



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Multiple skleroz ile periodontal sağlık arasındaki ilişki: klinik-immunolojik çalışma

The relationship between multiple sclerosis and periodontal health: a clinical-immunological study

Bahar Alkaya¹, Mustafa Özcan¹, Mehmet Cenk Haytaç¹, Meltem Demirkıran², Mehmet Balal²

¹Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Adana

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dah, Adana

Cukurova Medical Journal 2021;46(2):436-442

Abstract

Purpose: The aim of this study is to evaluate the potential relationship between the severity of neurological signs and the periodontal condition in patients with multiple sclerosis by using clinical and inflammatory markers.

Materials and Methods: 131 patients aged 18-69 who were diagnosed with Multiple sclerosis (MS) were included in the study. The participants were categorized into two groups based on their Expanded Disability Status Scale (EDSS) score: the first group had EDSS score ≤ 3 ; and the second group had EDSS score $\geq 3,5$. Neurological examination was carried out by a neurologist and MS types, EDSS scores were recorded. Detailed periodontal examination including pocket depth (PD), gingival recession (GR), gingival index (GI) and plaque index (PI) were recorded, and gingival fluid (GF) samples were collected.

Results: The results showed that the GI, PI, PD, GR were found to be higher in patients with higher EDSS scores compared to patients with lower EDSS score. No significant differences were observed between immunological measurements. The correlation and regression analyzes revealed that periodontal status is associated with EDSS scores and the pro-inflammatory cytokine IL-6 levels.

Conclusion: In conclusion; it has been observed that as the severity of the disease increases in MS patients, periodontal clinical conditions are also negatively affected. In order to better understand this subject immunological, genetic, neurological studies should be performed in larger study populations are needed.

Keywords: Multiple sclerosis, periodontal health, EDSS

Öz

Amaç: Multiple Sklerozlu hastalarda nörolojik bulguların şiddeti ile periodontal durum arasındaki potansiyel ilişkinin klinik ve enflamatuar belirteçler kullanılarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Multiple Skleroz (MS) tanısı konulmuş, 18-69 yaş arası 131 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma grupları hastalara verilen Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçek skorlarına (EDSS) göre oluşturuldu. Birinci grup EDSS ≤ 3 , ikinci grup $\geq 3,5$ şeklinde planlandı. Ağız içi muayenede cep derinliği (CD), diş eti çekilmesi (DEÇ), gingival indeks (GI), plak indeksi (PI) değerleri kaydedildi. Hastalardan diş eti oluşu sıvısı (DOS) örneği alındı. Elde edilen veriler sonucunda EDSS skorları farklı olan gruplar arasındaki klinik ve immünolojik ölçümlerin karşılaştırılması hedeflendi.

Bulgular: Çalışmanın sonucunda EDSS skoru yüksek olan grupta GI, PI, CD, DEÇ ölçümleri EDSS skoru düşük olan gruba göre daha yüksek bulunurken, immünolojik ölçümler arasında fark gözlenmemiştir. Korelasyon, regresyon analizlerinde ise periodontal sağlığın EDSS ve pro-inflamatuar sitokin IL-6 ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışmanın sonucuna göre MS hastalarında hastalığın şiddeti arttıkça periodontal klinik durumların da olumsuz yönde etkilendiği görülmüştür. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş kitlelerde yapılacak immünolojik, genetik, nörolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Multiple skleroz, periodontal sağlık, EDSS,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bahar Alkaya, Çukurova Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: balkaya@cu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 10.12.2020 Kabul tarihi/Accepted: 14.03.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 03.05.2021

GİRİŞ

Multiple Skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, sıklıkla beyaz cevheri tutan ancak korteks ve derin gri cevherde de görülebilen merkezi sinir sisteminin kronik otoimmün bir hastalığıdır¹. MS sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar ve diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür². Farklı ülkelerde ve bazı etnik topluluklarda coğrafi özelliklere bağlı olarak MS görülme sıklığı 100.000 bireyde 2-150 arasında değişen prevalansa sahiptir³. MS genetik, enfeksiyöz ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalık olarak düşünülmektedir ancak yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır⁴. Klinikte hastalığın ilerleyiş şekline göre; ataklarla seyreden ve progresif (primer, sekonder, relapsing) tipleri tanımlanmıştır⁵. En sık görülen formu ataklar ile seyreden MS'tir⁵.

MS karmaşık kronik, nörolojik bir hastalıktır. Değişken doğası ve semptomlarının çeşitliliği nedeni ile klinik belirtilerinin ölçümü zordur. Klinik yetersizliği değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği kısaca EDSS skorlaması kullanılmaktadır⁶.

Gingivitis ve kronik periodontitis dünya genelinde en çok gözlenen enflamatuar hastalıklardır⁷. Yapılan çalışmalar periodontal hastalıklar ile kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite gibi birçok sistemik hastalık arasında çift yönlü ilişki olduğu yönündedir⁷⁻⁹. Literatüre bakıldığında MS ile klinik periodontal duruma değinen az sayıda çalışmanın mevcut olduğu görülmektedir. Bu çalışmalardan bazıları MS ile kronik periodontitisin ilişkili olduğunu savunurken, bazı çalışmalarda çıkan sonuçlar aralarında ilişki olmadığı yönündedir^{10,11}. Her iki kronik hastalığın etyopatogenezinde artmış sitokin seviyelerinin önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Interlökinler bağışıklık sisteminde, enflamasyon cevabına aracılık eden ve enflamasyon cevabını düzenleyen proteinlerdir. Bu süreçte rol alan pek çok sitokin vardır ve Interlökin 1 (IL-1), Interlökin 6 (IL-6) ve Interlökin 10 (IL-10) bu sitokinlerden sadece üçüdür. IL-1, IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak oluşan doku yıkımını yönetirken, IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinler yıkım sürecini kontrol altına almaya çalışırlar. Çeşitli çalışmalarda MS hastalarının atak dönemlerinde IL-1 ve IL-6 düzeyinin arttığı

gösterilirken; IL-10 düzeyinin ise hastalığın stabil olduğu dönemlerde arttığı, hastalığın aktif olduğu dönemlerde ise düştüğü belirlenmiştir¹².

Literatür incelemesi yapıldığında MS tipi ve periodontal durum arasındaki ilişkiyi klinik ve immünolojik parametreler kullanılarak değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı; MS'in şiddeti ile periodontal durum arasındaki potansiyel ilişkinin klinik ve enflamatuar belirteçler kullanılarak gösterilmesidir. Hipotezimiz, MS'in şiddeti arttıkça hastanın periodontal durumunun da olumsuz yönde artış göstereceğidir. Mevcut çalışma, farklı MS tiplerinin de örnekleme dahil edilmesi ile bu konuda literatürde oldukça değişken sonuçlar bildiren klinik araştırmalara katkıda bulunması açısından önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Helsinki deklarasyonu etik kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiş olup 07/12/2018 tarihinde 37 karar no ile Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandı. Aralık 2018 - Temmuz 2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğine başvuran 146 hastaya çalışma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin ayrıntılı bilgi verildikten sonra katılımları için gerekli olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile bireylerin onayları alındı.

McDonald tanı kriterleri, MS tanısında kullanılan klinik, radyografik ve laboratuvar kriterleridir. Tanı için en az bir yıl süreli kötüleşme süresinin olması ve BOS, uyarılmış potansiyeller ve MRG ile tanının desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu kriterler ile kesin MS tanısı koymak için BOS'ta oligoklonal bandların pozitif bulunması gereklidir. Çalışmaya McDonald kriterlerine göre bir nöroloji uzmanı tarafından MS tanısı konulmuş¹³, son 6 ay periodontal tedavi görmemiş, periodontal doku sağlığına ve iyileşmesine etkili olabilecek herhangi bir ilaç ve steroid kullanmamış 18-69 yaş arası, 146 hasta birey çalışmaya dahil edildi. Klinik izole sendromlu, radyolojik izole sendromlu, atak geçirmekte olan ve veya hamile olan 15 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 131 hasta ile tamamlandı. Tüm hastaların nörolojik muayeneleri bir nöroloji uzmanı tarafından (MD) yapılarak hastalığın tipi, başlama yaşı, EDSS skoru belirlendi.

Çalışmada tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet) kaydedilerek, oral hijyen alışkanlıkları (fırçalama sıklığı, arayüz temizliği), brüksizm

problemi varlığı sorgulandı. Ağız içi muayenede cep derinliği, diş eti çekilmesi, gingival indeks, plak indeksi değerleri kaydedildi ve diş eti oluğu sıvısı (DOS) örneği alındı. Klinik ölçümler; gingival indeks (GI), plak indeksi (PI), cep derinliği (CD), diş eti çekilme derinliği (DÇD) periodontal sond (UNC-15, Hu-friedy, Amerika Birleşik Devletleri) ile ölçülerek değerlendirildi. Klinik ölçümlerin güvenilirliğinin sağlanması için ölçümleri yapan (BA) ve çalışma gruplarına kör olan araştırmacı kalibre edildi. Bu amaçla araştırmacı çalışmaya dahil edilmeyen 3 hastada araştırma parametrelerini 24 saat ara ile iki kez tekrarladı. Ölçümler arası tutarlılık %92 oranında bulundu.

Klinik nörolojik ölçümler

Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçek Skorları (EDSS)

Klinik yetersizliği değerlendirmek için kullanılan EDSS skorlaması hastanın ağırlıklı olarak yürümesinin değerlendirildiği bir ölçektir ve sekiz adet fonksiyonel sistemin nörolojik muayenesine göre yapılmaktadır ⁶. Değerlendirilen fonksiyonel sistemler piramidal bulgular, serebellar bulgular, beyin sapı belirtileri, duysal belirtiler, mesane ve bağırsak bozuklukları, görsel mental ve diğer bulgular olarak sıralanmıştır ⁶. EDSS sıralı bir ölçektir. Hasta toplam 10 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Skor arttıkça engellilik durumu artmaktadır. Sıfır normal sağlık durumunu gösterirken, EDSS 5,5'a kadar hastanın yürüyebildiğini, 7 tekerlekli iskemle kullanımını, 10 ise MS' e bağlı ölümü göstermektedir. EDSS 3; bir fonksiyonel sistemde (FS) orta derecede engellilik veya en az 3 FS' de hafif engellilik durumuna; EDSS 3,5 ise bir FS' de orta derecede engellilik ve en az 1 FS' de hafif engellilik durumuna işaret etmektedir ⁶.

Çalışma grupları hastalara verilen EDSS skorlarına göre yapıldı. Birinci grup EDSS skoru ≤ 3 , ikinci grup $\geq 3,5$ şeklinde planlandı.

Klinik periodontal ölçümler

Gingival İndeks (GI)

Diş etinin enflamatuvar şiddeti renk, ödem, kıvam, kanama durumuna göre 0-3 arası skorlarla değerlendirildi. Çalışmanın GI ölçümleri Løe ve Silness skorlamasına göre yapıldı ¹⁴. Her dişte 6 bölgeden (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiopalatinal-lingual, midplatinal-lingual,

distopalatinal-lingual) ölçüm yapıldı. Elde edilen değer altıya bölünerek her diş için ortalama gingival indeks hesaplandı. Ölçümlerde periodontal sond (UNC-15, Hu-friedy, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı.

Plak İndeksi (PI)

Dişler üzerindeki plak miktarı 0-3 arası skorlar ile değerlendirildi Çalışmanın plak indeksi ölçümleri Silness ve Løe plak indeksi skorlamasına göre yapılmıştır ¹⁵. Her dişte 6 bölgeden (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiopalatinal-lingual, midplatinal-lingual, distopalatinal-lingual) ölçüm yapıldı. Elde edilen değer altıya bölünerek her diş için ortalama plak indeksi hesaplandı. Ölçümlerde periodontal sond (UNC-15, Hu-friedy, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı.

Cep Derinliği (CD)

Serbest dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafedir. Her dişte 6 bölgeden (Mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiopalatinal-lingual, midplatinal-lingual, distopalatinal-lingual) ölçüldü. Elde edilen değer altıya bölünerek her diş için ortalama cep derinliği hesaplandı. Ölçümlerde periodontal sond (UNC-15, Hu-friedy, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı.

Diş Eti Çekilmesi(DEC)

Serbest dişeti kenarı ile mine-sement sınırı arasındaki mesafedir. Her dişte 6 bölgeden (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiopalatinal-lingual, midplatinal-lingual, distopalatinal-lingual) ölçüm yapıldı. Elde edilen değer altıya bölünerek her diş için ortalama diş eti çekilme miktarı hesaplandı. Ölçümlerde periodontal sond (UNC-15, Hu-friedy, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı.

İmmünolojik ölçümler

İmmünolojik analiz için dişeti oluğu sıvısı (DOS) örnekleri steril kağıt şerit (Periopaper Strip, Oraflow, New York, USA) kullanılarak toplandı. Hastaların her bir çeyrek çenesinde CD en fazla olan diştin DOS örneği alındı. Örnek alınacak bölgeler pamuk tampon ile izole edildikten sonra plak olan bölgelerden sond yardımıyla plak uzaklaştırıldı. Ardından her bir kağıt strip diş eti cebi içerisine hafif direnç hissedilene kadar yerleştirildi, 30 sn cep içerisinde bekletildi. Kan ve tükürük bulaşmış olan örnekler değerlendirmeye dahil edilmedi. Dondurularak eppendorf tüplerinin (Pipar Biyokimyasal Medikal Ürünleri İmalatı ve

Satışı, Konya) içerisinde analiz yapıncaya kadar -20 °C derecede derin dondurucuda saklandı. Örneklerdeki IL-1, IL-6 ve IL-10 konsantrasyonlarının belirlenmesi için ELİSA yöntemi (Picokine Elisa Kit) kullanıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortanca ve minimum – maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ve Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi. Değişkenler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi tercih edildi. GI, PI, CD ve DEÇ parametreleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Çoklu Regresyon Modeli kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı.

Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 131 hasta (19-69 yaş arası 89 kadın ve 42 erkek - yaş ortalaması $40,7 \pm 10,7$) EDSS ≤ 3 ve $\geq 3,5$ iki grup olacak şekilde dahil edildi. Hastaların genel demografik verileri ile MS tipleri ve hastalık süresi, hastaların oral hijyen alışkanlıkları ve brüksizm alışkanlıkları Tablo 1’de gösterilmiştir. EDSS değerine göre yapılan gruplamada hastaların %74’ünün EDSS ≤ 3 olduğu saptandı. Hastalık süreleri arasında gruplar arasında farklılık bulunmadı. Her iki grupta da en çok ataklarla seyreden MS tipi hasta mevcuttur. EDSS $\geq 3,5$ olan grubun yaş ortalaması EDSS ≤ 3 olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir ($p:0,001$). Diğer parametrelerde anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 1. Hastalara ait demografik veriler

	EDSS ≤ 3 (n=97)	EDSS $\geq 3,5$ (n=34)	TOPLAM (n=131)
Yaş (Ortalama+SS)	38,9 \pm 10,6	45,7 \pm 9,5	40,7 \pm 10,7 p: 0,001
Cinsiyet - Kadın (n)(%)	70 (72,2)	19 (55,9)	89 (67,9)
Erkek (n)(%)	27 (27,8)	15 (44,1)	42 (32,1)
			p: 0,091
Hastalık Süresi (Yıl)(Ortalama)	7 (0-28)	6 (0-22)	7 (0-28)
			p: 0,949
MS Tipi – Ataklarla Seyreden MS (n)(%)	88 (90,7)	24 (70,6)	112 (85,5)
Primer Progresive MS (n)(%)	5 (5,2)	3 (8,8)	8 (6,1)
Sekonder Progresive MS (n)(%)	4 (4,1)	7 (20,6)	11 (8,4)
			p: 0,007
Bruksizm (n)(%)	31 (32,0)	15 (44,1)	46 (35,1)
			p: 0,216
Diş Fırçalama Alışkanlığı	61 62,9	20 58,8	81 61,8
			p: 0,686

(EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği)

CD ve DEÇ değerleri hastaların tüm ağız ortalaması üzerinden verilmiştir. EDSS $\geq 3,5$ grubunda hem CD ($2,9 \pm 0,8$ mm) hem de DEÇ ($0,11 \pm 0,05$ mm) ortalamaları, EDSS ≤ 3 grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edilmiştir ($p:0,0001$) (Tablo 2). GI-PI değerleri hastaların tüm ağız ortalaması üzerinden verilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda EDSS $\geq 3,5$ olan grupta hem GI hem de PI değerleri EDSS ≤ 3 olan gruba göre anlamlı

derecede daha yüksek olarak tespit edilmiştir ($p:0,0001$) (Tablo 2). EDSS $\geq 3,5$ olan grupta gingival indeksi 2 olanların oranı ve plak indeksi 3 olanların oranı daha yüksek bulunmuştur.

Gruplar arasında IL-1, IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. ($p>0,05$). Hastaların periodontal klinik parametreleri (GI, PI, CD ve DEÇ) ile MS hastalık parametreleri arasındaki

ilişkinin belirlenmesi için Spearman Korelasyon Analizine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı. Buna göre MS hastalarında periodontal parametrelerle EDSS, yaş, sigara kullanımı, fırçalama alışkanlığı ve IL-6 düzeyleri arasında ilişki olduğu belirlendi. Değişkenler arasındaki ilişki Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastaların GI, PI, CD ve DEÇ parametreleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için çoklu regresyon modeli kullanıldı. Yapılan inceleme sonucunda gingival indeksi belirleyen bağımsız parametreler plak indeksi ($\beta=0,355$), MS tipi

($\beta=0,132$) ve IL-6 ($\beta=-5,092$); plak indeksini belirleyen bağımsız parametreler cep derinliği ($\beta=0,317$), gingival indeks ($\beta=0,743$), MS tipi ($\beta=-0,231$) ve fırçalama ($\beta=0,277$); cep derinliğini belirleyen bağımsız parametreler plak indeksi ($\beta=0,307$) ve EDSS ($\beta=0,121$). EDSS yüksek olan grubun yaş ortalaması EDSS düşük olan gruba göre daha fazla idi ve yaş ile periodontal klinik ölçümler arasında da korelasyon vardı. Ancak yapılan çoklu regresyon analizlerinde gruplarımızda yaşın bağımsız bir parametre olarak periodontal klinik ölçümler üzerine etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Tablo 2. Periodontal klinik ölçümler ile EDSS arasındaki ilişki

	EDSS≤ 3 (n=97)	EDSS≥ 3,5 (n=34)	Total (n=131)	P
Cep Derinliği	1.9±0.3	2.9±0.8	2.2±0.7	0,0001
Diş Eti Çekilmesi	0.03±0.05	0.11±0.05	0.05±0.08	0,0001
Plak İndeks	1.5±0.7	2.3±0.8	1.7±0.8	0,0001
Gingival İndeks	1.4±0.5	1.8±0.4	1.5±0.5	0.003

p: Mann Whitney U Testi (EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği)

Tablo 3. İmmünolojik değerlendirme bulguları ile EDSS arasındaki ilişki

	EDSS≤ 3 (n=97)	EDSS≥ 3,5 (n=34)	Total (n=131)	p
IL-1	0,06(0,04-0,54)	0,06(0,04-0,13)	0,06(0,04-0,54)	0,347
IL-6	0,06(0,03-0,09)	0,05(0,04-0,08)	0,06(0,03-0,09)	0,105
IL-10	0,07(0,01-0,97)	0,05(-0,07-0,11)	0,07(-0,07-0,97)	0,220

p: Mann Whitney U Testi (EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği, IL-1: Interlökin 1, IL-6: Interlökin 6, IL-10: Interlökin 10)

Tablo 4. Değişkenler arasındaki korelasyonlar

	Cep Derinliği		Diş Eti Çekilmesi		Gingival indeks		Plak indeksi	
	r	p	r	p	r	p	r	p
MS tipi	-0,009	0,921	0,052	0,556	0,057	0,516	-0,067	0,446
Hastalık Süresi	0,038	0,663	-0,067	0,450	-0,075	0,396	0,049	0,576
EDSS	0,538	0,000**	0,390	0,000**	0,330	0,000**	0,423	0,000**
Cinsiyet	0,058	0,507	0,075	0,392	0,127	0,148	0,178	0,041*
Yaş	0,299	0,001**	0,249	0,004*	0,163	0,062	0,237	0,006**
Bruksizm	-0,162	0,064	-0,061	0,492	-0,121	0,169	-0,116	0,185
Fırçalama	0,196	0,025*	0,076	0,385	0,273	0,002**	0,366	0,000**
Arayüz Fırçalama	0,090	0,307	0,057	0,517	0,166	0,059	0,062	0,485
IL -1	-0,075	0,396	-0,114	0,196	-0,147	0,093	-0,155	0,076
IL -6	-0,173	0,049*	0,000	0,999	-0,186	0,034*	-0,137	0,120
IL -10	-0,081	0,358	-0,021	0,813	0,055	0,534	0,003	0,976

* p<0,05, ** p<0,001 Spearman Korelasyon Testi (EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği, IL-1: Interlökin 1, IL-6: Interlökin 6, IL-10: Interlökin 10)

TARTIŞMA

Bu çalışmada MS'li hastalar EDSS skorlarına göre düşük ve yüksek olacak şekilde iki gruba ayrılıp

hastaların periodontal sağlık durumları klinik ve immünolojik olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre EDSS skoru yüksek olan grupta gingival indeks, plak indeksi, cep derinliği, diş eti çekilmesi EDSS skoru düşük olan gruba göre daha

yüksek bulunurken immünolojik ölçümler arasında fark gözlenmemiştir. Bu sonuçlar hipotezi destekler biçimindedir. Korelasyon, regresyon analizlerinde ise periodontal sağlığın MS tipi, EDSS ve pro-inflamatuarsitokin IL-6 ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Literatüre bakıldığında bu konuda daha önce yapılan çalışmalar kesitsel tarama olarak planlanmıştır, bu çalışmaya en yakın şekilde tasarlanan Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada buldukları sonuçlar mevcut çalışmada çıkan sonuçlar ile benzerlik göstermektedir¹⁶. Bu çalışmada şimdiye kadar yapılan çalışmalardan farklı olarak immünolojik örnekler ile periodontal hastalıklarda etkili olan sitokin seviyelerinin analizi yapılmıştır.

Sheu ve arkadaşlarının 316 MS'li - 1580 sağlıklı bireyde yaptıkları vaka kontrollü çalışmada, kronik periodontitis ile MS arasında kadınlarda ilişki bulunurken, erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır¹¹. Gustavsen ve arkadaşlarının 756 MS'li 1096 sağlıklı bireyde yaptıkları başka bir vaka kontrol çalışmasında ise MS ile periodontitis arasında ilişki bulunamamıştır¹⁰. Bu geniş popülasyonlu çalışmalarda EDSS skoru tespit edilmemiştir ve elde edilen farklı sonuçlar; hasta sayısı, yaş, cinsiyet gibi demografik verilerin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Duleamea ve arkadaşlarının 33 MS'li hastada yaptıkları çalışmada MS'in nörolojik muayenesinin değerlendirilmesinde kullanılan EDSS skoru ile periodontal sağlık arasında ilişki bulunmamıştır¹⁷. Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 80 MS'li hasta EDSS skorlarına göre yüksek ve düşük olarak sınıflandırılmış ve gruplar periodontal sağlık açısından karşılaştırılmıştır. EDSS skoru yüksek olan grupta gingival indeks, plak indeksi, sondlamada kanama indeksi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur¹⁶. Çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar; hasta sayısı, yaş cinsiyet gibi farklı demografik verilerden kaynaklanıyor olabilir. 2020 yılında Manchery ve arkadaşları tarafından yapılan ve günümüze kadar MS - ağız sağlığı ilişkisini araştıran 17 klinik çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derleme, MS ile diş çürüğü, periodontal hastalıklar, temporomandibular eklem bozuklukları gibi bazı ağız sağlığı sorunları arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Derleme sonuçlarına göre multiple skleroz tek başına gingival hastalıkların alevlenmesine neden olmaz ancak MS'li hastalarda periodontal hastalıkların daha yaygın olabileceğine dair düşündürülen kanıtlar vardır¹⁸. Bizim çalışmamızda da, Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayı

destekler şeklinde periodontal ölçümler engellilik düzeyi yüksek bireylerde daha fazla bulunmuştur. Ayrıca cep derinliğini etkilemede EDSS'nin bağımsız bir parametre olduğu saptanmıştır. Bu durum MS'in fonksiyonel sınırlılık ve disabiliteye yol açarak hastaların el ve kol maniplasyonunda yaşadığı zorluklar ile diş fırçalama etkinliğinin azalması, fırçalama sıklığının azalması ve-veya diş hekimliği hizmetlerine ulaşmasının fiziksel kısıtlılığa bağlı olarak güçlüğe neden olmasından kaynaklanabilir. Sonuç olarak kişinin öz bakımında kısıtlılık ve yaşam kalitesinde azalma gerçekleşebilir. Çalışmamızın bir diğer sonucu olan MS tipi ile gingival ve plak indekslerinin bağlantısının saptanmış olması da bu görüşü desteklemektedir.

MS için spesifik bir sitokin molekülü halen tespit edilmemiştir¹⁹. Periodontal hastalıklarda değişen interlökin seviyeleri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada periodontal hastalıkta seviyeleri değişen IL-1, IL-6 ve IL-10 seviyelerinin farklı MS derecesindeki hastalarda seviyeleri karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu hastalar stabil dönemde oldukları için bu beklenen bir durumdur. Ayrıca MS'in patogenezinde farklı sitokinlerin rol oynayabileceği de düşünülmelidir. Bu çalışmada sitokin seviyeleri konumuzla bağlantılı olarak lokal olarak dişeti oluşu sıvasından elde edilen örneklerde araştırılmıştır; ancak hastaların doku ve plazma sitokin analizleri yapılmamıştır. Korelasyon analizlerinde MS açısından enflamatuvar sürecin önemli göstergelerinden biri olan IL-6 düzeyinin gingival index ve cep derinliği ile korelasyon gösterdiği ve gingival indeksi belirleyen bağımsız bir parametre olduğu saptanmıştır. IL-6, pozitif akut faz proteinlerinin sentezini uyararak pro-inflamatuvar özellik gösterir. Periodontal enflamasyon ile sistemik enflamasyon arasındaki mevcut bağlantı da akut faz proteinlerinin sentezinin uyarılarak enflamatuvar yanıtın yükselmesi ile olmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda da literatürü destekler şekilde sonuçlar elde edilmiştir²⁰⁻²³.

Bu çalışmanın limitasyonları belirli bir coğrafik bölgede, kısıtlı sayıda MS hastasını içermesidir. Olguların farklı MS tiplerinde, hem yineleyici hem progresif olması, ağırlıklı olarak ataklarla seyreden MS olmaları, EDSS skoru düşük hastaların sayıca fazla olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak; MS hastalarında hastalığın şiddeti arttıkça periodontal klinik durumların da olumsuz yönde etkilendiği görülmüştür. Bu konunun daha iyi

anlaşılabilirliği için daha geniş kitlelerde yapılacak immünolojik, genetik, nörolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunlara ek olarak yapılacak yeni çalışmalar ile MS hastalarında uygulanacak periodontal tedavilerin MS üzerindeki etkileri araştırılmalıdır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: BA, MÖ, MCH; Veri toplama: BA, MB; Veri analizi ve yorumlama: BA, MCH, MD; Yazı taslağı: BA, MCH, MD; İçeriğin eleştirilme incelenmesi: MÖ, MB; Son onay ve sorumluluk: BA, MÖ, MCH, MD, MB; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: BA; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulundan 07.12.2018 tarih ve 37 sayılı karar ile etik onay almıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : BA, MÖ, MCH; Data acquisition: BA, MB; Data analysis and interpretation: BA, MCH, MD; Drafting manuscript: BA, MCH, MD; Critical revision of manuscript: MÖ, MB; Final approval and accountability: BA, MÖ, MCH, MD, MB; Technical or material support: -; Supervision: BA; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Çukurova University Faculty of Medicine Ethics Committee received ethical approval from the Non-Invasive Clinical Research Committee with the decision number 37 dated 07.12.2018.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T et al. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*. 2012;69:739-45.
2. Kes V, Čengić L, Cesarik M, Tomas A, Zavoreo I, Matovina L et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis. *Acta Clin Croat*. 2013;52:107-11.
3. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22: 2-13.
4. Marrie R. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology*. 2004;3:709-18.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen CA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278-86.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444.
7. Seymour G, Ford P, Cullinan M, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:3-10.
8. Loe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16:329-34.
9. Pischon N, Heng N, Bernimoulin J, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Rest*. 2007;86:400-9.
10. Gustavsen M, Celius E, Moen S, Bjølgerud A, Berg-Hansen P, Nygaard G et al. No association between multiple sclerosis and periodontitis after adjusting for smoking habits. *Eur J Neurol*. 2015;22:588-90.
11. Sheu J, Lin H. Association between multiple sclerosis and chronic periodontitis: a population-based pilot study. *Eur J Neurol*. 2013;20:1053-9.
12. Göbel K, Ruck T, Meuth S. Cytokine signaling in multiple sclerosis: Lost in translation. *Mult Scler*. 2018;24:432-9.
13. Kappos L, Polman C, Freedman M, Edan G, Hartung H, Müler D et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67:1242-9.
14. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*. 1963;21:533-51.
15. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22:121-35.
16. Hatipoğlu H, Kabay C, Hatipoğlu G, Özden H. Expanded disability status scale-based disability and dental-periodontal conditions in patients with multiple sclerosis. *Med Princ Pract*. 2016;25:49-55.
17. Dulamea A, Boscaiu V, Sava M. Disability status and dental pathology in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4:567-71.
18. Manchery N, Henry JD, Nangle MR. A systematic review of oral health in people with multiple sclerosis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2020;48:89-100.
19. Cannella B, Raine C. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 1995;37:424-35.
20. Ishimi Y, Miyaura C, Jin C, Abe E, Akatsu T. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol*. 1990;145:3297-303.
21. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Inagaki H, Minami M, Kojima K. Interleukin 1 β , interleukin 6, β 2-microglobulin, and transforming growth factor- α in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. *Arch Oral Biol*. 1999;44:535-9.
22. Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, Takigawa M, Myoukai F, Kurihara H et al. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*. 1994;65:147-153.
23. Johannsen A, Bjurshamar N, Gustafsson A. The influence of academic stress on gingival inflammation. *Int J Dent Hyg*. 2010;8:22-7.