients with periodontitis are associated with osteoclast resorptive activity and severity of the disease. *J Periodontal Res.* 2017;52(5):893-902. doi:10.1111/jre.12461
 212. Gheorghita D, Antal MA, Nagy K, Kertesz A, Braunitzer G. Smoking and Psoriasis as Synergistic Risk Factors in Periodontal disease. *Fogorv Sz.* 2016;109(4):119-124.
 213. Antal M, Braunitzer G, Mattheos N, Gyulai R, Nagy K. Smoking as a permissive factor of periodontal disease in psoriasis. *PLoS One.* 2014;9(3):e92333. doi:10.1371/journal.pone.0092333
 214. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2010;23(2):114-118. doi:10.1111/j.1529-8019.2010.01304.x
 215. Keller JJ, Lin H. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. *Br J Dermatol.* Published online 2012:1-7. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11126.x

216. Szepletowski JC, Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses*. 2007;50(6):437-442. doi:10.1111/j.1439-0507.2007.01405.x
217. Buslau M, Menzel I, Holzmann H. Fungal flora of human faeces in psoriasis and atopic dermatitis. *Mycoses*. 1990;33(2):90-94. doi:10.1111/myc.1990.33.2.90
218. Henseler T. [Mucocutaneous candidiasis in patients with skin diseases]. *Mycoses*. 1995;38 Suppl 1:7-13. doi:10.1111/j.1439-0507.1995.tb00478.x
219. Waldman A, Gilhar A, Duek L, Berdicevsky I. Incidence of Candida in psoriasis - A study on the fungal flora of psoriatic patients. *Mycoses*. 2001;44(3-4):77-81. doi:10.1046/j.1439-0507.2001.00608.x
220. Bedair AA, Darwazeh AMG, Al-Aboosi MM. Oral Candida colonization and candidiasis in patients with psoriasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(5):610-615. doi:10.1016/j.oooo.2012.05.011
221. Picciani BLS, Michalski-Santos B, Carneiro S, et al. Oral candidiasis in patients with psoriasis: Correlation of oral examination and cytopathological evaluation with psoriasis disease severity and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):986-991. doi:10.1016/j.jaad.2012.11.033
222. Pezeshkpoor F, Yazdanpanah MJ, Family SZ, Sepahi S. Prevalence of Candida in saliva and skin lesions of psoriasis vulgaris patients. *J Mycol Res*. 2015;2(1):9-14.
223. Lesan S, Toosi R, Aliakbarzadeh R, et al. Oral Candida colonization and plaque type psoriasis: Is there any relationship? *J Investig Clin Dent*. 2018;9(3):e12335. doi:10.1111/jicd.12335
224. Koreck A, Surányi A, Szöny BJ, et al. CD3+CD56+ NK T cells are significantly decreased in the peripheral blood of patients with psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2002;127(1):176-182. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01721.x
225. Darwazeh AM, MacFarlane TW, Lamey PJ. The in vitro adhesion of Candida albicans to buccal epithelial cells (BEC) from diabetic and non-diabetic individuals after in vivo and in vitro application of nystatin. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 1997;26(5):233-236. doi:10.1111/j.1600-0714.1997.tb01229.x
226. Kagami S, Rizzo HL, Kurtz SE, Miller LS, Blauvelt A. IL-23 and IL-17A, but Not IL-12 and IL-22, Are Required for Optimal Skin Host Defense against Candida albicans. *J Immunol*. 2010;185(9):5453-5462. doi:10.4049/jimmunol.1001153
227. Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, et al. Human Anti-fungal Th17 Immunity and Pathology Rely on Cross-Reactivity against Candida albicans. *Cell*. 2019;176(6):1340-1355.e15. doi:10.1016/j.cell.2019.01.041
228. Li J, Casanova JL, Puel A. Mucocutaneous IL-17 immunity in mice and humans: Host defense vs. excessive inflammation. *Mucosal Immunol*. 2018;11(3):581-589. doi:10.1038/mi.2017.97
229. Conti HR, Gaffen SL. Host responses to Candida albicans: Th17 cells and mucosal candidiasis. *Microbes Infect*. 2010;12(7):518-527. doi:10.1016/j.micinf.2010.03.013
230. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol*. 1967;38(6):Suppl:610-6. doi:10.1902/jop.1967.38.6.610
231. SILNESS J, LOE H. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II.

- CORRELATION BETWEEN ORAL HYGIENE AND PERIODONTAL CONDITION. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-135.
doi:10.3109/00016356408993968
232. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-235.
 233. Dalmády S, Kemény L, Antal M, Gyulai R. Periodontitis: a newly identified comorbidity in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(1):101-108. doi:10.1080/1744666X.2019.1700113
 234. Kamiya K, Oiso N, Kawada A, Ohtsuki M. Epidemiological survey of the psoriasis patients in the Japanese Society for Psoriasis Research from 2013 to 2018. *J Dermatol.* 2021;48(6):864-875. doi:10.1111/1346-8138.15803
 235. Chen K, Wang G, Jin H, et al. Clinic characteristics of psoriasis in China: a nationwide survey in over 12000 patients. *Oncotarget.* 2017;8(28):46381-46389. doi:10.18632/oncotarget.18453
 236. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica.* 1974;148(1):1-18. doi:10.1159/000251595
 237. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):512-516. doi:10.1016/j.jaad.2013.11.013
 238. Dai Y-X, Wang S-C, Chou Y-J, et al. Smoking, but not alcohol, is associated with risk of psoriasis in a Taiwanese population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(3):727-734. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.015
 239. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27 Suppl 3:30-35. doi:10.1111/jdv.12164
 240. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(2):107-110. doi:10.1046/j.1365-2230.2000.00588.x
 241. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Gürer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2018;93(2):205-211. doi:10.1590/abd1806-4841.20186168
 242. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175(5):402-413. doi:10.1093/aje/kwr325
 243. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(5-6):319-323. doi:10.1080/09546630500335977
 244. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321-328. doi:10.1007/s00403-006-0703-z
 245. Naldi L. Cigarette smoking and psoriasis. *Clin Dermatol.* 1998;16(5):571-574. doi:10.1016/s0738-081x(98)00040-6
 246. Zheng G-Y, Wei S-C, Shi T-L, Li Y-X. Association between alcohol, smoking and HLA-DQA1*0201 genotype in psoriasis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2004;36(9):597-602. doi:10.1093/abbs/36.9.597
 247. Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: The first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatology*

- Venereol.* 2016;30:25-32. doi:10.1111/jdv.13697
248. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1527-1534. doi:10.1001/archderm.141.12.1527
 249. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):61-67. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23681.x
 250. Zhou H, Wu R, Kong Y, Zhao M, Su Y. Impact of smoking on psoriasis risk and treatment efficacy: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2020;48(10):300060520964024. doi:10.1177/0300060520964024
 251. Mohamed S, Janakiram C. Periodontal status among tobacco users in Karnataka, India. *Indian J Public Health.* 2013;57(2):105-108. doi:10.4103/0019-557X.115006
 252. Luzzi LIT, Greggi SLA, Passanezi E, Sant'ana ACP, Lauris JRP, Cestari TM. Evaluation of clinical periodontal conditions in smokers and non-smokers. *J Appl Oral Sci.* 2007;15(6):512-517. doi:10.1590/s1678-77572007000600011
 253. Vouros ID, Kalpidis CDR, Chadjipantelis T, Konstantinidis AB. Cigarette smoking associated with advanced periodontal destruction in a Greek sample population of patients with periodontal disease. *J Int Acad Periodontol.* 2009;11(4):250-257.
 254. Morozumi T, Kubota T, Sato T, Okuda K, Yoshie H. Smoking cessation increases gingival blood flow and gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol.* 2004;31(4):267-272. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00476.x
 255. Mokeem SA, Vellappally S, Preethanath RS, Hashem MI, Al-Kheraif AA, Anil S. Influence of smoking on clinical parameters and gingival crevicular fluid volume in patients with chronic periodontitis. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(2):469-473.
 256. Gomes SC, Piccinin FB, Oppermann R V, Susin C, Marcantonio RAC. The effect of smoking on gingival crevicular fluid volume during the treatment of gingivitis. *Acta Odontol Latinoam.* 2009;22(3):201-206.
 257. Luthra K, Grover HS, Aggarwal N, Luthra S. Smoking swings of gingival crevicular fluid secretion. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16(1):101-103. doi:10.4103/0972-124X.94614
 258. McLaughlin WS, Lovat FM, Macgregor ID, Kelly PJ. The immediate effects of smoking on gingival fluid flow. *J Clin Periodontol.* 1993;20(6):448-451. doi:10.1111/j.1600-051x.1993.tb00387.x
 259. Mavropoulos A, Aars H, Brodin P. Hyperaemic response to cigarette smoking in healthy gingiva. *J Clin Periodontol.* 2003;30(3):214-221. doi:10.1034/j.1600-051x.2003.10284.x
 260. Ustün K, Alptekin NO. The effect of tobacco smoking on gingival crevicular fluid volume. *Eur J Dent.* 2007;1(4):236-239.
 261. BinShabaib M, ALHarthi SS, Akram Z, et al. Clinical periodontal status and gingival crevicular fluid cytokine profile among cigarette-smokers, electronic-cigarette users and never-smokers. *Arch Oral Biol.* 2019;102:212-217. doi:10.1016/j.archoralbio.2019.05.001
 262. He C-Y, Gao X-Q, Jiang L-P. The impact of smoking on levels of chronic periodontitis-associated biomarkers. *Exp Mol Pathol.* 2016;101(1):110-115.

- doi:10.1016/j.yexmp.2016.07.004
263. Al-Ghurabi BH. Impact of Smoking on the IL-1B, IL-8, IL-10, IL-17 and TNF- α Production in Chronic Periodontitis Patients. *J Asian Sci Res.* 2013;3(5 SE-Articles):462-470.
<https://archive.aessweb.com/index.php/5003/article/view/3504>
264. Lütüoğlu M, Sakallıoğlu U, Sakallıoğlu EE, Özden FO, Ürkmez SS, Bilgici B. Effects of smoking on the gingival crevicular fluid levels of interleukin-17A, interleukin-17E, and oxidative stress following periodontal treatment process. *J Periodontal Res.* 2021;56(2):388-396. doi:10.1111/jre.12831
265. Buduneli N, Buduneli E, Kütükçüler N. Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *J Periodontol.* 2009;80(8):1274-1280.
 doi:10.1902/jop.2009.090106
266. Darwazeh AM, Al-Aboosi MM, Bedair AA. Prevalence of oral mucosal lesions in psoriatic patients: A controlled study. *J Clin Exp Dent.* 2012;4(5):e286-91. doi:10.4317/jced.50905
267. Monshi B, Grabovac S, Gulz L, et al. Psoriasis is associated with fissured tongue but not geographic tongue: a prospective, cross-sectional, case-control study. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft = J Ger Soc Dermatology JDDG.* 2021;19(8):1170-1176. doi:10.1111/ddg.14451
268. Picciani BLS, Teixeira-Souza T, Pessôa TM, et al. Fissured tongue in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):413-414.
 doi:10.1016/j.jaad.2017.08.020
269. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, et al. Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1995;133(5):768-773. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb02753.x
270. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S, Chen S. The genetic epidemiology of psoriasis vulgaris in Chinese Han. *Int J Dermatol.* 2002;41(10):663-669.
 doi:10.1046/j.1365-4362.2002.01596.x
271. Képíró L, Széll M, Kovács L, Keszthelyi P, Kemény L, Gyulai R. The association of HLA-C and ERAP1 polymorphisms in early and late onset psoriasis and psoriatic arthritis patients of Hungary. *Postep dermatologii i Alergol.* 2021;38(2):43-51. doi:10.5114/ada.2021.104277
272. Kaur I, Handa S, Kumar B. Natural history of psoriasis: a study from the Indian subcontinent. *J Dermatol.* 1997;24(4):230-234. doi:10.1111/j.1346-8138.1997.tb02779.x
273. Altobelli E, Marziliano C, Fagnoli MC, et al. Current psoriasis treatments in an Italian population and their association with socio-demographical and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):976-982.
 doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04196.x
274. Kolli SS, Amin SD, Pona A, Cline A, Feldman SR. Psychosocial impact of psoriasis: a review for dermatology residents. *Cutis.* 2018;102(5S):21-25.
275. van de Kerkhof PC, Steegers-Theunissen RP, Kuipers M V. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis. *Dermatology.* 1998;197(1):31-36.
 doi:10.1159/000017972
276. Frez MLF, Asawanonda P, Gunasekara C, et al. Recommendations for a patient-centered approach to the assessment and treatment of scalp psoriasis:

- a consensus statement from the Asia Scalp Psoriasis Study Group. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(1):38-45. doi:10.3109/09546634.2012.742176
277. Meeuwis KAP, Potts Bleakman A, van de Kerkhof PCM, et al. Prevalence of genital psoriasis in patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(8):754-760. doi:10.1080/09546634.2018.1453125
278. Reich K, Pinter A, Lacour JP, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):1014-1023. doi:10.1111/bjd.15666
279. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia.* 2018;56(6):392-398. doi:10.5114/reum.2018.80718
280. Timotijević ZS, Trajković G, Jankovic J, et al. How frequently does palmoplantar psoriasis affect the palms and/or soles? A systematic review and meta-analysis. *Postep dermatologii i Alergol.* 2019;36(5):595-603. doi:10.5114/ada.2019.89508
281. Merola JF, Li T, Li W-Q, Cho E, Qureshi AA. Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):486-489. doi:10.1111/ced.12805
282. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Palmoplantar lesions in psoriasis: a study of 3065 patients. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(3):192-195. doi:10.1080/00015550260132488
283. Article F. Manifestations and Management of Difficult-to-Treat Psoriasis. Published online 2016. doi:10.1097/JDN.0000000000000418
284. Klaassen KMG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):314-319. doi:10.1111/bjd.12354
285. Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, et al. [Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(5):365-372. doi:10.1016/j.ad.2011.02.007
286. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-994. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7
287. Mendes VS, Cota LOM, Costa AA, Oliveira AMSD, Costa FO. Periodontitis as another comorbidity associated with psoriasis: A case-control study. *J Periodontol.* 2019;90(4):358-366. doi:10.1002/JPER.18-0394
288. Ucan Yarkac F, Ogrum A, Gokturk O. Effects of non-surgical periodontal therapy on inflammatory markers of psoriasis: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2020;47(2):193-201. doi:10.1111/jcpe.13205
289. Jiménez C, Carvajal D, Hernández M, Valenzuela F, Astorga J, Fernández A. Levels of the interleukins 17A, 22, and 23 and the S100 protein family in the gingival crevicular fluid of psoriatic patients with or without periodontitis. *An Bras Dermatol.* 2021;96(2):163-170. doi:10.1016/j.abd.2020.08.008
290. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377-390. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.064
291. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol.* 2010;37(2):146-155. doi:10.1111/j.1346-8138.2009.00777.x

292. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):758-764. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.020
293. Feldman SR, Hur P, Zhao Y, et al. Incidence rates of comorbidities among patients with psoriasis in the United States. *Dermatol Online J*. 2018;24(10).
294. Su N, Huang J, Hu C, Yu H. Increased risk of periodontitis in patients with psoriatic disease : a nationwide population-based retrospective cohort study. Published online 2017:1-13. doi:10.7717/peerj.4064
295. Üstün K, Sezer U, Kısacık B, et al. Periodontal disease in patients with psoriatic arthritis. *Inflammation*. 2013;36(3):665-669. doi:10.1007/s10753-012-9590-y
296. Pietrzak A, Grywalska E, Socha M, et al. Prevalence and Possible Role of Candida Species in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:9602362. doi:10.1155/2018/9602362
297. De-La-Torre J, Quindós G, Marcos-Arias C, et al. Oral Candida colonization in patients with chronic periodontitis. Is there any relationship? *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(3):134-139. doi:10.1016/j.riam.2018.03.005
298. Suresh Unniachan A, Krishnavilasom Jayakumari N, Sethuraman S. Association between Candida species and periodontal disease: A systematic review. *Curr Med Mycol*. 2020;6(2):63-68. doi:10.18502/CMM.6.2.3420
299. Jabri B, Iken M, Achmit M, Rida S, Ennibi OK. Occurrence of Candida albicans in Periodontitis. *Int J Dent*. 2021;2021:5589664. doi:10.1155/2021/5589664
300. Preus HR, Khanifam P, Kolltveit K, Mørk C, Gjermo P. Periodontitis in psoriasis patients: a blinded, case-controlled study. *Acta Odontol Scand*. 2010;68(3):165-170. doi:10.3109/00016350903583678
301. Ganzetti G, Campanati A, Santarelli A, et al. Periodontal disease: an oral manifestation of psoriasis or an occasional finding? *Drug Dev Res*. 2014;75 Suppl 1:S46-9. doi:10.1002/ddr.21194
302. Valenzuela F, Fernández J, Jiménez C, et al. Identification of IL-18 and Soluble Cell Adhesion Molecules in the Gingival Crevicular Fluid as Novel Biomarkers of Psoriasis. *Life (Basel, Switzerland)*. 2021;11(10). doi:10.3390/life11101000
303. Barros FC de, Sampaio JN, Figueredo CM da S, Carneiro S, Fischer RG. Higher Prevalence of Periodontitis and Decayed, Missing and Filled Teeth in Patients with Psoriasis. *Eur J Dent*. 2020;14(3):366-370. doi:10.1055/s-0040-1713465
304. Fadel HT, Flytström I, Calander A-M, Bergbrant I-M, Heijl L, Birkhed D. Profiles of dental caries and periodontal disease in individuals with or without psoriasis. *J Periodontol*. 2013;84(4):477-485. doi:10.1902/jop.2012.120119
305. Gupta S, Dogra S, Chahal GS, Prashar S, Singh AP, Gupta M. Psoriasis and Periodontitis: Exploring an association or lack thereof. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(2):281-284. doi:10.4103/idoj.IDOJ_445_20
306. Mitskevich N, Tsertsvadze T, Maisuradze N, et al. CORRELATION OF CD4+T LYMPHOCYTES ACTIVATION WITH INTERLEUKIN IL-9, IL-17, IL- 22 PROFILES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH PLAQUE PSORIASIS. *Georgian Med News*. 2021;(312):75-78.

307. Romano F, Bongiovanni L, Bianco L, et al. Biomarker levels in gingival crevicular fluid of generalized aggressive periodontitis patients after non-surgical periodontal treatment. *Clin Oral Investig*. 2018;22(2):1083-1092. doi:10.1007/s00784-017-2192-1
308. de Queiroz AC, Taba MJ, O'Connell PA, et al. Inflammation markers in healthy and periodontitis patients: a preliminary data screening. *Braz Dent J*. 2008;19(1):3-8. doi:10.1590/s0103-64402008000100001
309. Verghese B, Bhatnagar S, Tanwar R, Bhattacharjee J. Serum cytokine profile in psoriasis-a case-control study in a tertiary care hospital from northern India. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(4):373-377. doi:10.1007/s12291-011-0156-9
310. Jacob SE, Nassiri M, Kerdel FA, Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2003;12(5):309-313. doi:10.1080/09629350310001619753
311. Borska L, Andrys C, Krejsek J, et al. Serum levels of the pro-inflammatory cytokine interleukin-12 and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with psoriasis treated by the Goeckerman regimen. *Int J Dermatol*. 2008;47(8):800-805. doi:10.1111/j.1365-4632.2008.03677.x
312. Roussaki-Schulze A V, Kouskoukis C, Petinaki E, et al. Evaluation of cytokine serum levels in patients with plaque-type psoriasis. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2005;25(4):169-173.
313. Deeva I, Mariani S, De Luca C, et al. Wide-spectrum profile of inflammatory mediators in the plasma and scales of patients with psoriatic disease. *Cytokine*. 2010;49(2):163-170. doi:10.1016/j.cyto.2009.09.014
314. Owczarczyk-Saczonek A, Czerwińska J, Orylska M, Placek W. Evaluation of selected mechanisms of immune tolerance in psoriasis. *Postep dermatologii i Alergol*. 2019;36(3):319-328. doi:10.5114/ada.2019.85641
315. Kocatürk E, Weller K, Martus P, et al. Turkish version of the Chronic urticaria quality of life questionnaire: Cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(4):419-425. doi:10.2340/00015555-1199
316. Bai F, Zheng W, Dong Y, et al. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(1):1266-1278. doi:10.18632/oncotarget.22260
317. Eldzharov A, Kabaloeva D, Nemeryuk D, et al. Evaluation of Microcirculation, Cytokine Profile, and Local Antioxidant Protection Indices in Periodontal Health, and Stage II, Stage III Periodontitis. *J Clin Med*. 2021;10(6). doi:10.3390/jcm10061262
318. Taiete T, Monteiro MF, Casati MZ, et al. Local IL-10 level as a predictive factor in generalized aggressive periodontitis treatment response. *Scand J Immunol*. 2019;90(6):e12816. doi:10.1111/sji.12816
319. Cheng W-C, Saleh F, Abuaisha Karim B, Hughes FJ, Taams LS. Comparative analysis of immune cell subsets in peripheral blood from patients with periodontal disease and healthy controls. *Clin Exp Immunol*. 2018;194(3):380-390. doi:10.1111/cei.13205
320. Teles RP, Gursky LC, Faveri M, et al. Relationships between subgingival microbiota and GCF biomarkers in generalized aggressive periodontitis. *J*

- Clin Periodontol.* 2010;37(4):313-323. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01534.x
321. Passoja A, Puijola I, Knuutila M, et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37(10):881-887. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01602.x
 322. Hetta HF, Mwafey IM, Batiha GE-S, et al. CD19(+) CD24(hi) CD38(hi) Regulatory B Cells and Memory B Cells in Periodontitis: Association with Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines. *Vaccines.* 2020;8(2). doi:10.3390/vaccines8020340
 323. Escalona LA, Mastromatteo-Alberga P, Correnti M. Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis. *Invest Clin.* 2016;57(2):131-142.
 324. Caldeira FID, Hidalgo MAR, De Carli Dias ML, Scarel-Caminaga RM, Pigossi SC. Systematic review of ratios between disease /health periodontitis modulators and meta-analysis of their levels in gingival tissue and biological fluids. *Arch Oral Biol.* 2021;127:105147. doi:10.1016/j.archoralbio.2021.105147
 325. Sun L, Girnary M, Wang L, et al. IL-10 Dampens an IL-17-Mediated Periodontitis-Associated Inflammatory Network. *J Immunol.* 2020;204(8):2177-2191. doi:10.4049/jimmunol.1900532
 326. Oliveira PSS De, Cardoso PRG, Lima EVDA, et al. IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 serum levels in plaque-type psoriasis in Brazilian patients. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-5. doi:10.1155/2015/819149
 327. Hayran Y, Allı N, Akpınar Ü, et al. Serum galectin-3 levels in patients with psoriasis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14545. doi:10.1111/ijcp.14545
 328. Zhang L, Yang X-Q, Cheng J, Hui R-S, Gao T-W. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3(+) Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clin Immunol.* 2010;135(1):108-117. doi:10.1016/j.clim.2009.11.008
 329. Xu L, Pan Y, Tang S, et al. Evaluation of Serum Proinflammatory Cytokine IL-17A and Tight Junction Protein Claudin-1 in Psoriasis. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022;2022:6092808. doi:10.1155/2022/6092808
 330. Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-214. doi:10.1007/s10875-008-9233-0
 331. Dong Y, Hu H, Fu D, et al. Serum Expression of IL-33 and ST2 in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Arch Iran Med.* 2021;24(9):689-695. doi:10.34172/aim.2021.99
 332. Wang X-Y, Chen X-Y, Li J, Zhang H-Y, Liu J, Sun L-D. MiR-200a expression in CD4⁺ T cells correlates with the expression of Th17/Treg cells and relevant cytokines in psoriasis vulgaris: A case control study. *Biomed Pharmacother.* 2017;93:1158-1164. doi:10.1016/j.biopha.2017.06.055
 333. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(6):465-469. doi:10.1007/s00403-012-1229-1
 334. Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, Juszkiewicz-Borowiec M, Gerkowicz A, Chodorowska G. Serum levels of selected Th17 and Th22

- cytokines in psoriatic patients. *Dis Markers*. 2013;35(6):625-631. doi:10.1155/2013/856056
335. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(5):273-279. doi:10.1155/MI.2005.273
 336. Chhabra S, Narang T, Joshi N, et al. Circulating T-helper 17 cells and associated cytokines in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(7):806-810. doi:10.1111/ced.12845
 337. Kyriakou A, Patsatsi A, Vyzantiadis T-A, Sotiriadis D. Serum levels of TNF- α , IL-12/23p40, and IL-17 in plaque psoriasis and their correlation with disease severity. *J Immunol Res*. 2014;2014:467541. doi:10.1155/2014/467541
 338. Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Morishige R, Sano S. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(6):451-455. doi:10.1007/s00403-011-1159-3
 339. Elghandour TM, Youssef SES, Aly DG, Abd Elhameed MS, Abdel Moneim MM. Effect of Narrow Band Ultraviolet B Therapy versus Methotrexate on Serum Levels of Interleukin-17 and Interleukin-23 in Egyptian Patients with Severe Psoriasis. *Dermatol Res Pract*. 2013;2013:618269. doi:10.1155/2013/618269
 340. Khashaba SA, Attwa E, Said N, Ahmed S, Khattab F. Serum YKL-40 and IL 17 in Psoriasis: Reliability as prognostic markers for disease severity and responsiveness to treatment. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14606. doi:10.1111/dth.14606
 341. Liu Y, Qin G, Meng Z, et al. IL-1 β , IL-17A and combined phototherapy predicts higher while previous systemic biologic treatment predicts lower treatment response to etanercept in psoriasis patients. *Inflammopharmacology*. 2019;27(1):57-66. doi:10.1007/s10787-018-0530-9
 342. Medara N, Lenzo JC, Walsh KA, Reynolds EC, Darby IB, O'Brien-Simpson NM. A review of T helper 17 cell-related cytokines in serum and saliva in periodontitis. *Cytokine*. 2021;138:155340. doi:10.1016/j.cyto.2020.155340
 343. Schenkein HA, Koertge TE, Brooks CN, Sabatini R, Purkall DE, Tew JG. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *J Dent Res*. 2010;89(9):943-947. doi:10.1177/0022034510369297
 344. Cifcibasi E, Koyuncuoglu C, Ciblak M, et al. Evaluation of Local and Systemic Levels of Interleukin-17, Interleukin-23, and Myeloperoxidase in Response to Periodontal Therapy in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis. *Inflammation*. 2015;38(5):1959-1968. doi:10.1007/s10753-015-0176-3
 345. Chen X-T, Tan J-Y, Lei L-H, Chen L-L. Cytokine levels in plasma and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis. *Am J Dent*. 2015;28(1):9-12.
 346. Awang RA, Lappin DF, MacPherson A, et al. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc . [et al]*. 2014;63(12):1001-1012. doi:10.1007/s00011-014-0776-7
 347. Ozçaka O, Nalbantsoy A, Buduneli N. Interleukin-17 and interleukin-18 levels

- in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res*. 2011;46(5):592-598. doi:10.1111/j.1600-0765.2011.01377.x
348. Sadeghi R, Sattari M, Dehghan F, Akbari S. Interleukin-17 and interleukin-23 levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic and aggressive periodontitis. *Cent J Immunol*. 2018;43(1):76-80. doi:10.5114/ceji.2018.74876
349. Ho JY, Yeo BS, Yang XL, et al. Local and Systemic Expression Profile of IL-10, IL-17, IL-27, IL-35, and IL-37 in Periodontal Diseases: A Cross-sectional Study. *J Contemp Dent Pract*. 2021;22(1):73-79.
350. Mitani A, Niedbala W, Fujimura T, et al. Increased expression of interleukin (IL)-35 and IL-17, but not IL-27, in gingival tissues with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2015;86(2):301-309. doi:10.1902/jop.2014.140293
351. Yetkin Ay Z, Sütçü R, Uskun E, Bozkurt FY, Berker E. The impact of the IL-11:IL-17 ratio on the chronic periodontitis pathogenesis: a preliminary report. *Oral Dis*. 2009;15(1):93-99. doi:10.1111/j.1601-0825.2008.01497.x
352. Shaker OG, Ghallab NA. IL-17 and IL-11 GCF levels in aggressive and chronic periodontitis patients: relation to PCR bacterial detection. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:174764. doi:10.1155/2012/174764
353. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Antonieta Valenzuela M, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32(4):383-389. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00684.x
354. Ay ZY, Yılmaz G, Ozdem M, et al. The gingival crevicular fluid levels of interleukin-11 and interleukin-17 in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2012;83(11):1425-1431. doi:10.1902/jop.2012.110585
355. Niu J, Song Z, Yang X, Zhai Z, Zhong H, Hao F. Increased circulating follicular helper T cells and activated B cells correlate with disease severity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1791-1796. doi:10.1111/jdv.13027
356. Shin D, Kim DS, Kim SH, et al. Decreased PD-1 positive blood follicular helper T cells in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(8):593-599. doi:10.1007/s00403-016-1679-y
357. de Oliveira PSS, Cardoso PRG, Lima EV de A, et al. IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 Serum Levels in Plaque-Type Psoriasis in Brazilian Patients. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:819149. doi:10.1155/2015/819149
358. Mootha A, Malaiappan S, Milstein DMJ, Karthikeyan G, Varghese SS, Jayakumar ND. Comparison of interleukin-21 levels and its correlation with clinical parameters among healthy individuals, chronic periodontitis, and aggressive periodontitis patients. *J Clin Transl Res*. 2021;7(1):84-92.
359. Lokhande RV, Ambekar JG, Bhat KG, Dongre NN. Interleukin-21 and its association with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(1):21-24. doi:10.4103/jisp.jisp_410_18
360. Dutzan N, Rivas C, García-Sesnich J, et al. Levels of interleukin-21 in patients with untreated chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2011;82(10):1483-1489. doi:10.1902/jop.2011.100449
361. Zhao L, Zhou Y, Xu Y, Sun Y, Li L, Chen W. Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their

- transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2011;38(6):509-516. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01712.x
362. Isaza-Guzmán DM, Cardona-Vélez N, Gaviria-Correa DE, Martínez-Pabón MC, Castaño-Granada MC, Tobón-Arroyave SI. Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2015;60(1):91-99. doi:10.1016/j.archoralbio.2014.09.002
363. Mootha A, Malaiappan S, Jayakumar ND, Varghese SS, Toby Thomas J. The Effect of Periodontitis on Expression of Interleukin-21: A Systematic Review. *Int J Inflam*. 2016;2016:3507503. doi:10.1155/2016/3507503
364. Wawrzycki B, Pietrzak A, Grywalska E, Krasowska D, Chodorowska G, Roliński J. Interleukin-22 and Its Correlation with Disease Activity in Plaque Psoriasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67(2):103-108. doi:10.1007/s00005-018-0527-5
365. Lo Y-H, Torii K, Saito C, Furuhashi T, Maeda A, Morita A. Serum IL-22 correlates with psoriatic severity and serum IL-6 correlates with susceptibility to phototherapy. *J Dermatol Sci*. 2010;58(3):225-227. doi:10.1016/j.jdermsci.2010.03.018
366. Boniface K, Guignouard E, Pedretti N, et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. *Clin Exp Immunol*. 2007;150(3):407-415. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03511.x
367. Shimauchi T, Hirakawa S, Suzuki T, et al. Serum interleukin-22 and vascular endothelial growth factor serve as sensitive biomarkers but not as predictors of therapeutic response to biologics in patients with psoriasis. *J Dermatol*. 2013;40(10):805-812. doi:10.1111/1346-8138.12248
368. Luan L, Han S, Wang H, Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol*. 2015;29(2):278-284. doi:10.1016/j.intimp.2015.11.005
369. Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Sano S. Clear association between serum levels of adipokines and T-helper 17-related cytokines in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(1):66-70. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04465.x
370. Roh NK, Han SH, Youn HJ, et al. Tissue and Serum Inflammatory Cytokine Levels in Korean Psoriasis Patients: A Comparison between Plaque and Guttate Psoriasis. *Ann Dermatol*. 2015;27(6):738-743. doi:10.5021/ad.2015.27.6.738
371. Olejniczak-Staruch I, Narbutt J, Bednarski I, et al. Interleukin 22 and 6 serum concentrations decrease under long-term biologic therapy in psoriasis. *Postep dermatologii i Alergol*. 2020;37(5):705-711. doi:10.5114/ada.2020.100481
372. Sidharthan S, Dharmarajan G, Kulloli A. Gingival crevicular fluid levels of Interleukin-22 (IL-22) and human β Defensin-2 (hBD-2) in periodontal health and disease : A correlative study. *J oral Biol craniofacial Res*. 2020;10(4):498-503. doi:10.1016/j.jobcr.2020.07.021
373. Bilgiç Ö, Bilgiç A, Sivrikaya A, Selvi Y, Ünlü A, Altinyazar HC. Association between endocrinological, immunological and psychosocial variables in psoriasis patients. *G Ital di dermatologia e Venereol organo Uff Soc Ital di dermatologia e Sifilogr*. 2016;151(6):603-609.
374. Alobaidi A, Mothana Z, Najem W, Samarai A. Adiponectin, IL-10, IL-23 and

- trace element serum level in patients with psoriasis. *Am J Dermatology Venereol.* 2012;1:6-23.
375. Yu Q, Tong Y, Cui L, et al. Efficacy and safety of etanercept combined plus methotrexate and comparison of expression of pro-inflammatory factors expression for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2019;73:442-450. doi:10.1016/j.intimp.2019.05.042
 376. Filiz B, Yıldırım M, Hekimler Öztürk K, et al. Evaluation of interleukin-23 receptor (IL-23R) gene polymorphisms and serum IL-23 levels in patients with psoriasis. *Turkish J Med Sci.* 2019;49(5):1386-1394. doi:10.3906/sag-1904-48
 377. Solberg SM, Sandvik LF, Eidsheim M, Jonsson R, Bryceson YT, Appel S. Serum cytokine measurements and biological therapy of psoriasis - Prospects for personalized treatment? *Scand J Immunol.* 2018;88(6):e12725. doi:10.1111/sji.12725
 378. Miranda TS, Figueiredo N de F, Figueiredo LC, Silva HDP da, Rocha FRG, Duarte PM. Cytokine profiles of healthy and diseased sites in individuals with periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2020;120:104957. doi:10.1016/j.archoralbio.2020.104957
 379. Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, et al. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol.* 2010;81(7):1056-1063. doi:10.1902/jop.2010.090732
 380. Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Matsuo T. IL-27 Modulates Chemokine Production in TNF- α -Stimulated Human Oral Epithelial Cells. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2017;43(3):1198-1206. doi:10.1159/000481760
 381. Okada S, Puel A, Casanova J-L, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunol.* 2016;5(12):e114. doi:10.1038/cti.2016.71
 382. Sarkadi AK, Taskó S, Csorba G, Tóth B, Erdős M, Maródi L. Autoantibodies to IL-17A may be correlated with the severity of mucocutaneous candidiasis in APECED patients. *J Clin Immunol.* 2014;34(2):181-193. doi:10.1007/s10875-014-9987-5
 383. Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajsek KT, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med.* 2010;207(2):299-308. doi:10.1084/jem.20091669
 384. Ng W-F, von Delwig A, Carmichael AJ, et al. Impaired T(H)17 responses in patients with chronic mucocutaneous candidiasis with and without autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):1006-1015, 1015.e1-4. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.027
 385. Ayatollahi Mousavi SA, Asadikaram G, Nakhaee N, Izadi A. Plasma Levels of IFN- γ , IL-4, IL-6 and IL-17 in HIV-Positive Patients With Oral Candidiasis. *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9(2):e32021. doi:10.5812/jjm.32021
 386. Chimenz R, Tropeano A, Chirico V, Ceravolo G, Salpietro C, Cuppari C. IL-17 serum level in patients with chronic mucocutaneous candidiasis disease.

- Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33 Suppl 2:77-79. doi:10.1111/pai.13636
387. Noack B, Kipping T, Tervahartiala T, Sorsa T, Hoffmann T, Lorenz K. Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status. *J Periodontol Res.* 2017;52(5):824-831. doi:10.1111/jre.12450
388. Figueredo CM, Brito F, Barros FC, et al. Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2011;46(1):141-146. doi:10.1111/j.1600-0765.2010.01303.x
389. Zheng P, Chen H, Shi S, Jepsen S, Eberhard J. Periodontal parameters and platelet-activating factor levels in serum and gingival crevicular fluid in a Chinese population. *J Clin Periodontol.* 2006;33(11):797-802. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00987.x
390. Fell RA, Zee K-Y, Arora M. The correlation of serum and gingival crevicular fluid cytokines in obese subjects. *J Int Acad Periodontol.* 2013;15(1):20-28.
391. Fiorini T, Vianna P, Weidlich P, et al. Relationship between cytokine levels in serum and gingival crevicular fluid (GCF) in pregnant women. *Cytokine.* 2012;58(1):34-39. doi:10.1016/j.cyto.2011.12.015
392. Wytrykowska A, Prosba-Mackiewicz M, Nyka WM. IL-1 β , TNF- α , and IL-6 levels in gingival fluid and serum of patients with ischemic stroke. *J Oral Sci.* 2016;58(4):509-513. doi:10.2334/josnusd.16-0278

EKLER

Ek 1: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Psoriasis Hasta Grubu

(Hekimin Açıklaması)

Psoriasis hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi ‘‘Psoriasis ve Periodontitisli Hastalarda Serum ve Dişeti Oluğu Sıvısında Yardımcı T hücre 9/17/22 Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması’’dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, psoriasis hastalarının periodontal durum açısından sağlıklı populyasyondan farklı olup olmadığını araştırmaktır. Psoriasis hastalığı ve periodontal hastalıklar benzer yolaklar üzerinden oluşan bağışıklık sisteminizin aktivasyonunun gerçekleştiği hastalıklardır. Psoriasis hastalarında periodontal hastalık sıklığı artmış olup, moleküler nedenleri tam olarak gösterilememiştir. Bu çalışmada psoriasis ve periodontal hastalıklarda IL-9, IL-10, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27’nin ortak moleküler yolaklar olup olmadığı araştırılacaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deri ve Zührevi Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/İmmunoloji Anabilim Dalları ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Periodontoloji Anabilim Dalları’nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Öykü Durmuş, Öğr. Üyesi Dr. Duygu Gülseren tarafından ve Öğr. Gör. Dt. Hanife Merva Parlak tarafından deri ve ağız muayeneniz yapılacak ve muayene bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. İzniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5 ml kadar kan ve ağız içinden pamuklu çubuk ile sürüntü almamız gerekmektedir. Ayrıca ağız içi muayeneniz yapılacak ve bulgularınız kaydedilecektir. Çalışmamızda kaydedilecek olan ölçümler, dişetlerinizin rutin değerlendirme işlemlerinde uygulanan yöntemler olup, dişeti sağlığınızın belirlenmesini amaçlamaktadır. Dişetlerinizin etrafına kurutma kâğıdına benzer ince kağıt şeritlerin yerleştirilip, 30 saniye bekletilmesi ile dişeti oluğu sıvısı örnekleriniz toplanarak iltihabi içerikleri incelenecektir. Bu girişimler, kısa süreli ve dişetlerinizi uyulştırmaya gerek duyulmayan işlemlerdir. Bu ölçümler ile dişeti sağlığınızın değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Genel dişeti sağlığınızın değerlendirilmesini içeren bu ölçümlerin tamamlanmasını takiben, mevcut dişeti probleminize yönelik olarak gerektiğinde size diştaşı temizliği uygulanacak ve ağız bakımı uygulamaları konusunda da bilgilendirilmeniz gerçekleştirilecektir. Böylece, mevcut hastalığınıza

bağlı oluşan/şiddeti artan dişeti problemlerinizin tedavisi yapılarak, periodontal (diş çevre dokular) sağlığımızın sürdürülmesi sağlanacaktır.

Alınan kanda ve diş eti oluğu sıvısında IL-9, IL-10, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27 gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca ağız içinizden alınan sürüntü örneğinden bir mantar türü olan candida varlığı değerlendirilecektir.

Klinik ölçümler ve DOS alımı sırasında oluşabilecek riskler: Yapılacak işlemlere bağlı herhangi bir risk beklenmemektedir.

Kan ve sürüntü alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle ağız içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Öğr. Üyesi Dr. Duygu Gülseren Büyükdoğan ve Dr. Öykü Durmuş tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/İmmunoloji Anabilim Dalları ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

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

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Öykü Durmuş'u 0312 305 1704 (iş) veya 05056366125 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Periodontitis Hasta Grubu

(Hekimin Açıklaması)

Psoriasis hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Psoriasis ve Periodontitisli Hastalarda Serum ve Dişeti Oluğu Sıvısında Yardımcı T hücre 9/17/22 Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, psoriasis hastalarının periodontal durum açısından sağlıklı popülasyondan farklı olup olmadığını araştırmaktır. Psoriasis hastalığı ve periodontal hastalıklar benzer yollar üzerinden oluşan bağışıklık sisteminizin aktivasyonunun gerçekleştiği hastalıklardır. Psoriasis hastalarında periodontal hastalık sıklığı artmış olup, moleküler nedenleri tam olarak gösterilememiştir. Bu çalışmada psoriasis ve periodontal hastalıklarda IL-9, IL-10, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27’ün ortak moleküler yollar olup olmadığı araştırılacaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/İmmunoloji Anabilim Dalları ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dallarının ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Öykü Durmuş, Öğr. Üyesi Dr. Duygu Gülseren tarafından ve Öğr. Gör. Dt. Hanife Merva Parlak tarafından deri ve ağız muayeneleri yapılacak ve muayene bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. İzininiz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5 ml kadar kan ve ağız içinden pamuklu çubuk ile sürüntü almamız gerekmektedir. Ayrıca ağız içi muayeneleri yapılacak ve bulgularınız kaydedilecektir. Çalışmamızda kaydedilecek olan ölçümler, dişetlerinizin rutin değerlendirme işlemlerinde uygulanan yöntemler olup, dişeti sağlığımızın belirlenmesini amaçlamaktadır. Dişlerinizin etrafına kurutma kâğıdına benzer ince kağıt şeritlerin yerleştirilip, 30 saniye bekletilmesi ile dişeti oluğu sıvısı örnekleriniz toplanarak iltihabi içerikleri incelenecektir. Bu girişimler, kısa süreli ve dişetlerinizi uyuşturmaya gerek duyulmayan işlemlerdir. Bu ölçümler ile dişeti sağlığımızın değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Genel dişeti sağlığımızın değerlendirilmesini içeren bu ölçümlerin tamamlanmasını takiben, mevcut dişeti probleminize yönelik olarak gerektiğinde size diştaşı temizliği uygulanacak ve ağız bakımı uygulamaları konusunda da bilgilendirilmeniz gerçekleştirilecektir. Böylece, mevcut hastalığınıza bağlı oluşan/şiddeti artan dişeti problemlerinizin tedavisi yapılarak, periodontal (diş çevre dokular) sağlığımızın sürdürülmesi sağlanacaktır.

Alınan kanda ve diş eti oluğu sıvısında IL-9, IL-10, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27 gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca ağız içinizden alınan sürüntü örneğinden bir mantar türü olan candida varlığı değerlendirilecektir.

Klinik ölçümler ve DOS alımı sırasında oluşabilecek riskler: Yapılacak işlemlere bağlı herhangi bir risk beklenmemektedir.

Kan ve sürüntü alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle ağız içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Öğr. Üyesi Dr. Duygu Gülseren Büyükdoğan ve Dr. Öykü Durmuş tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/İmmunoloji Anabilim Dalları ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dal'ında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Öykü Durmuş'u 0312 305 1704 (iş) veya 05056366125 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Kontrol Grubu

(Hekimin Açıklaması)

Psoriasis hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Psoriasis ve Periodontitisli Hastalarda Serum ve Dişeti Oluğu Sıvısında Th9/Th17/Th22 Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, psoriasis hastalarının periodontal durum açısından sağlıklı popülasyondan farklı olup olmadığını araştırmaktır. Psoriasis hastalığı ve periodontal hastalıklar benzer yollar üzerinden oluşan bağışıklık sisteminizin aktivasyonunun gerçekleştiği hastalıklardır. Psoriasis hastalarında periodontal hastalık sıklığı artmış olup, moleküler nedenleri tam olarak gösterilememiştir. Bu çalışmada psoriasis ve periodontal hastalıklarda IL-9, IL-10, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27'nin ortak moleküler yollar olup olmadığı araştırılacaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/İmmunoloji Anabilim Dalları ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Öykü Durmuş, Öğr. Üyesi Dr. Duygu Gülseren tarafından ve Öğr. Gör. Dt. Hanife Merva Parlak tarafından deri ve ağız muayeniniz yapılacak ve muayene bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. İziniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5 ml kadar kan ve ağız içinden pamuklu çubuk ile sürüntü almamız gerekmektedir. Ayrıca ağız içi muayeniniz yapılacak ve bulgularınız kaydedilecektir. Çalışmamızda kaydedilecek olan ölçümler, dişetlerinizin rutin değerlendirme işlemlerinde uygulanan yöntemler olup, dişeti sağlığınızın belirlenmesini amaçlamaktadır. Dişlerinizin etrafına kurutma kâğıdına benzer ince kağıt şeritlerin yerleştirilip, 30 saniye bekletilmesi ile dişeti oluğu sıvısı örnekleriniz toplanarak iltihabi içerikleri incelenecektir. Bu girişimler, kısa süreli ve dişetlerinizi uyuşturmaya gerek duyulmayan işlemlerdir. Bu ölçümler ile dişeti sağlığınızın değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Genel dişeti sağlığınızın değerlendirilmesini içeren bu ölçümlerin tamamlanmasını takiben, mevcut dişeti probleminize yönelik olarak gerektiğinde size diştaşı temizliği uygulanacak ve ağız bakımı uygulamaları konusunda da bilgilendirilmeniz gerçekleştirilecektir. Böylece, mevcut hastalığınıza bağlı oluşan/şiddeti artan dişeti problemlerinizin tedavisi yapılarak, periodontal (diş çevre dokular) sağlığınızın sürdürülmesi sağlanacaktır.

Alınan kanda ve diş eti oluğu sıvısında IL-9, IL-10, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23 ve IL-27 gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca ağız içinizden alınan sürüntü örneğinden bir mantar türü olan candida varlığı değerlendirilecektir.

Klinik ölçümler ve DOS alımı sırasında oluşabilecek riskler: Yapılacak işlemlere bağlı herhangi bir risk beklenmemektedir.

Kan ve sürüntü alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle ağız içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlemlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Öğr. Üyesi Dr. Duygu Gülseren Büyükdoğan ve Dr. Öykü Durmuş tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/İmmunoloji Anabilim Dallarını ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dal'ında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

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

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü

tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Öykü Durmuş'u 0312 305 1704 (iş) veya 05056366125 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Ek 2: Dermatolojik Hasta Takip Formu

**PSORİAZİS VE PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA SERUM VE
DİŞETİ OLUĞU SIVISINDA YARDIMCI T HÜCRE 9/17/22
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dermatolojik Hasta Takip Formu

Tarih:

Psoriasis Hasta Grubu/Peridontitis Hasta Grubu/Kontrol Grubu

Demografik Bilgiler:

Ad Soyad Baş Harf:

Cinsiyet:

Form No:

Sigara(paket/yıl):

Yaş:

Alkol:

Psoriasis ise ilgili bilgiler:

Psoriasis başlangıç yaşı:

Ailede psoriasis varlığı:

Hastalık süresi:

Psoriatik artrit varlığı:

Dermatolojik Muayene:

Saçlı deri:

Gövde:

Tırnak:

Ekstremiteler:

Genital bölge:

Palmoplantar bölge:

Oral mukoza:

Coğrafik dil: (var/yok)

Fissüre dil: (var/yok)

Oral candida kültür
sonucu: (pozitif/negatif)

PASI/VYA:

Komorbiditeler:

Hipertansiyon:

Dislipidemi:

Obezite:

Non-alkolik KC hastalığı:

Ek 3: Periodontolojik Hasta Takip Formu

Tarih:**Psoriasis Hasta Grubu/Peridontitis Hasta Grubu/Kontrol Grubu****Demografik Bilgiler:**

Ad Soyad Baş Harf:

Cinsiyet:

Form No:

Yaş:

Eğitim durumu: Okuryazar (-) İlk Orta Lise Üniversite**Sigara:** Hiç içmemiş Bırakmış <10/gün >10/gün Kaç yıldır içiyor ...**Alkol:** Evet Hayır**Diş hekimine gitme sıklığı:** Düzensiz Her yıl İhtiyaç olduğunda**Diş hekimine en son gitme zamanı:** ≤1 yıl > 1 yıl**Diş fırçalama sıklığı:** 3/gün 2/gün 1/gün Düzensiz**Ek oral hijyen aracı kullanımı:**Diş ipi: Evet Hayır Evet ise sıklığı : 2/gün 1/gün DüzensizGargara kullanımı: Evet Hayır Evet ise sıklığı: 2/gün 1/gün Düzensiz

Ek 5: İmmünolojik Hasta Takip Formu**Tarih:****Psoriazis Hasta Grubu/Peridontitis Hasta Grubu/Kontrol Grubu****Demografik Bilgiler:**

Ad Soyad Baş Harf:

Cinsiyet:

Yaş:

Form No:

Sitokin Düzeyleri:

	Serum	DOS
IL-9		
IL-10		
IL-17A		
IL-21		
IL-22		
IL-23		
IL-27		

Ek 6: Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı

Belge Fotoğrafi