



Oral Liken Planus Hastalarında Tükürük Kortizol Seviyesi, Kaygı Durumu ve Periodontal Enflamasyonun Değerlendirilmesi Evaluation of Salivary Cortisol Levels, Anxiety Status, and Periodontal Inflammation in Patients with Oral Lichen Planus

Yasemin TAHİR^{1*}, Ceyda GÜRHAN², Irmak TURHAL³, Özge KOZGUŞ GÜLDÜ⁴,
Hülya ÇANKAYA⁵, Betül KARACA⁵, Pelin GÜNERİ⁵, Özgün ÖZÇAĞA YÜKSEL¹

¹Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

³İzmir İl Sağlık Müdürlüğü, Bornova Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Bornova, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Sorumlu Yazar: yasemintahir03@gmail.com

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı sağlıklı bireyler ve oral liken planus (OLP) hastalarında kaygı düzeylerinin ve tükürük kortizol seviyelerinin değerlendirilmesidir. Hastaların periodontal sağlıklarının belirlenerek karşılaştırılması da hedeflenmektedir. Yöntem: Katılımcılar E.Ü Diş Hekimliği Fakültesine muayene amacıyla başvuran bireyler arasından belirlendi. OLP hasta grubu, ağızda OLP'ye bağlı yakınmaları olan ve OLP tanısı histopatolojik olan doğrulanmış hastalardan oluşturulurken, kontrol grubu rutin muayene amacıyla başvurmış bireyler arasından seçildi. Demografik veriler kaydedildi ve hastalardan durumluk-sürekli anksiyete (STAI-II) ölçeğinin ikinci bölümünü doldurmaları istendi. Tükürük örnekleme sonrasında, plak ve kanama indeksleri ölçülerek periodontal durum değerlendirildi. Tükürük kortizol konsantrasyonları ticari bir kit kullanılarak belirlendi. Veriler t-testi, Mann-Whitney U testi ve ki-kare ve Pearson korelasyonu ile değerlendirildi ($p<0,05$). Bulgular: Çalışmaya 54 OLP hastası ve 47 sağlıklı birey olmak üzere toplam 101 hasta dâhil edildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi ($p>0,05$). Sondalamada kanama yüzdesi ($p=0,368$), plak yüzdesi ($p=0,668$) ve gingivitis varlığı ($p=0,546$) açısından anlamlı fark belirlenmedi. OLP grubun ortalama STAI-II değeri (47,54) kontrol grubuna oranla (42,60) anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,002$). Ancak ortalama tükürük kortizol seviyelerinin sağlıklı grupta (3864,30 pg/ml) OLP grubuna kıyasla (3337,11 pg/ml) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,005$). Korelasyon analizleri, OLP grubunda yaş ve STAI-II skoru ile ($p=0,020$) sondalamada kanama yüzdesi ($p=0,028$) arasında pozitif bir ilişki varlığını gösterdi. Her iki grupta da STAI-II skoru ve tükürük kortizol seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. Sonuç: OLP hastalarında psikolojik faktörlerin etkisi nöroendokrin etkenlerden daha baskın olabilir. Bu hastaların tedavisinde uygulanacak multidisipliner yaklaşıma psikolojik/psikiyatrik uzmanların da dahil edilmesi tedavi etkinliğinin ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasına önemli katkılar

ABSTRACT

Objective: Topical treatment compliance in dermatology is poor. Topical corticosteroids (TCS) are effective dermatological treatments. Patients experience concern, which impacts their adherence. This study aims to explore the factors affecting adherence from the time the drug is prescribed to the time the prescription is taken. Materials and methods: This study was conducted by snowball sampling via the Internet. The data were analyzed with SPSS 25.0. The statistically significant p-val is $p<0.05$. Results: 136 people participated in the study. More than 90% of them stated that the physician explained the medication use and that they used it as described, even if there were different recommendations. The score for being sure of understanding and retention was above eight on a 10-point scale. Giving 10 points to TCS concerns was observed in 20% of them. Physicians and pharmacists positively affect TCS adherence. Concerns about their child were higher in women, and anxiety was higher in those who used for their child and in those who used for both themselves and their child. Discussion: There are a few problems in the physician and pharmacist process. However, patients may be exposed to misinformation at the pharmacy. This situation affects the fear of TCS. The participants' fear of TCS was reasonable. This fear increases in women in pediatric use and with age. Conclusion: To prevent misinformation in the post-physician process, it may be beneficial to raise awareness of non-dermatologist sources, especially the pharmacy. Dermatologists, other physicians, and pharmacies should work parallel within.

Keywords: Oral lichen planus, Stress, Level of Anxiety, STAI

GİRİŞ

Liken planus, hücresel bağışıklıktan sorumlu T hücrelerinin etkin olduğu, deri, saç kökleri, tırnaklar ve mukozayı etkileyen kronik enflamatuvar mukokutanöz bir hastalıktır. Genital ve oküler mukozaların yanı sıra, oral mukoza en sık etkilenen dokular arasındadır ve oral mukozada gelişen lezyonlar oral liken planus (OLP) olarak tanımlanır (1). Kronik, relaps ve remisyonlarla karakterize olan OLP'nin prevalansının yaklaşık %2 olduğu bildirilmiştir. Akdeniz bölgesi, Japonya ve Amerika gibi bölgelerde daha fazla gözlenen ve Hepatit C virüs enfeksiyonu ile de ilişkilendirilen OLP, genellikle yaşamın 5. ve 6. dekatlarında, kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır (2). OLP hastalarının yaklaşık %15'inde saptanan cilt lezyonları genellikle gövde veya ekstremitelerde sınırları belirgin, kaşıntılı papüller şeklindedir (2). Bireylerin %20'sinde gelişen genital bölge lezyonları ise kadınlarda kızarıklık ve erozyon, erkeklerde glans penis üzerinde halka şeklinde lezyonlar ve dizüri olarak görülmektedir. Ayrıca, OLP hastalarının dörtte birinden fazlasında özofagus tutulumu meydana gelmekte ve disfaji veya odinofajiye yol açabilmektedir (1,2). Travma, dental plak ve stres gibi durumların varlığında şiddetlenen OLP (2,3), bireylerin 2/3'ünde genellikle acı, ekşi ve baharatlı gıda tüketimi sırasında ortaya çıkan hassasiyet gibi semptomlarla seyretmektedir.

Oral mukozada genellikle bilateral gözlenen ve en sık bukkal mukoza, dil ve yapışık diş etlerini etkileyen OLP'nin retiküler, papüler, plak, atrofik, eroziv ve büllöz olmak üzere altı farklı klinik tipi vardır. En sık gözlenen formu keratinize beyaz Wickham's çizgileri ile karakterize olan retiküler formudur (2,3), retiküler formunu eroziv ve plak formlar izlemektedir (Resim 1).



Resim 1: OLP'nin en sık gözlenen klinik formları a) Retiküler tip b) Eroziv tip c) Plak tipi.

Ağız kanserine dönüşme riski taşıması nedeniyle, OLP lezyonları Dünya Sağlık Örgütü tarafından oral potansiyel malign düzensizlikler arasında sınıflandırılmaktadır (4). OLP ve karsinogenezis arasındaki ilişkiye yönelik çok sayıda patogenetik mekanizma önerilmiş olmakla birlikte, hastalığın yol açtığı kronik enflamasyonun malignite gelişiminde önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (5). Araştırmalar, oksidatif stres artışının ve enflamatuvar medyatörlerin neoplazik dönüşümlere yol açan mutasyonları tetikleyebildiğini ortaya koymuştur (6). OLP lezyonlarının malign transformasyon oranları, bireylerin sosyodemografik özellikleri, diyet alışkanlıkları, sigara-alkol bağımlılığı gibi değişkenlere bağlı olarak %0 ila %12,5 arasında değişmektedir (7). Güncel meta analizlerde, OLP'nin malignite riski %1,09 (5) ve %1,1 (8) olarak belirlenmiştir. Malignite riski en yüksek olan OLP lezyonları atrofik ve eroziv formlardır (5). Bu nedenle klinik ve histopatolojik olarak OLP tanısı alan hastaların düzenli olarak kontrol altında tutulmaları, oral kavitede travmaya ve enflamasyona yol açabilecek etkenlerin elimine edilmesi gerekmektedir.

Liken planus ve OLP etiyojisinde anksiyete, depresyon ve stres gibi psikolojik düzensizliklerin de tetikleyici faktörler arasında yer alabileceği uzun yıllardır tartışılmaktadır. Stresin yol açtığı fizyolojik etkilerin değerlendirilmesi amacıyla en sık araştırılan ana sistem, hipotalamik pitüiter adrenal aks'tır (9). OLP hastaları üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, bu hastalarda depresyon ve kaygının kontrol grubuna oranla daha yaygın olduğu ve vücutta "stres hormonu" olarak adlandırılan

kortizolün serum örneklerindeki seviyelerinin sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (10). Son yıllarda ise seruma kıyasla daha kolay ve ekonomik şekilde toplanabilmesi ve non-invaziv bir örnekleme yöntemi olması nedeniyle OLP hastalarında tükürük kortizol seviyelerinin değerlendirildiği araştırmalar öne çıkmaktadır. Kortizol seviyelerinin ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) (11-16), radyoimmünoassay (17) veya kemilüminesans immünoassay (18-20) yöntemleri ile değerlendirildiği bu araştırmaların büyük bir kısmında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında OLP hastalarının tükürüğündeki kortizol seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (11-13,15,16,18,20).

Bu araştırmaların yanı sıra, kortizol düzeylerinin genetik, epigenetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebildiği literatürde bildirilmektedir (21). Özellikle fiziksel, cinsel veya psikolojik şiddete maruziyet, ilgisizlik, ailede mental hastalığı olan kişilerin varlığı, ailenin gelir düzeyinin düşük olması ve ebeveyn boşanması gibi çocuklukta yaşanan sorunların bir halk sağlığı sorunu oluşturduğu ve yaşam boyu diyabet, obezite, kalp hastalıkları gibi hastalıklara neden olduğu bildirilmektedir (22,23). Robson ve ark. (22) çocuklukta psikososyal güçlüklerle karşılaşan bireylerin orta ve ileri yaşlarda daha düşük sabah tükürük kortizol düzeyine sahip olduklarını göstermişlerdir. Benzer bir diğer araştırmada, çocuklukta sorunların enflamatuvar çocukluk ve erişkinlik sağlık sorunlarıyla ilişkili oldukları, biyobelirteçlerde değişikliklere neden oldukları ve tükürük kortizol düzeylerini etkiledikleri gösterilmiştir (23). Bu bağlamda, yayınlanan çalışmaların kişisel, genetik/ırksal ve ülkeye ait ekonomik/sosyal/kültürel faktörlere bağlı olarak farklı sonuçlar yaratacağı ve her bireyin yaşam deneyimlerinin kişinin mevcut enflamatuvar durumunu etkileyerek, farklı sağlık sorunları yaratabileceği görüşü öne çıkmaktadır.

Ağız boşluğundaki kronik enflamasyonlar, genel bağışıklığı etkileyerek ağız dışındaki pek çok patolojik düzensizliğin meydana gelmesinden sorumlu tutulmaktadır (24). Ağız içindeki kronik enflamasyonu oluşturan etkenler arasında ilk sırada yer alan periodontal hastalıklar, ağız içinin yanı sıra bakteriyemi, düşük düzeyde sistemik enflamasyon, myelopoetik aktivite artışı gibi mekanizmalarla sistemik enflamatuvar biyobelirteçlerini etkilemekte ve komorbid hastalık aktivitelerini arttırmaktadır (24). Bu nedenle, özellikle OLP hastalarında periodontal durumun değerlendirilmesi ve etiyolojik faktörler arasında yer alan kronik enflamasyona katkısının incelenmesi önemlidir. Ülkemizde OLP hastalarının stres seviyelerinin ve tükürük kortizol düzeylerinin ilişkilendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır (25). Bununla birlikte, OLP hastalarının durumluk-sürekli anksiyete düzeylerinin ve periodontal durumlarının birlikte değerlendirildiği bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmanın birincil amacı sağlıklı bireyler ve OLP hastalarında kaygı/anksiyete düzeylerinin ve tükürük kortizol seviyelerinin değerlendirilmesi, ikincil amacı ise bu hastaların periodontal sağlıklarının belirlenerek tüm verilerin kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya dâhil edilen OLP hastaları ve sağlıklı kontrol grubu, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Kliniği'ne Ocak 2019 ve Aralık 2023 tarihleri arasında dental muayene amacıyla başvuran bireyler arasından belirlendi. Çalışma protokolü Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu 16-3.2/34 sayılı kararı ile onaylandı. OLP'nin klinik tanısı Eisen ve ark.'nın kriterleri kullanılarak gerçekleştirildi (26). OLP hasta grubu, kliniğe ağızda OLP'ye bağlı yakınmaları olan, başka bir hekim tarafından OLP nedeniyle sevk edilmiş olan veya ağızdaki OLP lezyonlarının farkında olmayan hastalardan oluşturuldu. OLP grubunda çalışmaya dâhil edilme kriterleri; 18 yaş üzeri, geçirilmiş veya aktif Hepatit C enfeksiyonu bulunmayan, hamile/emzirme durumu bulunmayan, antidepresan veya kortikosteroid kullanmayan, doku biyopsini engelleyebilecek sistemik hastalığı veya ilaç kullanımı olmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireyler olarak belirlendi. Bunun dışında, ağız içinde derin cepleri bulunan hastalar, evre II, III ve IV ile derece B ve C Periodontitis hastaları çalışma dışında tutuldu. Sağlıklı kontrol grubuna 18 yaş üzeri, mukokutanöz bir hastalığı veya OLP öyküsü bulunmayan, ilaç kullanmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler dâhil edildi. Katılımcıların yaş, cinsiyet ve

sigara kullanımı gibi demografik verileri kaydedildi. Dental ve radyolojik muayene sonrasında, tüm hastalardan durumluk-sürekli anksiyete (STAI-II) formunu doldurmaları istendi. İki bölümden oluşan STAI-II ölçeğinin ilk yarısının durumlukluk kaygı ölçütünü, ikinci kısmının ise süreklilik kaygı durumunu ifade etmesi nedeniyle, kronik bir rahatsızlık olan OLP için çalışmada ölçeğin 2. bölümü kullanıldı (Tablo 1). Formlar sorumlu araştırmacıların gözetiminde, sakin ve gürültüsüz bir ortamda hasta bir süre dinlendirildikten sonra dolduruldu ve hastalara herhangi bir yönlendirme yapılmadı. STAI-II’de yer alan sorulara verilen yanıtlar Hiç (1 puan), Bazen (2 puan), Çok zaman (3 puan) ve Her zaman (4 puan) olarak puanlandı. Formda yer alan “olumlu” yapıdaki sorulara (Soru no. 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39) verilen puanların toplamı, “olumsuz” yapıdaki sorulara (Soru no. 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40) (Tablo 1) verilen puanların toplamından çıkartılarak elde edilen değer, STAI-II için bildirilen 35 sabit değeri ile toplandı. Böylece her katılımcı için bir STAI-II değeri elde edildi.

Tablo 1: STAI-II formu (2.bölüm). Olumlu yapıdaki sorular ‘*italik*’ olarak belirtilmiştir

No.		Hiç	Bazen	Çok zaman	Her zaman
21.	<i>Genellikle keyfim yerindedir</i>	1	2	3	4
22	Genellikle çabuk yorulurum	1	2	3	4
23	Genellikle kolay ağlarım	1	2	3	4
24	Başkaları kadar mutlu olmak isterim	1	2	3	4
25	Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçırmam	1	2	3	4
26.	<i>Kendimi dinlenmiş hissediyorum</i>	1	2	3	4
27.	<i>Genellikle sakin, kendine hâkim ve soğukkanlıyım</i>	1	2	3	4
28	Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim	1	2	3	4
29	Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	1	2	3	4
30.	<i>Genellikle muthuyum</i>	1	2	3	4
31	Her şeyi ciddiye alır ve endişelenirim	1	2	3	4
32	Genellikle kendime güvenim yoktur	1	2	3	4
33.	<i>Genellikle kendimi emniyette hissedirim</i>	1	2	3	4
34	Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım	1	2	3	4
35	Genellikle kendimi hüznü hissedirim	1	2	3	4
36.	<i>Genellikle hayatımdan memnunum</i>	1	2	3	4
37	Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	1	2	3	4
38	Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam	1	2	3	4
39.	<i>Aklı başında ve kararlı bir insanım</i>	1	2	3	4
40	Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor	1	2	3	4

Daha sonra tüm hastalar kendileri için uygun bir günde saat sabah 09:00’da aç karnına tükürük örneği toplanması ve periodontal muayene amacıyla çağrıldı. Tükürük kortizolündeki günlük değişimlerin etkisini en aza indirmek için tüm tükürük örneklerinin toplanması sabah 9:00 ile 10:30 arasında yapıldı (27). Hastalar Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği’nde sessiz bir ortamda 5 dakika dinlendirildikten sonra, plastik bir kaba dakikada 1 olmak üzere 5 kez tükürükleri alındı. Alınan uyarılmamış total tükürük örnekleri eppendorf kaplara aktarıldı ve laboratuvar işlemlerinin uygulanacağı döneme kadar -40 C’de ışık almayacak şekilde saklandı. Daha sonra tüm hastalarda plak ve kanama indeksleri (var/yok şeklinde % olarak) bir periodontoloji uzmanı tarafından dişlerin 4 bölgesinden ölçüldü ve periodontal durum değerlendirildi. Ölçümler Williams periodontal sondası (Hu- Friedy, Chicago, IL, ABD) ile yapıldı ve en yakın milimetreye yuvarlandı.

OLP grubu hastaları, bu işlem sonrasında doku biyopsisi amacıyla yönlendirildi. Rutin histopatolojik işlemlerin ardından, klinik tanı histopatolojik inceleme ile doğrulandı ve final tanı olarak hasta dosyasına kaydedildi. Histopatolojik inceleme sonucu OLP olarak raporlanmayan tüm hastalar çalışma dışı tutuldu.

2.1. Tükürük Kortizol ELISA analizleri

Tükürük örnekleri Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı'nda analiz edildi. Tükürük kortizol konsantrasyonları Cortisol Competitive Human ELISA Kiti (Thermo Fisher Scientific Inc.) ile belirlendi. Üretici firma tarafından ELISA kitinin ölçüm hassasiyeti 17.3 pg/mL, ölçme aralığı ise 100-3200 pg/mL olarak belirtilmişti. Örneklerin laboratuvar analizleri tek kör uygulama ile gerçekleştirildi, bu amaçla tüm örnekler analizleri gerçekleştiren araştırmacıya ardışık değil karışık sırayla sunuldu ve kodlandı. Analizler sırasında standart olarak 3200, 1600, 800, 400, 200, 100, 50 ve 0 ng/mL kortizol oranları kullanıldı. Her bir kuyucuğa standart ve numunelerden 50 µL eklendi ve üzerine 75 µL assay tamponu, 25 µL kortizol konjugatı ve 25 µL kortizol antikoruna sırası ile eklendikten sonra plate üzeri kaplama plastiği ile kapatılarak 1 saat oda sıcaklığında çalkalayıcıda inkübe edildi. Inkübasyon süresi tamamlandıktan sonra her bir kuyucuk 4 kez 300 µL yıkama tamponu ile yıkandı. Daha sonra 100 µL TMB substratı her bir kuyucuğa eklendi ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Inkübasyon süresi sonrasında reaksiyonu durdurmak amacı ile her bir kuyuya 50 µL stop solüsyonu ilave edildi. Stop solüsyonu eklendikten sonra, 10 dakika içinde 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri okundu ve kortizol seviyeleri standart değerleriyle karşılaştırılarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilecek birey sayısının hesaplanmasında, evreni bilinmeyen örneklem büyüklüğü yaklaşımı kullanıldı. OLP prevalansı $p=0,02$ ve %95 güvenle $\alpha=0,05$ 1. tip hata olasılığında, $d=0,04$ örnekleme hatası için ulaşılması gereken minimum örneklem büyüklüğü 48 olarak hesaplandı. İstatistiksel analizlerde SPSS versiyon 20 programı (International Business Machines-IBM, New York, ABD) kullanıldı. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uyumları Kolmogorov-Smirnov ($n>50$) ve Shapiro-Wilk ($n<50$) testleri ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenler iki grup arasında bağımsız 2 grup t-testi, diğerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanıldı. Nümerik ve ordinal değişkenler arası doğrusal ilişki varlığı Pearson korelasyon analiz yöntemleriyle incelendi ($p<0,05$).

BULGULAR

Çalışmaya 54 OLP hastası ve 47 sağlıklı birey olmak üzere toplam 101 hasta dâhil edildi. Çalışmaya katılan bireylere ait demografik veriler (yaş, cinsiyet, sigara) ve periodontal ölçüm değerleri (plak, sondalamada kanama) Tablo 2'de sunulmaktadır. OLP grubu ortalama yaşları 53,76 olan 41 kadın, 13 erkek, kontrol grubunu ise ortalama yaşları 49,51 olan 31 kadın, 16 erkek oluşturdu. OLP grubunda 11, kontrol grubunda 13 kişinin sigara kullandıkları saptandı. OLP ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve sigara kullanımına yönelik anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). OLP grubunda ortalama plak yüzdesi %20,48, kontrol grubunda %23,04 olarak belirlendi. Sondalamada kanama yüzdesine bakıldığında, OLP grubunda bu oran %17,02 iken kontrol grubunda %19,96 olduğu görüldü. İki grup arasında ortalama plak yüzdesi ($p=0,668$) ve sondalamada kanama ($p=0,368$) yüzdesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. OLP grubundaki bireylerden 10'u klinik olarak gingivitis hastası olarak tanımlanırken, kontrol grubunda gingivitis olarak tanımlanan hasta sayısı 11'di ($p=0,546$).

OLP ve kontrol grubundaki bireylere ait STAI-II skorları ve ortalama tükürük kortizol değerleri Tablo 3'te sunulmaktadır. OLP grubunda ortalama STAI-II değerleri 47,54, kontrol grubunda ise 42,60 olarak hesaplandı (Şekil 1). OLP grubunun ortalama STAI-II skorunun sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,002$). Ortalama tükürük kortizol seviyeleri OLP grubunda 3337,11 pg/ml, kontrol grubunda ise 3864,30 pg/ml idi. Sağlıklı kontrol

grubunda ortalama tükürük kortizol seviyesinin OLP grubuna oranla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ortaya kondu ($p=0,005$). OLP ve kontrol grupları STAI-II skorlarına göre hafif, orta ve ağır anksiyete olarak sınıflandırıldığında, OLP grubundaki bireylerin %14,8'i hafif, %77,8'i orta ve %7,4'ü ağır anksiyeteye sahip olarak tanımlandı. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %31,9, %66 ve %2,1 olarak belirlendi (Şekil 1). Korelasyon analizleri, OLP grubunda yaş ve STAI-II ile sondalamada kanama yüzdesi arasında pozitif bir ilişki varlığını gösterdi. Buna göre, yaş arttıkça STAI-II skoru ($p=0,020$) ve sondalamada kanama yüzdesi de ($p=0,028$) buna paralel bir artış sergiledi. OLP ve kontrol gruplarında sondalamada kanama yüzdesi ve plak yüzdesi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ve kanamanın plakla paralel olduğu belirlendi (Tablo 4). Her iki grupta da STAI-II skoru ve tükürük kortizol seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.

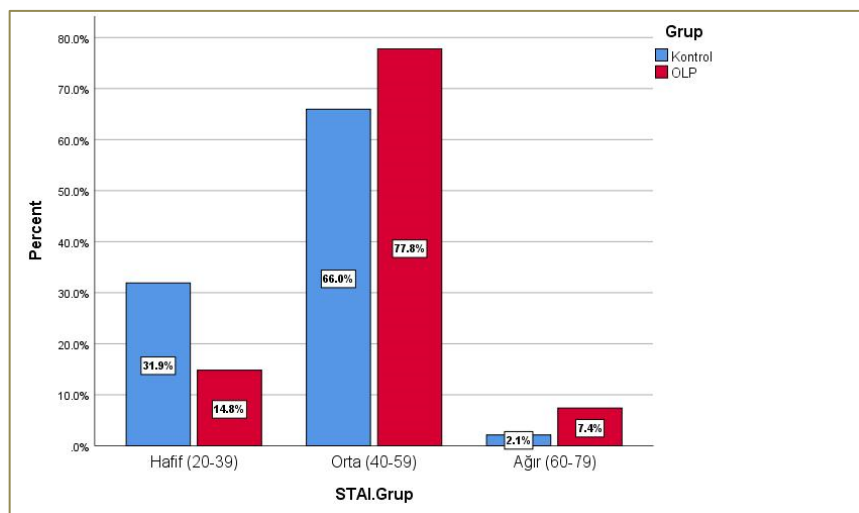
Tablo 2: Katılımcıların Demografik Verileri ve Periodontal Değişkenler

	OLP Grubu n=54	Kontrol Grubu n=47	p
Yaş (Yıl)	53,76 ± 11,81	49,51 ± 9,79	0,054
Cinsiyet (K/E)	41/13	31/16	0,269
Sigara (var/yok)	11/43	13/34	0,391
Plak (%)	20,48 ± 9,37	23,04 ± 13,76	0,668
Sondalamada kanama (%)	17,02 ± 11,20	19,96 ± 14,15	0,368
Periodontal Enflamasyon (Gingivitis/Sağlıklı)	10/44	11/36	0,546

Tablo 3: OLP ve Kontrol Gruplarında Ortalama STAI-II Değerleri ve Tükürük Kortizol Seviyeleri

	OLP Grubu n=54	Kontrol Grubu n=47	p
STAI -II skoru	47,54 ± 8,11	42,60 ± 7,68	0,002*
Tükürük kortizol (pg/mL)	3337,11 ± 991,91	3864,30 ± 1224,24	0,005*

*İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$).



Şekil 1: OLP Ve Kontrol Gruplarında STAI-II Skorlarına Göre Hesaplanmış Hafif, Orta ve Ağır Anksiyete Dağılımı.

Tablo 4: OLP ve Kontrol Gruplarında Korelasyonlar

OLP grubunda (n=54) korelasyonlar				
	Yaş	STAI-II	Plak (%)	Sondalamada kanama (%)
Yaş				
STAI-II skoru	0,020*			
Plak (%)	0,236	0,881		
Sondalamada kanama (%)	0,028*	0,692	0,000*	
Tükürük kortizol (pg/mL)	0,649	0,507	0,483	0,407
Kontrol grubunda (n=47) korelasyonlar				
	Yaş	STAI-II	Plak (%)	Sondalamada kanama (%)
Yaş				
STAI-II skoru	0,846			
Plak (%)	0,145	0,600		
Sondalamada kanama (%)	0,363	0,748	0,000*	
Tükürük kortizol (pg/mL)	0,652	0,402	0,750	0,583

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (2-tailed)

TARTIŞMA

Oral mukozayı etkileyen kronik enflamatuvar bir hastalık olan OLP'nin malign transformasyon oranı farklı araştırmalarda %0 ila %12,5 arasında bildirilmiştir (7). Bu nedenle tüm OLP lezyonları klinik olarak izlenmeli, kırık, keskin kenarlı dolgular ve diş sıkma alışkanlığı gibi kronik travma etkenleri elimine edilmelidir (5,7). Hastalığın özellikle eroziv/ülseratif formlarının displazi açısından risk taşıması nedeniyle tedavi sonrası 3-6 ay aralıklarla klinik kontrol önerilmektedir (5). Çalışmamızda OLP'li hastalarda kaygı/stres seviyesi, tükürük kortizol düzeyi ve periodontal klinik parametrelerin sağlıklı hasta grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Sonuçlar, OLP ve kontrol grupları arasında gingivitis tablosu görülme sıklığı, sondalamada kanama ve plak yüzdesi gibi periodontal ölçümler bakımından anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımları da benzerlik görünürken, literatürle uyumlu olarak OLP grubunda kadınların sayısının erkeklere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (1,2).

Literatürde OLP lezyonlarının ortaya çıkmasında ilaçlar, kontak alerjenler ve viral patojenlerin yanı sıra psikolojik etmenlerin de etkili olabileceğini bildiren çok sayıda çalışma mevcut olup, bu çalışmalarda stres ve kaygının OLP gelişimi için predispozan bir faktör olduğu görüşü desteklenmiştir (10). STAI ve benzeri ölçekler kullanarak stres ve anksiyete seviyelerinin değerlendirildiği araştırmaların büyük çoğunluğunda, OLP grubundaki stres seviyelerinin kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Vallejo ve ark. (28) anksiyete ve depresyonun OLP gelişimini etkileyebilecek risk faktörleri olduğunu öne sürerken, Hampf ve ark. (29) zihinsel stresin artış gösterdiği dönemlerde OLP klinik bulgularında artışın gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Toplam 6815 hastayı içeren 51 araştırmanın dâhil edildiği güncel bir sistematik derleme ve meta analizde (30), OLP hastalarında %31,9, oranında depresyon, %54,76 anksiyete ve %41 oranında stres gözlemlendiği belirlenmiş ve bu oranların sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak (8,10), bireyin stres seviyesini tanımlayan ortalama STAI-II (süreklilik kaygı durumu) değerinin OLP grubunda sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde olduğu yüksek saptanmıştır.

OLP hastaları ve sağlıklı bireylerde stres seviyesinin kan, serum veya ve tükürükteki kortizol seviyesini ölçerek belirleyen veya antidepresan kullanımı sonrasında OLP lezyonlardaki remisyonu

değerlendiren çalışmalar da literatürde bulunmaktadır (26,27). Güncel bir meta analizde, toplam 10 araştırmada yer alan 269 OLP ve 268 sağlıklı kontrol hastasının verileri değerlendirilmiş (20), OLP hastalarında tükürük kortizol seviyelerinin sağlıklı gruba oranla anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (4,27 ng/mL, 95% CI: 2,33, 6,21; $P < 0,0001$). Eroziv ve retiküler OLP'li hastalardaki serum kortizol seviyelerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada, eroziv OLP'li grupta kortizol seviyesinin daha yüksek olduğu, ancak retiküler OLP'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (31). Araştırmacılar, eroziv varyantta daha yüksek serum kortizol seviyesi gözlenmesini bu bireylerin daha fazla emosyonel strese maruz kalmalarına bağlamışlardır. Delavarian ve ark. (32) altı ay boyunca antidepresan ilaç kullanımı bildirilen çalışma grubundaki bireylerin OLP lezyonlarının boyutlarında, kontrol grubuna oranla anlamlı bir azalma gözlemişlerdir. Benzer şekilde, güncel bir vaka raporunda da psikolojik problemleri takiben ortaya çıkan OLP lezyonlarının tedavi rejimine antidepresan ilaçların da dâhil edilmesi ile lezyonların ve hastanın semptomlarında remisyon gözlemlendiği bildirilmiştir (33).

Kortizolün büyük bir kısmı serumda proteine bağlıdır ve serumda serbest kortizolün analizi güç ve maliyetli bir işlemdir. Bunun yanı sıra kan örnekleme hastaya rahatsızlık veren invaziv bir girişimdir. Bu nedenle çalışmamızda kortizolün büyük bir kısmının serbest formda bulunduğu ve serumdaki bağlanmamış kortizol fraksiyonunu yansıtan tükürük örnekleme uygulanmıştır. Kolay, güvenli ve non-invaziv şekilde toplanabilen tükürük, aynı zamanda ekonomik bir tanısal araç olarak kabul edilmektedir (34). OLP hastalarında tükürük kortizol seviyelerinin incelendiği araştırmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Tükürük kortizol seviyelerinin OLP gruplarında anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildiren araştırmalar çoğunlukta olmakla birlikte (11-13,15,16,18,20), OLP ve kontrol grupları arasında kortizol seviyesi açısından anlamlı bir fark bulunmadığını (17,19) ya da OLP grubunda daha kortizol seviyesinin daha düşük olduğunu (27) belirten çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda OLP grubunda ortalama STAI-II (süreklilik kaygı durumu) değerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu saptanmış, ancak bu farklılığın tükürük kortizol seviyelerine yansımada gözlenmiştir. Bulgular arasındaki farklılıklar kullanılan biyomoleküler yöntem, katılımcı profili ve hastaların sosyodemografik özelliklerinden etkilenebilmektedir (14). Bununla birlikte, çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olan ve OLP hastalarında anksiyete skoru ve tükürük kortizol seviyesi arasında bir korelasyon bulunmadığını bildiren bir araştırma da literatürde yer almaktadır (19). Ivanovski ve ark. (35) kortizol ölçümlerindeki farklılıkların bireylerin beslenme alışkanlıkları ve gıda rezorpsiyonundan da etkilenebileceğini bildirmişlerdir. Yanı sıra, vücutta fiziksel ve zihinsel stresin hızlı şekilde kortizol artışına yol açtığı bilinmektedir. Stresli durumlarda kandaki kortizol seviyesi birkaç dakika içinde artmakta ve stresörler beyin sapı yoluyla hipotalamusa ulaşarak hipofizdeki CRF hormonu (kortikotropin salgılatıcı faktör) düzeyini artırmaktadır. Bu aşamaların tümü, birkaç dakika içinde kana yüksek kortizol salgılanmasına yol açmakta ancak bu süreç toplam 1-2 saat sürmektedir. Bu nedenle, kanda veya tükürükteki yüksek kortizol seviyelerinin bireyde yüksek anksiyeteden ziyade, anlık bir strese işaret edebileceği de bildirilmiştir (14). Dental anksiyete, diş ağrısı, diş hekimi fobisi gibi durumların kandaki kortizol seviyesinde artışa yol açabileceği (20) göz önüne alındığında; çalışmamızda kontrol grubunun dental yakınmalar veya kontrol amacıyla bir diş hekimliği fakültesine başvuran bireylerden oluşması, bu grupta görülen yüksek tükürük kortizol seviyesini açıklayabilmektedir.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar, araştırmaya katılan hastalarda psikolojik faktörlerin etkisinin nöroendokrin etkenlerden daha baskın olabileceğini düşündürmekle birlikte, örneklem grubundaki hasta sayısının bu çıkarımı yapmak için yeterli olmadığı göz önüne alındığında, daha fazla sayıda OLP hastası üzerinde ve rastgele seçilen kontrol gruplarında bu bulgunun geçerliliğinin incelenmesi önerilmektedir.

Araştırmamızda bireyin stres seviyesini tanımlayan ortalama STAI-II (Sürekli Kaygı Envanteri-II) skorunun OLP (Oral Liken Planus) grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Tanı konulduğunda psikolojik stres düzeylerinin objektif bir ölçekle değerlendirilmesi ve OLP hastalarının tedavisinde uygulanacak multidisipliner yaklaşıma

psikolojik/psikiyatrik uzmanların da dahil edilmesinin, tedavinin etkinliğinin artırılmasında, remisyonların kontrolünde ve hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Teşekkür: Bu çalışma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (Proje no:18-DİŞ 013) tarafından desteklenmiş olup, araştırmamızın gerçekleşmesi için gerekli maddi destek sağlayan Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğüne teşekkürlerimizi sunarız. İstatistiksel analizlerin yapılmasında Doç. Dr. Timur Köse'ye ve kullanılacak materyallerin belirlenmesinde katkılarından dolayı Prof. Dr. Ayşe Nalbantsoy'a teşekkürlerimizi sunarız.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada, “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, bahsi geçen yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediğini taahhüt ederiz.

“Oral Liken Planus Hastalarında Tükürük Kortizol Seviyesi, Kaygı Durumu ve Periodontal Enflamasyonun Değerlendirilmesi” adlı çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.03.2016 tarih ve 16-3.2/34 sayılı kararı ile etik kurul onayı almıştır.

KAYNAKÇA

1. Gorouhi, F., Davari, P., Fazel, N. 2014. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Scientific World Journal*, 2014, 742826.
2. Parashar, P. 2011. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am*, 44(1), 89-107.
3. Eisen, D. 1999. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 88(4), 431-436.
4. Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. V., González-Moles, M. Á., Kerr, A. R., Lodi, G., Mello, F. W., Monteiro, L., Ogden, G. R., Sloan, P., Johnson, N. W. 2021. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*, 27(8), 1862-1880.
5. Georgakopoulou, E. A., Achdari, M. D., Achdari, M., Foukas, P. G., Kotsinas, A. 2012. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2012, 759626.
6. Chainani-Wu, N., Silverman, S. J., Lozada-Nur, F., Mayer, P., Watson, J. 2001. Oral lichen planus: Patient profile, disease progression and treatment responses. *Journal of the American Dental Association*, 132(7), 901–909.
7. Giuliani, M., Troiano, G., Cordaro, M., Corsalini, M., Gioco, G., Lo Muzio, L., Pignatelli, P., Lajolo, C. 2019. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis*, 25(3), 693-709.
8. Aghbari, S., Abushouk, A., Attia, A., Elmarazy, A., Menshaw, A., Ahmed, M., Ahmed, E. 2017. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncology*, 68, 92–102.
9. Sawyers, C., Sheerin, C., Moore, A. A., Neigh, G., Hettema, J. M., Roberson-Nay, R. 2024. Genetic and environmental influences on alpha amylase stress reactivity and shared genetic covariation with cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 161, 106922.
10. Chaitanya, N. C., Reshmapriyanka, D., Pallavi, K., Ameer, S., Appala, A., Chowdhary, A., Prabhat, T., Pota Ratna, M., Sai Sowmya, B., Vaishnavi, C., Bontala, P. 2020. Serological and psychological assessment of patients with oral lichen planus using serum cortisol levels and hads questionnaire—a case control study. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 27(2), e19-e27.
11. Kaur, B., Sunil, M. K., Trivedi, A., Singla, N., Garg, S., Goyal, N. 2015. Salivary Cortisol as a Diagnostic Marker in Oral Lichen Planus. *J. Int. Oral Health*, 7, 43–48.
12. Nadendla, L. K., Meduri, V., Paramkusam, G., Pachava, K. R. 2014. Association of salivary cortisol and anxiety levels in lichen planus patients. *J. Clin. Diagn. Res*, 8, ZC01–ZC03. doi: 10.7860/JCDR/2014/8058.5225.
13. Koray, M., Dülger, O., Ak, G., Horasanli, S., Uçok, A., Tanyeri, H., Badur, S. 2003. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis*, 9, 298–301.
14. Nosratzahi, T., Arbabi-Kalati, F., Salimi, S., Honarmand, E. 2014. The Evaluation of Psychological Factor and Salivary Cortisol and IgA Levels in Patients with Oral Lichen Planus. *Zahedan J. Res. Med. Sci*, 16, 31–34.
15. Taghavi Zenouz, A., Mehdipour, M., Dadashzadeh, H., Rafieyan, S. 2014. Evaluation of relationship between salivary cortisol levels and stress intensity in oral lichen planus patients. *Der. Pharm. Lett*, 6, 459–461.
16. Miricescu, D., Totan, A., Calenic, B., Mocanu, B., Greabu, M. 2015. Salivary and serum cortisol in patients with periodontal disease and oral lichen planus. *Stomatol. Edu J*, 2, 51–56.
17. Girardi, C., Luz, C., Cherubini, K., de Figueiredo, M. A., Nunes, M. L., Salum, F. G. 2011. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch. Oral Biol*, 56, 864–868.
18. Karthikeyan, P., Aswath, N. 2016. Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. *J. Oral Sci*, 58, 237–240.
19. Vassandacoumara, V., Daniel, J. M. 2017. Correlation between salivary cortisol levels and Hospital Anxiety and Depression scores in oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Stomatol. Dis. Sci*, 1, 103–108.

20. Lopez-Jornet, P., Cayuela, C. A., Tvarijonaviciute, A., Parra-Perez, F., Escribano, D., Ceron, J. 2016. Oral lichen planus: Salival biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. *J. Oral Pathol. Med*, 45, 211–217.
21. Lin, A., Mertens, A. N., Rahman, M. Z., et al. 2024. A cluster-randomized trial of water, sanitation, handwashing and nutritional interventions on stress and epigenetic programming. *Nat Commun*, 15(1), 3572.
22. Robson, E., Norris, T., Hamer, M., Costa, S., Hardy, R., Johnson, W. 2021. The relationship of childhood adversity with diurnal cortisol patterns and C-reactive protein at 60–64 years of age in the 1946 National Survey of Health and Development. *Psychoneuroendocrinology*, 132, 105362.
23. Pantell, M. S., Silveira, P. P., de Mendonça Filho, E. J., et al. 2024. Associations between Social Adversity and Biomarkers of Inflammation, Stress, and Aging in Children. *Pediatr Res*, 95(6), 1553–1563. doi:10.1038/s41390-023-02992-6.
24. Hajishengallis, G., Chavakis, T. 2021. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*, 21, 426–440.
25. Pekiner, F. N., Borahan, M. O., Özbayrak, S. 2014. Oral Liken Planus (OLP)’lu Bireylerde Kortizol, Anksiyete ve Depresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *MÜSBED*, 4(1), 24–28.
26. Eisen, D., Carrozzo, M., Bagan Sebastian, J. V., Thongprasom, K. 2005. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis*, 11(6), 338–349.
27. Rödström, P. O., Jontell, M., Hakeberg, M., Berggren, U., Lindstedt, G. 2001. “Erosive oral lichen planus and salivary cortisol”, *J. Oral Pathol. Med. Off. Publ. Int. Assoc. Oral Pathol. Am. Acad. Oral Pathol*, 30(5), 257–263. doi: 10.1034/j.1600-0714.2001.300501.x.
28. Vallejo, M. J., Huerta, G., Cerero, R., Seoane, J. M. 2001. “Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus”, *Dermatol. Basel Switz*, 203(4), 303–307.
29. Hampf, B. G., Malmström, M. J., Aalberg, V. A., Hannula, J. A., Vikkula, J. 1987. “Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus”, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*, 63(4), 429–432.
30. De Porras-Carrique, T., González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., Ramos-García, P. 2022. Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 26(2), 1391–1408.
31. Lowental, U., Pisanti, S. 1984. Oral lichen planus according to the modern medical model. *J Oral Med*, 39, 2244.
32. Delavarian, Z., Javadzadeh-Bolouri, A., Dalirsani, Z., Arshadi, H. R., Toofani-Asl, H. 2010. The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 15, 322–327.
33. Song, X., Wu, X., Wang, C., Sun, S., Zhang, X. 2021. Case Report: Treatment of oral lichen planus with a focus on psychological methods. *Front Psychiatry*, 12, 731093.
34. Javaid, M. A., Ahmed, A. S., Durand, R., Tran, S. D. 2016. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofac Res*, 6(1), 66–75.
35. Ivanovski, K., Nakova, M., Warburton, G., Pesevska, S., Filipovska, A., Nares, S., Nunn, M. E., Angelova, D., Angelov, N. 2005. Psychological profile in oral lichen planus. *J Clin Periodontol*, 32(10), 1034–1040.