T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

PERİODONTAL HASTALIK İLE ROMATOİD ARTRİT ARASINDAKİ İLİŞKİ

DOKTORA TEZİ

Dt. H. Eymen ÖDEVOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Mihtikâr GÜRSEL

KONYA-2006

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	**1**
2. LİTERATÜR BİLGİ	**3**
2.1. Periodontal Hastalık ve Patogenezi	3
2.1.1. Gingivitis	3
2.1.2. Periodontitis	4
2.1.3. Mikrobiyal Dental Plak	7
2.1.4. Doku Yıkımı	11
2.2. Romatoid Artrit (RA) ve Patogenezi	14
2.2.1. Patogenez	15
2.2.2. RA'in Etiyopatogenezi	16
2.2.2.A. Cinsiyet	17
2.2.2.B. Genetik Faktörler	17
2.2.2.B.1. HLA ile İlgili Faktörler	18
2.2.2.B.2. HLA Dışı Faktörler	20
2.2.2.C. RA'ya Yol Açabilecek Çevresel Faktörler	20
2.2.3. Romatoid Sinoviyumda Histopatoloji	21
2.2.4. RA Etiyopatogenezinde Modeller	22
2.2.5. RA'te Klinik Bulgular	23
2.3. Periodontal Hastalık ve RA Arasındaki Ortak Patogenez	24
2.3.1. Periodontal Patojenler ve RA	25
2.3.2. İmmünogenetik Özellikler	26
2.3.3. Doku Yıkımı	27
3.MATERYAL VE METOD	**34**
3.1. Araştırma Grubu	34
3.1.1. RA Gurubu	34

3.1.2. Kontrol (KONT) Grubu	34
3.2. Medikal Değerlendirme	34
3.3. Dental Değerlendirme	35
3.3.1. Dental Hikaye	35
3.3.2. İntraoral Muayene	35
3.3.3. Periodontal Muayene	35
3.3.3.1. Sondlama Cep Derinliği (SCD)	**35**
3.3.3.2. Gingival İndeks (Pİ)	36
3.3.3.3. Plak İndeksi	36
3.3.4. Klinik Ataşman Kaybı	36
3.3.5. Radyolojik Değerlendirme	37
3.3.5.1. Alveoler Kemik Kaybı	37
3.5. Ağızda Kalan Diş Sayısı	37
3.4.Verilerin İstatistiksel Analizi	37
4.BULGULAR	**39**
4.1. Araştırma Grubu	39
4.2. Klinik Periodontal Değerlendirme	39
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	**42**
6.ÖZET	**48**
7.SUMMARY	**49**
8.KAYNAKLAR	**50**
9.ÖZGEÇMİŞ	**59**
10.TEŞEKKÜR	**60**

KISALTMALAR

Aa	*Actinobacillus actynomycetemcomitans*
AKK	Alveoler kemik kaybı
ARA	America Rheumatism Assocation
CADIA	Bilgisayar destekli yoğunluk görüntüleme analiz sistemi
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
E. coli	*Escherichia coli*
EBV	*Epstein-Barr virüsü*
F. nucleatum	*Fusobacterium nucleatum*
Gİ	Gingival indeks
GM-CSF	Granülosit-makrofaj-koloni stimülan faktör
İLA	İnsan lökosit antijen
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
IŞP	Isı şok protein
KAK	Klinik ataşman kaybı
KD	Ağızda kalan toplam diş sayısı
KONT	Kontrol
LPS	Lipopolisakkarit
MMP	Matriks metalloproteinaz
NSAİ	Nonsteroid antienflamatuvar ilaç
Ort	Ortalama
P. gingivalis	*Porphyromonas gingivalis*
P. intermedia	*Prevotella intermedia*

P. micros	*Peptostreptococcus micros*
PG	Prostaglandin
Pİ	Plak indeksi
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
SCD	Sondlama cep derinliği
SS	Standart sapma
T. forsythensis	*Tannerella forsythensis*
TGF	Transforming growth faktör
THR	T hücre reseptörleri
TIMP	Tissue inhibitors of metalloproteinase
TNF	Tümör nekroz faktör
V. recta	Volinella recta

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1	Periodontal patojenler ve RA üzerine olası etkileri	26
Tablo 4–1	RA ve KONT grubu bireylerin yaş ortalamaları, cinsiyet oranları ve RA hastalarının RA süresi ortalamaları (standart sapma veya yüzde)	39
Tablo 4.2	Her iki grubun periodontal parametre ortalama değerleri ve aralarındaki farkın önem kontrolü (Mann-Whitney U testi)	40
Tablo 4.3	Her iki gruptaki periodontitis tanısı konan bireylerin sayıları ve % oranları (iki oran arasındaki farkın önem kontrolü)	41
Tablo 4.4	Periodontitis ile RA arasındaki ilişki (odds ratio)	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Sağlıktan gingivitis ve periodontitise ilerleme süreci ve bu sürece etki eden faktörler	4
Şekil 2.2	İnsan Periodontitis Patogenez Modeli	14
Şekil 2.3	RA ve PH arasındaki yaygın ortak patolojik mekanizmalar	30
Şekil 2.4	Periodontal hastalık ve RA arasındaki olası patogenez modeli	32

1. GİRİŞ

Toplumun %90'ından fazlasını etkileyen ve insanlarda en sık görülen hastalık olan gingivitis, dişeti ile sınırlı olup daha derin periodontal dokuların etkilenmediği enflamatuvar bir durumdur. Periodontitis ise, gram-negatif ve anaerobik bakterilerin derin periodontal dokular olan alveoler kemik ve periodontal ligamente ulaştığı ve bu dokuların yıkımına neden olan enfeksiyöz bir hastalıktır. Aktif ve pasif dönemler içeren periodontitis, tedavi edilmediği takdirde, destek periodontal dokuların tamamının yıkımına neden olur. Sonuçta hastalığa maruz kalan diş veya dişlerin kaybı söz konusudur. Periodontitisin agresif türlerinde kronik türlerine oranla, destek periodontal dokulardaki yıkım daha şiddetlidir ve dolayısı ile dişlerin kaybı daha kısa zamanda meydana gelir. Genetik olarak periodontitise yatkınlık gösteren, bir takım sistemik hastalıklara maruz kalan veya immün sisteminde fonksiyon bozukluğu olan bireylerde görülen agresif türlerde genç yaşlarda tüm dişlerin kaybı görülebilmektedir. Bütün bu olayların etkeni olan dental plakta 400'e yakın bakteri türü bulunmaktadır. Ancak periodontal yıkım, sayıları 20 civarında olan spesifik bakteriler tarafından gerçekleştirilmektedir. Derin periodontal dokulara invaze olabilme yeteneğine sahip olan bakterilerin çeşitli virülan faktörleri ve toksik ürünleri ile bunlara karşı konağın verdiği immün cevapla birlikte ortama salınan enflamatuvar mediyatörler periodontal doku yıkımını gerçekleştirmektedirler.

Romatoid Artrit (RA) dünya nüfusunun % 1–2'sini etkileyen, etiyololojisi tam olarak bilinmeyen ve ilk olarak eklemleri tutan kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın gelişmesinde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin önemli rolünün olduğu düşünülmektedir. Hastalığın kadınları tutma oranı erkeklere göre üç kat fazladır. Çevresel faktörler ile ilgili verilerin sınırlı olmasına karşın, özellikle insan lökosit antijen (İLA) DR4 ile RA arasındaki ilişkinin tanımlanmasının ardından, hastalığa yatkınlığı arttıran genetik faktörler ile ilgili bilgiler hızla artmıştır. Romatoid artrite genetik

yatkınlığın yanında çeşitli bakteri ya da virüslerin de neden olabileceği de iddia edilmiştir. İnsan lökosit antijen kompleksi taşıyan monositler ve sinoviyal hücreler ile T ve B lenfositler arasındaki olası etkileşimle RA gelişmeye başlar. Ortama pro-enflamatuvar sitokinlerin de dahil olması ile hastalık; eklem yapılarında ve kemikte yıkımın oluşmasına kadar ilerler.

Romatoid artrit ve periodontitisin etiyololojileri farklı gibi görünmesine rağmen patogenezleri arasında oldukça benzerlikler görülmektedir. Periodontitisteki doku yıkımı ve enflamatuvar cevabın sadece periodontal dokularla sınırlı kaldığı görüşünün aksine, periodontitisin sistemik sağlık üzerinde birtakım değişikliklere neden olabileceği belirtilmiştir. Periodontitis ve RA'nın ortak potansiyel patojenik mekanizmalara sahip olması, enfeksiyoz hastalıkların RA için bir risk faktörü olabileceği düşüncesinin var olması, periodontitisin de RA için bir risk faktörü olabileceği ihtimalini ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmada da mikrobiyal dental plağın etkisi ile başlayan ve kronik bir enfeksiyon olarak devam eden periodontitisin RA üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR BİLGİ

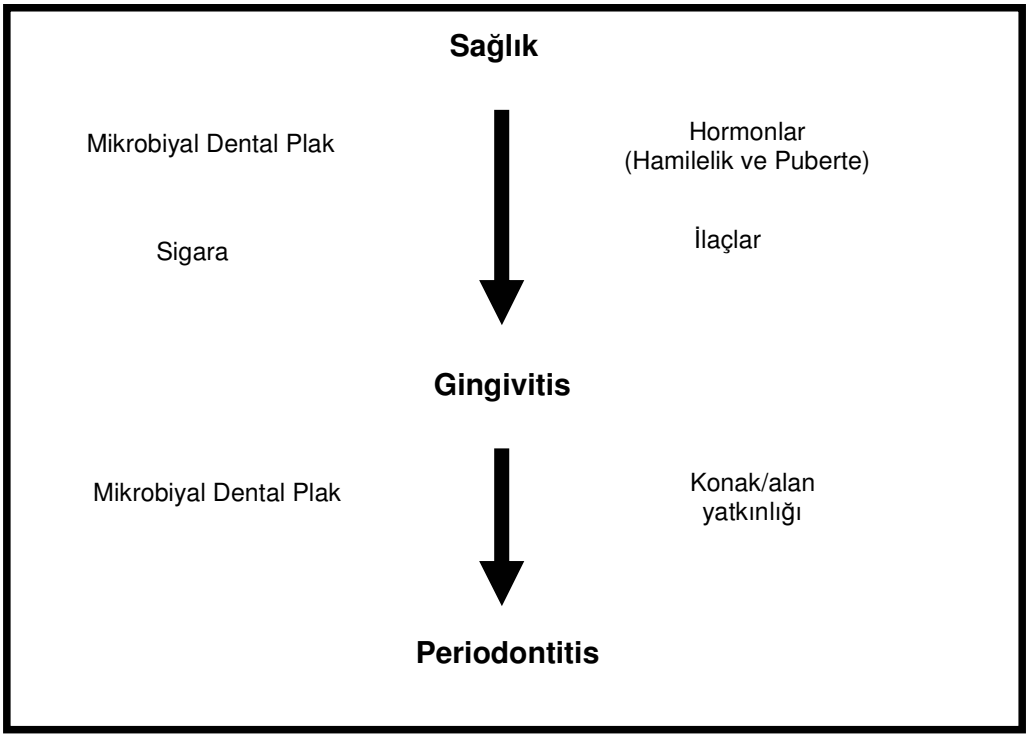
2.1. Periodontal Hastalık ve Patogenezi

Periodontal hastalık; dişleri çevreleyen destek dokuların bakteriyel enfeksiyonlara karşı verdikleri lokalize enflamatuvar reaksiyonlar ile başlayıp devamında bu dokuların yapısının ve bütünlüğün bozulması ile sonuçlanan patolojik bir durumdur (Brown ve Löe 1993). Periodontal hastalık; gingivitisi veya periodontitisi ifade eder. Gingivitis, dişler üzerinde oluşan mikrobiyal dental plağa karşı dişetinin verdiği immün cevap sonucunda oluşan enflamatuvar durumdur. Bununla birlikte, gingivitisin sigara, belirli bir takım ilaçlar, hamilelik ve puberte döneminde ortaya çıkan hormonal değişiklikler ile seyri değişebilir. Periodontitis ise gingivitisi takip eder ve bireyin immün ve enflamatuvar cevap verme özelliğine göre değişkenlik gösterir. Periodontitis mikrobiyal dental plakla başlar ve dişleri destekleyen dokular olan periodontal ligament, kemik ve yumuşak dokuların yıkımını içerir. Dolayısıyla dişlerin kaybına neden olduğu için en önemli periodontal hastalıktır. Ancak toplumda gingivitise oranla daha az sıklıkta görülmektedir (Kinane 2001).

2.1.1.Gingivitis

Dişetinin bakteriyel enfeksiyona verdiği cevap ve devamında gelişen enflamatuvar durumu ifade eden gingivitiste doku yıkımı orta düzeydedir, sadece dişeti ile sınırlıdır ve yıkılan dokunun tamiri mümkündür. Gingivitis toplumun %90'ından daha fazlasını etkiler (Brown ve Löe 1993). Kronik gingivitis, diş fırçalamayı bırakan bireylerde 10–20 gün içerisinde yaygın bir şekilde izlenir. Dişetine komşu diş yüzeyinde plak birikimi devam ettikçe gingivitis daha belirgin hale gelir. Gingivitiste doku yıkımı yüzeyel düzeyde dişeti bağdokusuyla sınırlı olarak kalır. Doku yıkımının daha derin periodontal destek dokulara ulaşıp periodontitis haline dönüşüp dönüşmeyeceği önceden belirlenebilecek bir durum değildir (Page ve ark 1997). Ginvitiste dişeti ödemli, hiperemik ve enflamedir. Ancak bu klinik bulgular, puberte dönemindeki çocuklarda, hamilelik durumunda yani hormonal

düzensizliğin üst düzeye çıktığı dönemlerde daha belirgindir. Ayrıca, belirli birtakım ilaçlar örneğin; fenitoin (epilepsinin kontrolünde kullanılan), siklosporin-A (immünosupresif bir ajan) ve nifedipin (kalsiyum kanal blokörü), kullanan kişilerin yaklaşık %30'unda dişeti büyümesine neden olurlar. Dişeti büyümesi mikrobiyal dental plağa karşı verilen aşırı enflamatuvar cevap sonucunda gelişen bir durumdur. Sigara kullanımı da gingivitisi etkileyen bir faktördür. Sigara, gingival enflamasyonu azaltıcı yönde etki gösterir. Nikotin damarlarda daralmaya yol açar ve böylece dişeti oluğu sıvısında ve dokudaki ödemde azalma meydana gelir (Kinane 2001).



Şekil 2–1: *Sağlıktan gingivitis ve periodontitise ilerleme süreci ve bu sürece etki eden faktörler*

2.1.2.Periodontitis

Periodontitis; mikrobiyal dental plağa karşı dişi destekleyen dokuların vermiş olduğu enflamatuvar cevap sonrasında periodontal dokularda geri dönüşü olmayan doku yıkımı ve diş kaybının gözlemlendiği bir hastalıktır. Periodontitis; hastalığın gelişimi süresince doku yıkımında aktif ve pasif dönemlerin izlendiği, kronik olarak ilerleyen bir hastalıktır. Başlangıç

dönemlerinde fark edilemiyecek semptomları vardır. Periodontal cep derinliği artışı ve/veya kemik kaybının radyograflarla tespiti ve ataşman kaybı, periodontitis teşhisi için yeterli faktörlerdir (Champagne ve ark. 2003). Periodontal cep, periodontal hastalığın en önemli bulgularından biri olup dişeti oluğunun patolojik olarak derinleşmesi şeklinde tanımlanır. Dişeti oluğunun derinleşmesi ile dişeti marjini ve/veya dişeti ataşmanı apikale doğru yer değiştirir. Peridontal cep derinliği arttıkça destekleyici periodontal dokularda daha fazla kayıp ortaya çıkar ve bu durumda, ilgili diş veya dişlerin kaybı söz konusudur. Periodonsiyumdaki bakteriyel değişikliklere cevap olarak dişetinde enflamasyon gelişimi, periodontal hastalığın başlangıcına zemin hazırlamış olur. Normal derinlikteki dişeti oluğundan periodontal cep oluşumuna geçiş, dental plaktaki bakteriyel hücrelerin kompozisyonu ile yakından ilişkilidir. Sağlıklı dişetini, çoğunluğunu kok ve çomak türünden bakterilerin oluşturduğu az sayıda bakteri kolonisi işgal eder. Hastalıklı dişetinde ise spiroketlerin ve hareketli çomakların sayısı oldukça artmıştır. Ancak bu bakterilerin varlığı hastalığın başlaması veya ilerlemesi için tek belirleyici faktör değildir (Carranza 1996).

Periodontitis pek çok etkene bağlı bir hastalıktır. Başlangıcı için patojenik bakterilerin varlığı gereklidir ancak bu tek başına yeterli değildir. Bireyin mikrobiyal değişiklere karşı vereceği immün ve enflamatuvar cevabın niteliği dişi destekleyen dokularda yıkım meydana gelip gelmemesinde kritik bir rol oynar. Bu immün ve enflamatuvar cevap ise genetik, çevresel ve kişisel özellikler (hijyen, kötü alışkanlılar vb.) gibi pek çok faktörün etkisi altındadır. Hastalığın ilerlemesinde pek çok faktör rol oynamasına rağmen hastalığın gelişmesinde diş ve çevresiyle ilgili lokal faktörler değil de genellikle hastanın sistemik durumu daha çok rol oynamaktadır (Champagne ve ark. 2003).

Periodontitisin etiyololojisine, oluş hikayesine, ilerleme hız ve modeline göre çeşitli tipleri vardır (Page ve ark.1997). İlerleme hızına göre tüm periodontitis vakalarının % 10-15' ini hızlı ilerleyen periodontitis, % 80'nini orta düzeyde ilerleyen periodontitis ve %5-10'nu da

çok az ilerleme gösteren veya hiç ilerleme göstermeyen periodontitis teşkil etmektedir (Mercado ve ark. 2003). Bu farklı tiplerin oluşmasına, subgingival mikrobiyal floranın kompozisyonu ve mikrobiyal atağa karşı konak cevabını modifiye eden faktörler katkıda bulunurlar. Periodontitis başlangıcında bakterilerin varlığı mutlak şart olmasına rağmen hastalığın ilerlemesi için bireye ait immün cevabın niteliği kilit rol oynamaktadır (Page ve ark.1997). Daha önceki dönemlerde tüm gingivitislerin ilerleyerek periodontitise dönüştüğüne inanılıyordu. Artık bugün yaygın olan görüş gingivitisin periodontitisten önce meydana geldiği ancak tüm gingivitislerin periodontitise dönüşmediği şeklindedir (Brown ve Löe 1993).

Periodontitis pek çok değişkene bağlı bir hastalık olduğu için hem birey bazında hem de dişler bazında farklı özellikler göstermektedir. Tüm bireyleri ve dişleri aynı şekilde etkilemediği için kişi ve alan spesifik bir hastalıktır. Periodontitisin bu özelliği çerçevesinde, günümüzde hangi gingivitisli alanın ilerleyerek periodontitisli bir alan haline dönüşeceğini önceden tespit etmek mümkün olmadığı için tüm gingivitis olgularını ilerlemeden tedavi yoluna gitmek koruyucu bir yaklaşım olacaktır (Kinane 2001). Lindhe ve ark. (1989) 265 hastayı iki yıldan daha uzun süre takip etmişler ve hastaların yalnızca %12'sinin tüm alanlarının %70'inde 3mm veya daha fazla yıkım gözlemlemişlerdir. Socransky ve ark. (1984) periodontitisin aktif ve pasif dönemler halinde ilerleyen episodik bir hastalık olduğunu ileri sürmüşler ve bu olayı "burst hipotezi" olarak adlandırmışlardır. Son yapılan çalışmalar, periodontitisin ilerlemesinin aktif ve pasif dönemlerden oluştuğu görüşüne karşın, sürekli devam eden bir süreç halinde ilerlediğini ileri sürmektedirler. Periodontal hastalık, içerisinde zaman zaman aktif dönemleri de barındıran ancak her dönemde ilerleme gösteren bir süreç olarak da kabul edilebilir. Dolayısıyla hem episodik hipotezin hem de sürekli ilerleme hipotezinin bilimsel bir değeri bulunmaktadır. Özetle periodontal hastalığın ilerleme süreci kişiye göre değişiklik göstermektedir ve sayıları çok olmayan bireylerin bazı dişlerinde ağzın

diğer bölgelerine göre ilerlemiş düzeyde doku yıkımı gözlemlenmektedir. Bütün bu olaylar göz önüne alındığında; periodontal hastalık sürekli olarak ilerleme gösteren bununla birlikte lokal bazı bölgelerde daha aktif yıkım yapan nadiren de pasif dönemleri içeren bir hastalık olarak nitelendirilebilir (Kinane 2001).

2.1.3.Mikrobiyal Dental Plak

Enfeksiyon zincirinin ilk halkasını enfeksiyoz ajanlar oluşturmaktadır. Periodontal hastalık ile ilişkili olan mikroorganizmaların ayrıştırılıp tanımlanması son yıllarda hızlı ve başarılı bir şekilde sağlanmıştır. Bir sonraki aşamada "Periodontal enfeksiyonlar konak duyarlılığında veya lokal çevresel faktörlerde meydana gelen herhangi bir değişiklik sonucunda oral floradaki endojen fırsatçı bakterilerin uygun zemin bulmasıyla mı oluşmaktadır veya bunun tam tersi dışardan eksojen kaynaklı mikroorganizmaların meydana getirdiği bir hastalık mıdır?" sorusuna cevap aranmıştır. Bu eksojen bakterilerin konağa ulaşmasında başlıca dört yol görünmektedir.

1. Bireyden bireye olan direkt ilişki ya da 1m'den daha kısa mesafeden damlacık enfeksiyonu

2. Toplumda yaygın olarak kullanılan enstrümanlar, yiyecekler ve sular ile olan kontaminasyon

3. Havayolu ile uçabilen toz partikülleri ve zerrecikler

4. Böcek ve haşereler ile olan geçiş.

Genco ve ark. (1988) periodontal enfeksiyonların eğer eksojen kaynaklı iseler hastalığı kontrol altına almanın, bireyler arası geçişi durdurmanın ve yeni enfeksiyonları engellemenin daha kolay olduğunu ancak periodontopatojen bakteriler endojen floranın fırsatçı üyeleri iseler o zaman hastalığı kontrol altına almak için çok fazla umutlu olmamak gerektiğini bildirmişlerdir.

Hastalığı oluşturan bakterilerin rolünü ve bulaşma yöntemlerini anlamanın yanında hastalığa neden olan bakteri-konak ilişkisini de iyi tespit etmek gerekmektedir. Enfeksiyon zincirinin son halkası ve evresi konaktır. Konak enfeksiyon ajanına karşı şu şekilde cevap verebilir;

1. Birey sadece taşıyıcı olarak kalabilir, enfeksiyon ajanını vücudunda barındırır ve o ajanın başka bireylere geçişinde rol oynar. Kendisinde ise hem immünolojik cevap hem de doku yıkımı hiç görülmez ya da çok az görülebilir.

2. Enfekte olan kişi klinik olarak saptanamayan bir enfeksiyon geçirebilir. Enfeksiyon ajanına karşı immünolojik cevap vardır ancak hastalığın semptomları oldukça düşük düzeydedir.

3. Konak hastalığa tüm olumsuzlukları ile yakalanmıştır. Enfeksiyon ajanına karşı immünolojik cevap ve hastalığın semptomları oldukça üst düzeydedir (Genco ve ark. 1988).

Subgingival plak örneklerinde yaklaşık 300–400 arasında bakteri türü bulunmaktadır. Mikrobiyal dental plağı oluşturan bakteri türlerinin tamamı periodontal hastalığın ilerlemesiyle ve patogeneziyle ilişkili değildir. Bunlardan 10–20'si periodontal hastalığın etiyololojisinde rol oynamaktadır (Socransky ve Haffjee 1994). Bu bakteri türleri periodontal dokularda yıkım yapabilmeleri ve yaşamlarını sürdürebilmeleri için her şeyden önce kolonize olmak zorundadırlar. Subgingival alanda kolonize olabilmeleri için 1) periodontal dokulara tutunmaları 2) çoğalmaları 3) aynı ortamı paylaştıkları diğer bakterilere karşın üstünlük kurmaları ve 4) konak savunma mekanizmalarına karşı kendilerini korumaları gerekmektedir (Kinane 2001).

Dişeti oluğu mikrobiyal gelişme ve tutunma için oldukça verimli ve elverişli bir alandır. Ancak bakterilerin kolonizasyon için salya ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) gibi spesifik olmayan savunma mekanizmalarının mekanik yer değiştirme hareketlerine karşı koyabilmeleri gerekmektedir (Kinane 2001). Dişeti oluğu sıvısı periodontal dokular

tarafından oluşturulan ve dişeti oluğundan toplanabilen serum transüda veya enflamatuvar eksudadır. Dişeti oluğu sıvısının sıvı komponenti primer olarak mikrovasküler (postkapiller venül) sızıntıdan oluşur. Bu sıvı volümüne hücreler arası sıvı ve hücre stoplazması da ilave olur (Lamster 1997). Salya ve DOS'taki bazı anti-bakteriyel maddeler, bakterilerin diş ve doku yüzeylerine tutunmalarını ve kolonizasyonunu engellerler. Ayrıca salya ve DOS'un bazı bileşenleri bakterileri çökeltip direkt olarak onları öldürecek niteliğe sahiptirler. Eğer bakteriler salyadaki inhibitör faktörleri elimine etmeyi başarabilirlerse subgingival alandaki herhangi bir yüzeye tutunurlar. Subgingival alanda da onlar için aşılması gereken bazı konak savunma mekanizmaları vardır. Mikroorganizmalar epitelyal alanlara tutunmuşsa epitelyal hücrelerin "turn-over"ı onları tutundukları yerden uzaklaştırabilir. Bu bölgedeki antikorlar ve nötrofillerin fagositik mekanizmaları yine bakteriyel tutunmaya engel olabilir. Bakteriler bu savunma mekanizmalarını da aşmayı başarıp bağ dokusu altına kadar B ve T lenfosit, nötrofil ve makrofajlar gibi çok sayıda konak immün hücreleriyle karşı karşıya gelirler. Bunu başarabilmek için bakterinin tüm bu savunma mekanizmalarını geçebilecek yeteneğe sahip olması gerekmektedir (Kinane 2001).

Mikrobiyal dental plak periodontal hastalığı başlatan ve onu tetikleyen faktördür (Zambon 1996). Oral hijyen prosedürleri tümüyle terk edildikten sonra, mikroorganizmalar hızlı bir şekilde temiz diş yüzeyinde kolonize olurlar. Birkaç gün içerisinde gingivitisle ilgili mikroskobik ve klinik enflamatuvar bulgular izlenmeye başlanır. (Van der Weijden ve ark.1994).

Sağlıklı periodontal alanlardaki mikrobiyal dental plak esas olarak gram-pozitif bakterilerden oluşur. Gingivitiste ise plağın kompozisyonu gram-negatif bakteriler çoğunluğu oluşturacak yönde değişiklik gösterir (Tonetti ve ark.1998). Gingivitis, mikrobiyal dental plağa karşı oluşan non-spesifik bir enflamatuvar cevaptır (Mercado ve ark. 2003). Bu

enflamatuvar değişiklikler yeterli oral hijyen yeniden sağlandıktan sonra geriye döndürülebilir (Van der Weijden ve ark. 1994).

Periodontal hastalıkta rol oynayan bakterilerin büyük bir kısmını, gram-negatif anaerob basillerler ve anaerobik spiroketler oluşturur. Daha küçük miktarlarda da anaerob koklar bulunur. *Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Tannerella forsythensis, Volinella recta, Fusobacterium nucleatum, Peptostreptococcus micros, Capnocytophaga ve Prevotelle intermedia* periodontopatojen olarak gösterilmişlerdir (Kinane 2001, Zambon 1996, Genco 1988).

Kronik periodontitiste periodontal doku yıkımıyla ilişkili olarak özellikle üç spesifik bakteri türü defalarca etiyololojik ajan olarak izole edilmişlerdir. Bu bakteriler *P. gingivalis, Aa ve T. forsythensis*'tir (Zambon 1996).

Porphyromonas gingivalis daha çok periodontal hastalığın yıkıcı formlarında, şiddetli geçirilen kronik periodontitiste ve aktif olmayan lezyonlarda yoğun olarak tespit edilirken sağlıklı, gingivitisli ve dişsiz alanlarda tespit edilmesi daha zordur (Bragd ve ark.1987). *Porphyromonas gingivalis* fimbriyaları aracılığıyla dişeti dokusu yüzeylerine tutunur. Polimorfonükleer lökosit (PMNL)' ler tarafından yapılan fagositoza karşı dirençli polisakkarit kapsüle sahiptir. Diğer gram-negatif bakteriler gibi lipopolisakkarit (LPS) yapıda endotoksin içermez. *Porphyromonas gingivalisin* en büyük virülans faktörü, ürettiği enzimlerdir. Bu enzimlerden kollajenaz ve tripsin benzeri proteazlar, *P. gingivalis* için spesifiktir. Bu şekilde diğer siyah pigmente gram-nagatif anaerob bakterilerden kolaylıkla ayırt edilebilir. *Porphyromonas gingivalis* ürettiği bu enzimlerle kompleman komponenetleri ve immünglobülin (Ig)'ler gibi önemli serum proteinlerini rahatlıkla yıkabilmektedir (Ishikawa ve ark.1997).

Actinobacillus actinomycetemcomitans sıklıkla agresif periodontitiste izlenen bir mikroorganizmadır. *Porphyromonas gingivalis* gibi fimbriaları vardır ve diğer gram-negatif

anaeroblarda olduğu gibi LPS yapıda endotoksin bulunur. Bu LPS yapıdaki endotoksini ile makrofajlardan prostaglandin (PG) E_2 ve interlökin-1 (IL-1) üretimini tetikler ve B-lenfositlerin mitojenik ve poliklonal cevabına neden olur. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ayrıca PMNL'ler üzerine sitotoksik etki gösterecek ve IgG antikorlarını etkisizleştirecek bir lökotoksin üretir (Ishıkawa ve ark.1997). Fives-Taylor ve ark. (1995) Aa'nın invaziv bağırsak bakterilerine benzer tarzda epitelyal hücreler arasına invazyon yapabileceğini göstermişlerdir. Erken yaşta başlayan periodontitiste sistemik antibiyotik kullanmaksızın sadece lokal debridmanla yapılmaya çalışılan tedavinin başarısızlığı bu mikroorganizmanın doku derinliklerine kadar invazyon yeteneğinden dolayıdır (van Winkelhoff ve ark. 1992). Ayrıca, Tolo ve Helgeland (1991) *Aa*'nın bazı türlerinin IgG'nin Fc bölgesine bağlanabilen bazı moleküller sentezleyebildiğini göstermişlerdir. Böylelikle bu moleküller fagositozu bloke edebilmekte ve B-hücrelerinin IgG üretiminindeki feedback mekanizmayı bozmaktadırlar. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*'ın bu güçlü anti-immün özelliklerine rağmen *Aa* ile periodontal hastalığın ilerlemesi arsındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalarda *Aa* varlığının gelecekteki periodontal yıkım için güvenilir bir markır olarak kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır (Nunn 2003).

Tannerella forsythensis (eski adıyla *Bacteroides forsythus*) gram-negatif "fusiform" bir bakteridir Başlangıçta periodontitisi hiç olmayan ya da çok az belirtileri görülen bireylerde *T. forsythensis*'in varlığının alveoler kemik kaybı ile ilişkili olup gelecekteki diş kayıpları için bir belirleyici olduğu rapor edilmiştir (Grossi ve ark. 1995, Machtei ve ark.1999). Ayrıca, Tran ve ark.'nın (2001) yaptığı prospektif longitüdinal bir çalışmada, kronik periodontitis şiddetinin ve sıklığının daha düşük olduğu bir grupta *T. forsythensis* varlığının ataşman kaybı için bir markır olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanısıra bakteri, hastalığın aktif olmayan alanlarında da sıklıkla gözlemlenmiştir (Dzink ve ark. 1988)

2.1.4.Doku Yıkımı

Periodontal patojenler ve diğer mikroorganizmalar doku yıkımı yapabilecek ve enflamasyonu başlatabilecek bir dizi toksin ve enzim üretirler. Aynı zamanda dokuları irrite edecek zararlı artıkları da ortama salarlar. Yaşamları için gerekli olan besinleri elde etmek amacıyla enzimleriyle kollajen ve hatta hücre membranı gibi hücredışı yapıları yıkıma uğratırlar. Pek çok mikrobiyal yüzey protein molekülleri aslında immün cevabı tetikleyecek kapasiteye sahiptir. Dolayısıyla lokal doku enflamasyonuna neden olurlar (Darveau ve ark 1997). Böylelikle konak dokuları yıkılmaya başlayabilir ve immün cevap mekanizmaları devreye girer. Mikroorganizmaların asıl amacı periodontal cep içerisinde çoğalmak ve yaşamlarını devam ettirmektir (Kornman ve ark 1997). Buradaki gram-negatif bakteriler, lokalize konak cevabına, dişetinde eriteme, keratinizasyon kaybına, ödeme ve sondlamada kanamaya neden olurlar. Dolayısıyla periodontal dokularda birtakım histopatolojik değişimler olur. Damarlarda permeabilite artışı ve vazodilatasyon ortaya çıkar. Dokudan dişeti oluğuna doğru PMNL'ler göçe başlarlar. Nötrofiller bakterilere karşı olan savunma mekanizmasının ilk basamağını oluştururlar (Champagne ve ark. 2003).

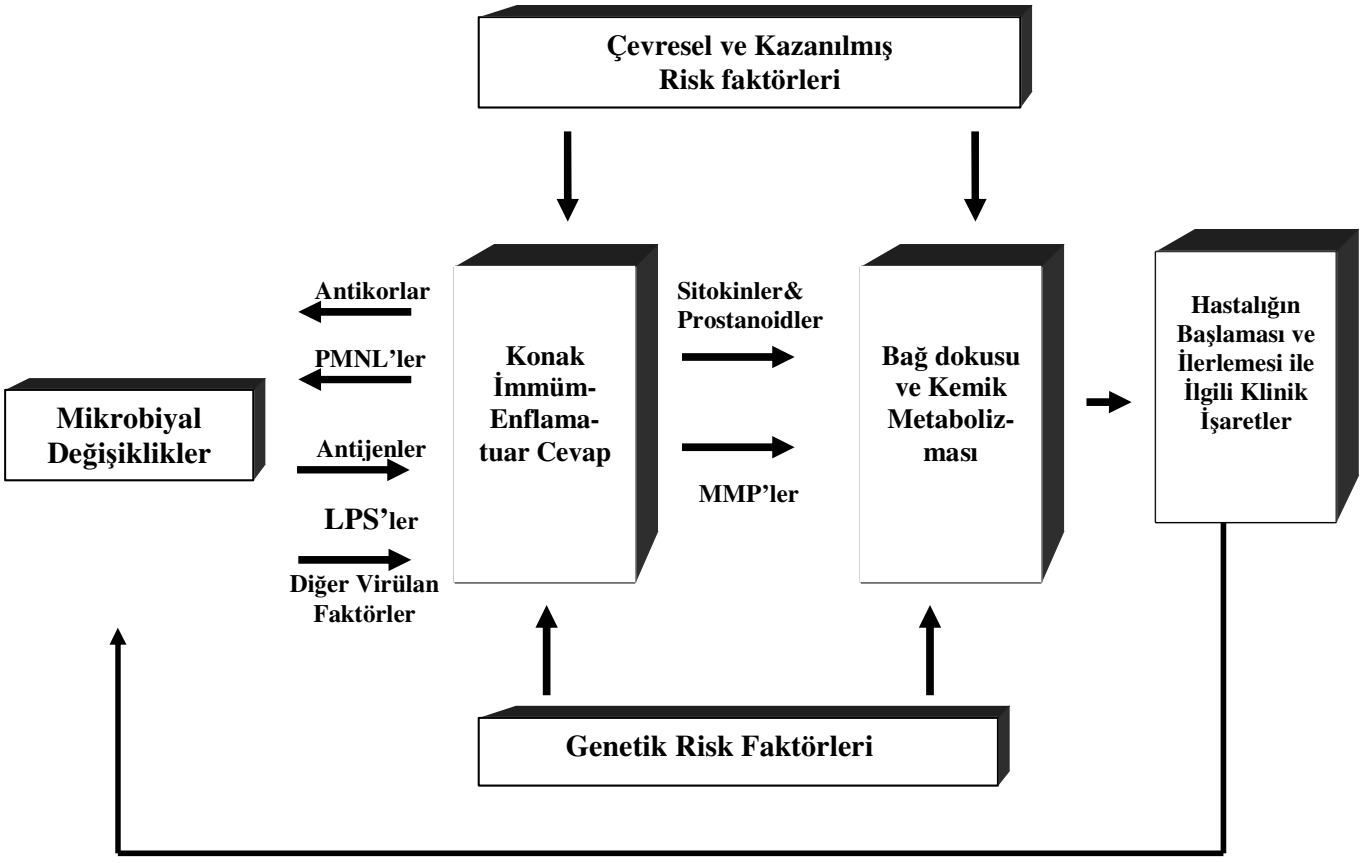
Mikrobiyal dental plak olgunlaştıkça daha patolojik hale gelmeye başlar ve buna paralel olarakta konağın enflamatuvar cevabı akuttan kroniğe doğru yön değiştirir. Gram-negatif periodontal patojenler çeşitli toksinler, proteazlar ve LPS içeren veziküller ortama salarken konağın kompleman sistemi, antikorlar ve nötrofiller gibi immün sistem elemanlarından kurtulabilecek yeteneklere de sahiptirler. Lipopolisakkaritler doku içine kadar ilerleyerek PGE_2, IL-1, IL-6 ve IL-8, tümör nekroz faktör (TNF), kollajenaz, tromboksan B_2 gibi enflamasyon mediyatörlerini salgılayacak monositleri uyarırlar. Bu enflamasyon mediyatörlerinin ortama salınmasıyla birlikte damarsal düz kas hücreleri, monositler, fibroblastlar ve matriks metalloproteinaz (MMP)'lar daha fazla üretilmeye başlarlar. Ayrıca bu mediyatörler kemik yıkımını stimüle edecek osteoklastları aktive ederler (Gemmel ve

Seymour 1998). Proteazlar dokulardaki kollajen yapıyı yıkarlar ve böylelikle PMNL girişi için boşluklar meydana gelmiş olur (Reynold ve Meikle 1997).

Bu olaylarla birlikte konağın kontrolü altında doku yıkımı süreci başlamış olur. Periodontal dokularda ödem ve enflamasyon meydana gelir ve sonuçta bu dokular dişe daha gevşek şekilde tutunurlar. Periodontitiste bağdokusunun dişe olan ataşmanı ortadan kalktığı gibi epitelyal hücreler apikale doğru kök yüzeyi boyunca ilerleme gösterirler ve gingival sulkus derinleşerek periodontal cep haline gelir. Periodontal cep derinleşmeye devam ettikçe dokudaki enflamatuvar moleküllerin miktarı da artar. Bu moleküllerin artışıyla osteositler kemik yıkımını başlatırlar. Subgingival plak birikimi artmaya devam ettikçe periodontal yıkımı devam ettirecek ve daha da ileriye götürecek mikrobiyal yoğunlukta da artma gözlemlenir. Periodontal cep derinleşmeye devam ettikçe flora daha fazla anaerobik hale gelmiştir. Bununla birlikte konak cevabı artık daha fazla yıkıcı ve daha fazla kroniktir. Periodontal lezyon ilerlemesini devam ettirir ve nihayet dişin kaybıyla bu süreç sonlanmış olur (Schwartz ve ark 1997).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada periodontal dokuların yıkımında iki mekanizma olduğu tespit edilmiştir. Birinci mekanizma; bakterilerin ürettikleri toksik maddeler, proteazlar ve endotoksinlerle yapmış oldukları direkt yıkıcı etki, ikinci mekanizma ise konak tarafından üretilen enflamatuvar mediyatörlerin aracılık ettiği indirekt yıkıcı etkidir. Periodontal hastalığın bireyler arasında göstermiş olduğu ilerleme hızı, yıkım şiddeti ve başlama zamanı gibi farklılıklar periodontal patojenlere karşı oluşan enflamatuvar cevabın her bireyde farklı kalitede ve nitelikte olduğunu gösterir (Listgarten 1987). Şurası açıktır ki periodontal hastalık pek çok etkene bağlı olan ve homojen olmayan bir hastalıktır. Aileyle ilgili olan sistemik hastalıklarla yakından ilişkilidir. Sistemik hastalıklarla birlikte (kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, nötropeniye neden olan sendromlar, romatoid artrit, sistemik etkili bazı ilaçlar gibi) genetik, çevresel faktörler ve kötü alışkanlıklar hem

periodontal hastalığın patogenezini hem de konağın tedaviye verdiği cevabı etkileyen ve değiştiren faktörlerdir (Page ve Kornman 1997).



Şekil.2–2: *İnsan Periodontitis Patogenez Modeli*

2.2. Romatoid Artrit ve Patogenezi

Romatoid artrit (RA) etiyololojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren, özellikle de eklemleri tutan kronik yıkıcı enflamatuvar bir hastalıktır. Enflamatuvar infiltratın sinovyal membranda artış göstermesi ve daimi olarak eklem bölgesine yerleşmesi sonucu sinovyitis ve devamında eklem yapısında yıkım meydana gelir. Dünya nüfusunun yaklaşık % 1'ini etkileyen RA'ya bütün ırklarda rastlanır ve daha çok kadınlarda tespit edilmiştir (kadın/erkek oranı 3/1). Genel olarak 30–50 yaşları arasında daha sık görülür. Kadınlarda 40–50 yaşları arasında başlama eğilimi daha fazladır. Bununla birlikte tüm yaşlarda da ortaya çıkabilir (Harris1997, Gümüşdiş ve Doğanavşargil 1999).

2.2.1. Patogenez

Romatoid artrit primer olarak sinoviyanın iltihabına yol açan bir hastalıktır. Anatomik olarak normal sinoviya; eklem aralığına bakan 1–2 hücreden oluşan bazal membransız ince intimal tabaka ile az sayıda hücre ve daha çok damarsal yapılar içeren subintimal tabaka olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bu iki tabaka ortak olarak çalışır. Glikozaminoglikanların yapımını ve vasküler yapılara filtrasyonunu sağlama temel görevleridir. Subintimal matrikste daha çok kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektin bulunur. İntimal tabakadaki sinoviyal hücreler makrofajlara özgü davranışlara sahiptirler ve T hücrelerinin mediatörleri olarak görev yaparlar. Normal sinoviya romatoid sinoviyaya döndüğünde bu hücreler T hücre aktivasyonunda son derece etkili olurlar (Doğanavşargil 1999). İleri yapısal çalışmalara göre, sinoviyal hücreler makrofaj yapısında veya fibroblast yapısında olmak üzere iki tiptir. Makrofaj yapısında olan Tip A sinoviyositler, Fc reseptörleri içerirler ve fagositoz yapma yeteneğindedirler. Bu hücreler ayrıca, yüzeylerinde "insan lökosit antijen" (İLA) sınıf 2 moleküllerini de taşırlar. Köken olarak kemik iliği kaynaklıdırlar. Fibroblast yapısında olan Tip B sinoviyositler ise mezenşimal kökenlidir ve diğer hücre tipindeki yapısal özellikleri göstermezler (Direskeneli 2002). Romatoid artrit sinoviyumunda bu iki hücre tipi başlangıçta birlikte artar. Ancak, olay kronikleştikçe ibre fibroblast tipi olan sinovyositlerin artmasına doğru kayar. Bu hücreler kısa zamanda çoğalarak pannusun esas hücre grubunu oluştururlar. Pannus, sinoviyumun kartilaj ve kemikle birleştiği bölgede bulunan hiperplastik karakterde, yüksek vaskülariteli prolifere olmuş villöz sinoviyal dokuya verilen addır. Eklemin anatomisinin bozulmasında ve hastalığın yol açtığı deformitelerin oluşmasında bu pannusler rol oynayan birinci nedendir. Pannuslerin etkili olduğu alan, kıkırdakla kemiğin birleştiği bölgedir. Büyüme faktörlerinden "Transforming growth faktör-β" (TGF-β)'nın pannus oluşumunda rolü olduğu kabul edilmektedir (Gümüşdiş 1999).

Romatoid sinovyumda histopatolojik olarak enflamatuvar yapı incelendiğinde, mononükleer hücreler; T lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri ilk bakışta dikkati çeker. Anjiogenez başlangıçtan itibaren vardır. Anjiogenezin uyarılmasında makrofajlar, fibroblastlar ve lenfositlerden salınan büyüme faktörlerinin rolü vardır. PMNL'ler sinovyal dokuda az saptanırken sinovyal sıvının dominant hücresini oluştururlar. Bunun nedeni, sinovyal yüzey hücrelerine yapışmaları için gerekli adezyon moleküllerinden olan integrinlerin nötrofillerde olmamasıdır. Buna karşılık T hücreleri, içerdikleri adezyon molekülleri nedeniyle romatoid sinovyumda kolayca yerleşebilirler. PMNL'lerin sinovyal sıvıda oluşturdukları enzimler de eklem kıkırdağının yıkımında rol oynayan ikinci mekanizma olarak kabul edilmektedirler (Direskeneli 2002).

Artroskobinin gelişmesiyle birlikte, RA patolojisinin değişik evrelerini yakalamak mümkün olmuştur. *In vivo* olarak RA gelişiminde makroskobik olarak dört ayrı evre söz konusudur. Birinci evrede; patolojik değişikliklerin sinovyal zarda kısıtlı olduğu, var olan pannuslerin her hangi bir menisküs veya kıkırdak lezyonuna yol açmadığı ve radyolojinin normal olduğu görülmüştür. Bunu izleyen ikinci evrede ise, pannuslerin öncelikle menisküsleri etkilediği ancak kıkırdak dokunun ve radyolojinin normal olduğu gözlemlenmiştir. Üçüncü evrede ise; gerek menisküs ve gerekse kıkırdağın proliferatif sinoviya tarafından yaygın eroziv bir invazyona uğramasına karşın, radyolojik bulguların vakaların ancak %25'inde minimal düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Dördüncü evrede; ileri yaygın doku lezyonlarlarına zengin radyolojik bulgular eklenir. Sonuç olarak RA, kliniğinde klasik radyoloji bulguları ortaya çıktığında hastalık çok ilerlemiştir. (Gümüşdiş 1999).

2.2.2. Romatoid Artritin Etiyopatogenezi

Romatoid artrit otoimmün hastalıklar grubunda ele alınan çevresel, kalıtsal ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülen bir hastalıktır. Enflamatuvar romatizmal hastalıkların en sık görüleni olan RA'nın etiyopatogenezi bugün için hala net olarak

anlaşılamamıştır. Etiyopatogenezinde birden fazla mekanizmanın rol oynadığı fikri, bugün için kabul görmektedir (Mercado ve ark. 2003).

2.2.2.A. Cinsiyet

Romatoid artritte premenopozal dönemde K/E oranı daha yüksek olmakla birlikte (5–6/1) ortalama oran 3/1'dir. Menopoz öncesi RA teşhisi konmuş kadınlarda "dehidroepiandrosteron sülfat", RA'lı erkeklerde ise testosteron düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir (Harris1997). Serum östrojen düzeylerinde ise farklılık yoktur. Genelde östrojenin immün sistem üzerine (özellikle T lenfositlerini) aktive edici, androjenlerin ise baskılayıcı rol oynadıkları bilinmektedir. Östrojenlerin T lenfositler üzerine multipl aktive edici etkiler göstermeleri ve nötrofil aktivasyonunu baskılamaları bilinmesine karşın, RA patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (Direskeneli 2002). Patogenezde cinsiyet üzerinde çok durulmuştur. Gebelikte RA'nın remisyona girme mekanizması da tam belli değildir. RA'lı gebelerde gebelik sırasında birinci ve ikinci trimesterde hastalık % 75 hastada remisyona girmekte, gebelik sonrasında ise % 90'ında aktivasyon görülmektedir. Genç yaşta bir kadının anne olması, RA riskini azaltan bir faktör gibi görünmektedir. Hormonal yönden henüz açıklanamayan bu durumun, gebelikte paternal İLA'lara karşı gelişen otoantikorların antijen sunumunu baskılaması ile ilgili olduğu öne sürülmüştür. Oral kontraseptiflerin RA'dan koruyucu rol oynadıkları bildirilmişse de sonradan yapılan araştırmalar bunu pek desteklememiştir (Gümüşdiş ve Doğanavşargil 1999)

2.2.2.B. Genetik Faktörler

Romatoid artritte genetik faktörlerin katkısının olduğunu gösteren veriler epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir. Romatoid artritli hastaların birinci derece yakınlarında hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. Hastaların kardeşlerinde RA görülme riski, toplum prevalansı ile karşılaştırıldığında riskin 2–17 (ort. 6) kat artmış olduğu görülmüştür. Monozigot (tek yumurta) ikizlerde, iki kardeşte de hastalığın görülme

oranı ve bunun dizigot (çift yumurta) ikizlerle karşılaştırılması, yaştan ve kısmen çevreden bağımsız olarak hastalığa genetik yatkınlığı göstermede oldukça yararlı bilgiler vermektedir. Finlandiya ve Britanya'da toplum taraması ile belirlenen büyük ikiz serilerinde iki kardeşte de hastalığın görülme oranı, monozigot ikizlerde % 12–15, dizigot ikizlerde ise % 3,5 civarında bulunmuştur. Romatoid artrite genetik yatkınlıkta, belirli alt gruplar arasında farklılıklar olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, hastalık kadınlarda daha sık görülmekte ve genç yaşta başladığında daha ağır seyredebilmektedir. İnsan lökosit antijen ile ilişki yönünden de belirli alt gruplar arasında farklılıklar söz konusudur. Bu sonuçlara bakarak çevresel faktörlerin RA gelişiminde genetik faktörlere göre çok daha büyük etkisinin olduğunu söylemek doğru değildir (Gül 2002).

2.2.2.B.1. İnsan Lökosit Antijen ile İlgili Faktörler

Romatoid artrite genetik yatkınlığın yaklaşık % 30-50'sinden İLA bölgesi sorumludur. Bununla beraber, İLA ile RA arasındaki ilişkinin özellikleri henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Romatoid artrit ile İLA-DR4 arasındaki ilişki, bu bölgede tanımlanan en güçlü ilişkidir. İnsan lökosit antijen-DR4'ün RA'ya katkısının, hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimi üzerine olduğu da iddia edilmiştir. Homozigot olarak DR4 allellerini taşımak ağır hastalık gelişme riskini artırmaktadır (Gül 2002). Romatoid artritin karakteristik özelliği sinoviyal membranda T lenfosit infiltrasyonudur. Yüzeylerinde bulunan T hücre reseptörleri (THR) yoluyla antijen sunan hücrelerin (monosit-makrofajlar, dendritik hücreler) membranında bulunan ve "major histocompatibility complex" (MHC) tarafından kodlanan İLA, T lenfositlerin antijenleri tanımalarına yardımcı olur. Antijen sunucu hücre içinde parçalanan ve 8–12 aminoasitlik bir peptit haline getirilen antijen, İLA sınıf I ya da II molekülleri ile bağlanır ve yüzeye taşınır. Bu kompleks daha sonra yüzeyde kendisine uygun THR'lerini taşıyan T lenfositlerin uyarılmasını sağlar. Bu uyarı sonrası effektör mekanizmalar olan sitotoksik

yanıtlar, sitokinler, yıkıcı enzimlerin (kollajenaz, metalloproteinazlar vb) salınımı ve otoantikor (romatoid faktör, RF) yapımı başlar. Peptid ve onunla özdeşleşen ortak epitop içeren İLA molekülü böylece patojeniteye yol açmaktadır. Başka bir görüşe göre de İLA sistemi timusta T hücrelerinin oluşumuna ve niteliğine yön vererek hastalığa zemin hazırlamaktadır (Direskeneli 2002).

RA'te periferik kan, mononükleer hücreleri artmış Ig sentezler. İmmün globülin sentezi ile T hücre aktivasyonu arasında iyi bir korelasyon vardır ve RA'da B hücre aktivasyonunun T hücre kaynaklı sitokinlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Miktarları az da olsa IL-2, IL-4 ve IL-6, artmış B hücre aktivitesinden sorumlu olabilirler. Romatoid artritte IgM, IgG ve IgA RF yapımı vardır ve bu RF'ler serumda IgG_1, IgG_2 ve IgG_4'e kuvvetli, IgG_3'e ise zayıf bağlanırlar. Sinoviyumda üretilen RF'ler ise özellikle IgG_3'e kuvvetli bağlanırlar. İmmün kompleksler oluşturabilen RF'lerin romatoid nodul, vaskülit ve artritten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde RF'si pozitif ve el bileği eklemlerinden en az birinde erozyon bulunan 101 RA'lı hastada yapılan incelemede İLA-DR4 allelleri, RA hastalarının % 51'inde, sağlıklı kontrollerin ise % 18'inde pozitif bulunmuştur (Saruhan ve Direskeneli 1998). Romatoid sinoviyumda ve kıkırdakta da RF içeren immün komplekslerin saptanması ve RF'si yüksek titrede olumlu olan olgularda kliniğin ağır seyretmesi, RF'nin hastalığın patogenezinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Ancak RF yüksekliğinin RA'da aktivite kriteri olarak iyi bir ölçü olmaması ve hastalık aktivitesinin RF ile izlenememesi düşündürücüdür. Ayrıca, her RF yüksek bulunan olguda da RA kliniği gelişmemektedir (Gümüşdiş 1999).

Sonuçta, İLA bölgesinin sağlamış olduğu genetik yatkınlıkta, İLA-DR en iyi tanımlanan lokus olmakla beraber, RA ile ilişkili allellerle bağlantı dengesizliği gösteren veya bağımsız olarak genetik yatkınlığa katkıda bulunan diğer lokuslar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Gül 2002).

2.2.2.B.2. İnsan Lökosit Antijen Dışı Faktörler

Taranacak aday genleri hastalık patogenezi ile ilgili mevcut bilgiler belirlemektedir (sitokin gen polimorfizmleri, hücre içi iletişim ve programlanmış hücre ölümü ile ilgili genler, matriks yıkımından sorumlu enzimler, vd). Tüm genom taramalarında saptanan bağlantı bölgelerinin, bazı tip l diabetes mellitus genetik duyarlılık lokusları ile çakışıyor olması nedeniyle, otoimmün hastalıklara ortak genetik yatkınlığa neden olan genlerin olabileceği düşünülmüştür. Otoimmün duyarlılık genlerinin oluşturduğu genel genetik yatkınlık üzerine eklenen, hastalığa özgü diğer genetik yatkınlık faktörleri doku seçiciliğini ve hastalık türünü belirleyici olabilirler (Gül 2002).

2.2.2.C. Romatoid Artrite Yol Açabilecek Çevresel Faktörler

Rubella, sitomegalovirüs ve hepatit B gibi viral enfeksiyonlar özellikle prodromal dönemlerinde RA benzeri simetrik, poli-artiküler bir artrite yol açmakla beraber bu hastalıklarda genelde kronikleşme görülmez. Romatoid artrit etyopatogenezinde en çok araştırılan viral ajan, Epstein-Barr virüsü (EBV)'dür. Romatoid artritli hastaların EBV ile enfekte B hücre sayıları ve anti-EBV antikor fitreleri sağlıklılardan yüksektir. Olguların boğaz sürüntülerinde yüksek derecede EBV partiküllerinin bulunması da diğer bir bulgudur. Yine bu hastalarda EBV'ne karşı sitotoksik T lenfosit yanıtları sağlıklılara göre azalmıştır. Son yıllarda yapılan bir başka gözlem de, *Escherichia coli* dnaj proteine aittir. Bakteriyel ısı şok protein olan bu proteinin, bağırsak enfeksiyonu ile kronik artrit arasında iletişime yol açtığı konusunda bulgular vardır. Bu protein ile İLA DR4'ün üçüncü hiper değişken bölgesi (ortak epitop) aynı 11 aminoasitlik diziyi taşımaktadırlar. Romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarındaki T hücrelerinde, bu proteine karşı artan bir proliferatif yanıta rastlanmıştır. Buna bağlı olarak dnaje karşı gelişen antikorların İLA'ya karşı yanıta yol açabilecekleri öne sürülmüştür (Direskeneli 2002, Gümüşdiş 1999).

2.2.3. Romatoid Sinoviyumda Histopatoloji

Romatoid artrit ve diğer enflamatuvar artritlerde sinoviyumda ilk dönemde ödem ve anjiogenez ön plandadır, geç dönemde ise hücre hiperplazisi ile karakterize sinovit gelişir. T, B lenfositler ve plazma hücreleri yanında tip A ve tip B sinoviyositlerde de artış görülür. Mononükleer hücreler diffüz infiltrasyonlar yanında lenf bezlerine benzer şekilde birikintiler oluştururlar. Granülom benzeri görünüm alan bu birikintiler içinde makrofajların birleşmesiyle oluşan dev hücreler de bulunabilir. Sinoviyal hücre süspansiyonlarının birkaç hafta süren kültürleri yapılınca makrofaj kökenli tip A hücreler azalırken, ortama fibroblast benzeri tip B hücreler egemen olur. *In-vitro* kolay çoğalan bu hücreler aylarca üretilebilir. İlk pasajlarda IL–1, IL–6 ve TGF-β gibi sitokinler salgılayan bu hücreler bir süre sonra sessizleşirler, ancak ortama IL–1 ve TNF-α eklenmesi ile yeniden aktive olabilirler. Bu hücrelerin transforme hücrelere benzer özellikleri vardır. Bu özellikleri ile tip B sinoviyositler "pannus"un ana hücre grubudur. Radyolojik olarak eklem erozyonları, pannusun kemiğe invazyonu sonucu oluşur. Pannusun otonom büyüme karakteri ve proto-onkojen ekspresyonu nedeniyle neoplastik bir doku olduğu ve eroziv RA'nın etiyopatogenezinden tek başına sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.

Romatoid sinoviyum ve pannusun önemli bir özelliği anjiogenezdir. Romatoid sinoviyumda bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfosit gibi çeşitli hücreler anjiogenezi arttırabilirler. Bu hücrelerden salınan fibroblast büyüme faktörleri α ve β , vasküler endotelyal büyüme faktörü, TGF-β, heparin, TNF-α ve PGE_2, anjiogenezi uyaran moleküllerdir. Yine hücre dışı matriksi oluşturan laminin, fibronektin ve kollajen tip I, II ve IV'ün yeni damar oluşturmak üzere endotelin yeni oluşumunu arttırdıkları gösterilmiştir. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan nonsteroid antienflamatuvar ilaç (NSAİ)'lar, steroidler ve ikinci basamak ilaçların ise anjiogenez inhibitörleri olduğu saptanmıştır (Direskeneli 2002).

2.2.4. Romatoid Artrit Etiyopatogenezinde Modeller

Günümüzde RA'nın genel olarak mikroorganizma kökenli (bakteriyel bir ürün, virüs vb) bir antijene karşı T hücre yanıtıyla başladığı düşünülmektedir. Ancak hastalığın nasıl kronik hale geldiği konusunda birbirlerini tamamen dışlamayan üç modelden bahsedilebilir.

Birinci model ekleme yerleşen bir ajanın sürekli varlığına karşın T hücrelerinin vermiş olduğu sürekli enflamatuvar yanıt hipotezine dayanır. Bunu destekler bulgular sinoviyumda aktif antijen sunumunun devam ettiğini düşündüren T hücreleri ve monosit-makrofajlar üzerinde İLA DR ekspresyonudur. Ancak T hücre kökenli sitokinlerin sinoviyum ve sinoviyal sıvıda az miktarda bulunması modeli zayıflatmaktadır.

İkinci modele göre RA'nın kronikleşmesinden sorumlu antijenler hastalığı başlatıcı antijenlerden farklıdır. Çevresel (mikroorganizma kökenli) antijenlerle başlayan immün yanıt, otoantijenlerle çapraz reaksiyonlar sonucu otoimmün bir karakter alabilir (Direskeneli 2002). Isı şok protein (IŞP)'lerinin de RA patogenezinde yeri olduğu son yıllarda gündeme gelmiştir. Bu proteinler, 60-90 kD niteliğinde amino asit zincirlerinden oluşur ve hücreler tarafından strese yanıt olarak sentez edilirler. Görevleri arasında proteinlerin hücre içi protein hareketlerini kolaylaştırma ve sonuç olarak da ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi olaylardan hücrelerin korunmaları vardır. Mikobakterium tüberkülozisin bazı IŞP'leri ile insanların IŞP'leri arasında %65'e varan benzerlik vardır. Romatoid artritli olgularda mikobakteriyel IŞP'ye karşı oluşan antikor düzeyinde özellikle sinovyal sıvıda artış bulunmuştur (Gümüşdiş 1999). Burada da moleküler benzerlik olayı gündeme gelmektedir. Isı şok protein, EBV'ye ait "gp110" adlı protein ve *E.coli* dnaj proteini ile İLA ortak epitop bölgesi arasındaki çapraz reaksiyonlar, bu görüşü destekleyen bulgulardır. İlk iki modelde hastalığın kronikleşmesi T hücre yanıtına bağlıdır. Üçüncü modelde ise sinoviyal enflamasyonun sürmesi sadece monosit-

makrofajlarla fibroblastlar arasındaki ilişki sonucudur. Sinoviyal sıvı ve membranda bu hücre gruplarının salgıladığı sitokinler PG'ler, kompleman proteinleri ve çeşitli yıkıcı enzimler (stromelisin, kollajenaz) bol miktarda bulunmakta ve bu hücreler enflamasyonun efektör mekanizmalarından sorumlu görünmektedirler. Sonuç olarak RA etiyopatogenezinde başlatıcı ya da kronikleşmeden sorumlu olarak sinoviyumdaki dört hücre grubunun da (T ve B hücreleri, monosit-makrofajlar ve sinoviyal fibroblastlar) yer aldığı düşünülmektedir (Direskeneli 2002).

2.2.5. Romatoid Artritte Klinik Bulgular

Hastalık; olguların %75 kadarında yavaş ve sinsi olarak başlar. Haftalar veya aylar süren bir süreçte; artraljiler, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlikler oluşur. Tutulan eklem sayısı da yavaş yavaş artar. Özellikle de el eklemlerinin tutulması başı çeker. Hastalığın %25 kadarı, akut veya subakut başlangıç gösterir. En çok tutulan eklemlerin başında omuz, diz, dirsek, el bileği ve el parmakları gelir. Kalça, ayak bilekleri ve servikal bölgede de özellikle C1, C2 ve temporo-mandibüler eklem daha az tutulan eklemlerdir (Gümüşdiş 1999).

Çok yönlü bir hastalık olan RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla "America Rheumatism Assocation" (ARA)'nın yaptığı sınıflama kriterleri oldukça yoı göstericidir. Romatoid artrit teşhisi konulan bireylerde toplam yedi kriterden en azından dördünün olması ve ilk beş kriterin de altı haftadan beri devam ediyor olması gerekmektedir. Bu kriterler;

1. Eklemlerde ve çevrelerinde en az bir saat süren sabah tutukluğu
2. Üç veya daha fazla eklemde hekim tarafından gözlenebilen yumuşak doku şişliği- Artrit
3. Proksimal interfalanjial, metakarpofalanjial veya el bilek eklemlerinin artriti
4. Simetrik artrit olması

5. Deri altı nodülleri
6. RF olumluluğu
7. Radyografi: el veya bilek eklemlerinde periartiküler osteopeni veya erozyonların saptanması,

şeklinde sıralanmaktadır (Haris 1997). Genel klinik tabloyu ağrı, tutulan eklemde hassasiyet, hareketle ağrı, şişme, deformite ve eklem hareketlerinin kısıtlanması oluşturur. Ağrı, RA'lı birçok hastanın en önemli problemidir ve tedavinin en önemli hedeflerindendir. Enflamasyonun devamı ile zaman içinde eklem ve destekleyici yapılarda hasarlanma ve buna bağlı eklem deformitesi gelişebilir. Kıkırdak kaybı ve periartiküler kemikte erozyon, yapısal hasarın karakteristik bulgularıdır. Bu, klinikte, hem eklemin anatomisinde bozukluk, hem de fonksiyonunda kayıp olarak dikkati çeker. Yapısal hasarlanma, geri dönüşümsüz ve ilerleyicidir. Deformite, hastaların %10'undan fazlasında hastalığın ilk 2 yılı içinde, üçte birinde ise hastalık süresince herhangi bir evrede gelişebilir. Kas-iskelet sistemi değişiklikleri RA'nın ana klinik bulgularını oluşturmaktadır. Ancak RA'nın sistemik enflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle bu sistem dışında vücudun başka sistemlerinde patolojiler izlenebilmektedir. Anemi, deri altı nodülleri, akciğerlerde fibrozis ve nodüller, kalpte perikardit, gözde keratokonjunktivitis sikka, nöropatiler ve vaskülite bağlı sinir tutulumları, Felty sendromu ve amilodoz RA'nın başlıca sistemik bulgularıdır. Bu tür yıkıcı ve sistemik etkilerinden dolayı erken dönemde RA'in uygun tedavisinin vakit kaybetmeden başlanması önemlidir (Yavuz 2002).

2.3. Periodontal Hastalık ve RA Arasındaki Ortak Patogenez

Sistemik olarak özellikle normal olmayan sitokin (IL-1 gibi) salınımı, nötrofil fonksiyon bozukluğuna neden olan genetik polimorfizm ve/veya zayıf immün cevaba ilaveten spesifik İLA fenotipi gibi değişmiş immün fonksiyona ya da değişmiş bağ dokusu metabolizmasına sahip bireylerde bu fonksiyonlarla ilişkili olan pek çok hastalığa bir eğilim

vardır. Bu iki hastalığın etiyolojileri farklı olmasına rağmen patogenezlerinin birbirlerine büyük oranda benzerlikler göstermesi, RA'lı bireylerin periodontal hastalık için ya da periodontal hastalıklı bireylerin RA için bir risk grubu olarak ortaya çıkabileceği tezini destekler niteliktedir (Mercado ve ark. 2000). Ayrıca RA'lı pek çok hastada el bileği ve parmaklar hastalıktan en çok etkilenen bölgelerden olduğu için bu hastalarda ister istemez el hareketlerinde kısıtlanmalar söz konusu olacaktır. Bu da tabiî ki beraberinde oral hijyen prosedürlerinde yetersizliği getirecektir. Sonuç olarak daha fazla plak ve daha fazla çürük diş için risk ortaya çıkmaktadır. (Sjöström ve ark. 1989).

2.3.1. Periodontal Patojenler ve RA

Genetik olarak yatkın bireylerde RA'yı indükleyecek nitelikler gösteren mikroorganizmaların pek çok karakteristik özelliği aynı zamanda periodontitisle ilişkili mikroorganizmalarda da gözlemlenmiştir. Şüpheli periodontal patojenler diğer grup bakterilerle birlikte bir biyofilm yapı içerisine organize olmuşlardır ve sürekli olarak bir kronik enfeksiyonu devam ettirebilmektedirler. Bu patojenler periodontal hastalığın çeşitli formlarından birine maruz kalan bireylerin büyük çoğunluğunda defalarca gösterilmişlerdir. Periodontitisteki biyofilm yapı LPS açısından oldukça zengindir ve böylelikle kronik bir enfeksiyon için gerekli olan LPS desteği kolayca sağlanmış olur (Mercado ve ark. 2003). Bunun da ötesinde periodontal hastalıkta lokal olarak IgA-RF ve IgM-RF üretimi gösterilmiştir (The ve Ebersole 1991). Periodontal biyofilm tabakasından sistemik dolaşıma giren LPS'lerin kıkırdakla çapraz reaksiyona girerek anti-kıkırdak bir cevaba neden olduğu henüz gösterilmemiş olmasına rağmen bu mekanizma mantıken mümkün görünmektedir

Mikroorganizmaların RA'yı başlatabilmesi için sahip olması gereken özellikleri .	Periodontal patojenler bu özelliklere sahip mi?
1. Patojenler konağa ciddi boyutta zarar vermeksizin düşük ölçüde sürekli kronik bir enfeksiyon oluşturmalıdırlar.	EVET
2. Patojenler yaygın olmalı ve dünya çapında dağılım göstermelidirler.	EVET
3. Patojenler, RA'ya yatkınlıktan sorumlu molekülün bir parçası olan İLA-DRB10401 ve İLA-DRB10101'in üçüncü aşırı değişken bölgesiyle aynı özellikteki sekansı paylaşan proteinleri eksprese etmelidirler (ör. *EBV, E.coli, Mycobacteria* vb.).	EVET (?)
4. Patojenler antikorlarla kompleks yapılar oluşturacak LPS'leri sürekli üretmelidirer.	EVET
5. Patojenler kıkırdakla çapraz reaksiyona girip anti-kıkırdak cevap oluşturmalıdırlar.	Henüz Gösterilmemiştir

Tablo.2-1:*Periodontal patojenler ve RA üzerine olası etkileri*

Ancak bütün bu düşünceler ve hipotezler, hastalığa neden olan ajan kesin olarak tespit edilemedikçe spekülasyondan öteye gitmeyecektir. Bu konuda pek çok çalışma yapılmış ve çok efor sarf edilmiş olmasına rağmen RA'nın etkeni olarak herhangi bir ajan tanımlanmış değildir. Şimdiye kadar elde edilen elektron mikroskobi, moleküler biyoloji veya doku infiltrasyonu yapan T hücrelerinin moleküler analiz verileri sinoviyal enflamasyona tek bir antijenin neden olduğu görüşünü desteklememektedir. Dolayısıyla pek çok farklı mekanizma ve etkenin RA'daki doku hasarına ve sinoviyal enflamasyona karıştığı tezi daha doğru bir görüş olarak ortaya çıkmaktadır (Mercado ve ark. 2003).

2.3.2. İmmünogenetik Özellikler

İnsanlarda monositik sitokin cevabını düzenleyen genler beşinci kromozomda TNF-β geninin İLA-DR bölgesinde kodlanmıştır. Hem RA hem de ilerleyen periodontitis bu İLA kompleksiyle ilişkilendirilmiştir. Böylece bu gözlemlenen monosit tipinde RA, periodontitis ve diğer sistemik hastalıklar arasındaki genetik ilişki saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında RA ve periodontitisin farklı şiddetlerde görülmesinin bir sebebi de monositler ve T-hücrelerinin bireysel olarak farklı cevaplar vermesidir (Garrison ve Nichols1989). Her iki hastalıkta da antijenlere karşı oluşan monositik-lenfositik cevap, PGE_2, IL–1, TNF-α ve IL-6'nın baskın

olduğu katabolik sitokinler ve enflamatuvar medyatörlerin salınımına neden olur (Mercado ve ark. 2003).

2.3.3. Doku Yıkımı

Hem RA'nın hem de periodontal hastalığın patogenezinde sitokinlerin rolünün çok büyük olduğu şüphe götürmez bir gerçektir (Mercado ve ark. 2003). Sitokinler kendilerinin sentezine ve salınımına yol açan genlerin artmış transkripsiyonunu takiben hücre içinde üretilirler. Daha sonra bu üretilen sitokinler dolaşıma salınarak hedef hücreleri uyarırlar ve sonuçta biyolojik bir cevap oluştururlar. Sitokinler hem kendi üretildiği hücreleri (otokrin) hem diğer hücreleri (parakrin) hem de dolaşıma girerek daha uzak hücre ve organları (endokrin) uygun reseptörlere bağlanarak uyarabilirler (Bingham 2002). Sitokinler üretildiği hücre orijinlerine göre çeşitli gruplara ayrılabilirler. Örneğin IL–2, IL–3, IL–4 ve interferon-γ T hücrelerinin ürünleridir ve çoğunlukla hümoral immün cevabın aktivasyonu ve genişletilmesinde rol oynarlar. IL-1, IL-6, granülosit makrofaj-koloni stimülan faktör (GM-CSF) ve TNF-α daha çok makrofaj ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir. Tüm sitokinlerin asıl fonksiyonları immün sistemin aktivasyonunu içermesine rağmen aynı zamanda hücre proliferasyonu, prostaglandin ve MMP aktivasyonuyla birlikte kemik rezorpsiyonu gibi geniş etkilere sahiptirler (Mercado ve ark. 2003).

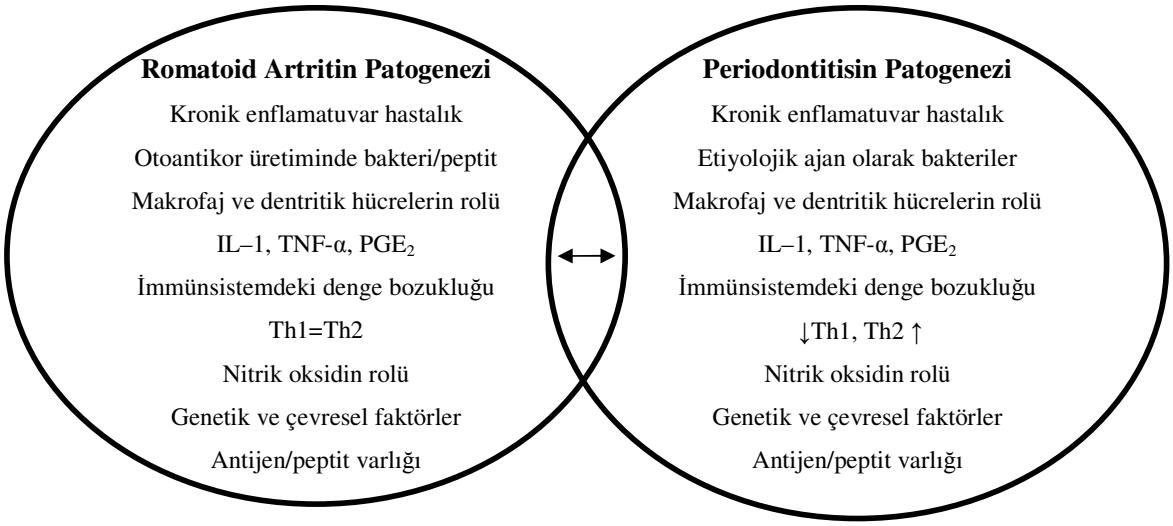
Enflamasyonla birlikte sitokinlerin olaya dahil olmasıyla eklem boşluğuna yoğun bir lökosit akışı olur. Sitokinlerin aracılık ettiği enflamatuvar olaylarla birlikte Tip A ve Tip B sinoviyositler fenotip değiştirerek geniş ölçüde doku yıkımı yapmaya başlarlar (Arend 2001). Romatoid eklem sitokin ağının en tepesinde iki sitokin bulunur: IL–1 ve TNF-α. Tümör nekroz faktör-α, monositler, T lenfositler, makrofajlar ve fibrobastlar tarafından üretilirler ve sinoviyal hücrelerden kollajenaz ve PGE_2 salınımına neden olarak osteoklastik değişimi (osteoklastogenezis) aktive ederler ve arttırırlar. IL–1 genellikle TNF-α ile eşzamanlı olarak sentezlenir veya bir başka deyişle birbirlerinin sentezini indüklerler. Bu iki sitokin benzer

biyolojik özellikler paylaşırlar ve birbirleriyle güçlü bir şekilde sinerji göstererek etkilerini arttırmış olurlar (Ritchlin 2004). İnterlökin–1 ve TNF-α'nın RA patogenezindeki rolünü araştıran deneysel hayvan çalışmalarında bu iki sitokin ekleme enjekte edildikten sonra bu iki sitokinin artritojenik olduğu ve kendiliğinden artrit geliştiği gözlemlenmiştir (Staite ve ark. 1990, Ghivizzani ve ark. 1997). Bunun da ötesinde IL–1 reseptör antagonist (IL-1ra)'leri bloke edilen farelerde "spontan artrit" gelişmiştir (Horai ve ark. 2000). Romatoid artritli hayvanlarda IL–1 ve TNF-α üretimi bloke edildiğinde enflamasyonun ve eklemde yıkımın azaldığı tespit edilmiştir (Maini ve Taylor 2000). Romatoid artritte sinoviyal membranda makrofaj ve fibroblast kaynaklı sitokinler yüksek konsantrasyonda iken lenfosit kaynaklı sitokinler düşük konsantrasyondadır. Romatoid artritli eklemler IL–1 ve TNF-α'dan başka IL–6, IL–15, IL–16, IL–17, IL–18, interferon -γ, GM-CSF gibi pro-enflamatuvar sitokinler ve IL-8, makrofaj enflamatuvar protein-1α ve monosit kemoatraktan protein-1 gibi kemokinler içerir. Normal fizyolojisini devam ettiren bir eklemde ise IL–4, IL–10, IL-11, ve IL-13 gibi anti-enflamatuvar sitokinler ile IL-1ra, çözünebilir Tip 2 IL-1 reseptör, çözünebilir TNF reseptör ve IL-18 bağlayıcı protein gibi doğal sitokin antagonistleri, pro-enflamatuvar sitokinlerle bir denge içerisinde bulunurlar. Özetle IL–1 ve TNF-α enflame eklemde en baskın ve en aktif rol oynayan sitokindirler ve esas olarak eklem kıkırdağının yıkımını indüklerler, osteoblastların osteojenik aktivitelerini inhibe ederler, osteoklastogenezisi aktive ederler, MMP'ler aracılığıyla matriks yıkımını hızlandırırlar, diğer sitokinlerle işbirliği içerisinde enflamasyonu ve indirekt pannus formasyonunu stimüle ederler (Ritchlin 2004).

Prostaglandinler araşidonik asit metabolizmasının türevlerinden olup enflamasyonun en önemli mediyatörlerindendir. Pro-enflamatuvar sitokinler, migrasyon gösteren hücrelerden veya sabit doku hücrelerinden oldukça yoğun miktarda prostagalandin özellikle de PGE_2 üretimini indükleme yeteneğine sahiptirler. Prostaglandinler potent vasodilatörlerdir ve sitokin üretimini indüklerler ve RA'da kemik ve kıkırdağın yıkımına katkıda bulunurlar

(Raisz 1999). *In-vitro* sistemlerde ve hayvan modellerinde PGE_2'nin osteoklastlar aracılığıyla kemik yıkımını indüklediği gösterilmiştir (Lader ve Flanagan 1998).

Romatoid artritte doku yıkımı sadece sitokinler tarafından gerçekleştirilen bir olay değildir. Hem migrasyon gösteren hücrelerden hem de dokulardaki mevcut hücrelerden sentezlenen bir dizi yıkıcı molekül ve enzimin sekresyonu da doku yıkımı yapmaktadır. Bu moleküller direkt ya da indirekt matriks yıkımı yapan MMP'lerdiır. Matriks metalloproteinazlar ekstraselüler matriksin tüm komponentlerini yıkabilecek niteliğe sahip proteolitik bir enzim ailesidir. Matriks metalloproteinazlar başlıca dört gruptan oluşurlar; 1) kollajenazlar 2) sitromelisinler 3) jelatinazler ve 4) membranla ilişkili MMP'ler. Dokularda ve eklemde bu enzimlerle birlikte onların doku inhibitörleri (tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP) de üretilir. Matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri enflamatuvar artritte doku yıkımın şiddetini belirleyen önemli moleküllerden biridir. Matriks metalloproteinazlar –1 (kollajenaz) primer olarak kollajen dokuyu, MMP–2 (jelatinaz) primer jelatin dokuyu, MMP–3 (sitromelisin) ise fibronektin, laminin ve proteoglikanları yıkarlar (Birkedal-Hansen 1993). Romatoid eklemde sinoviyal fibroblastlar, makrofajlar ve monositler tarafından yoğun bir şekilde üretilirler. Hem IL–1 hem de TNF-α eklem kıkırdağına komşu fibroblast ve kondrositlerden MMP üretimini indüklerler. Bunun sonucunda kondrositler kollajen ve proteoglikan sentezini azaltarak doku yıkımı yapacak olan kollajenaz ve sitromelisin sentezini arttırırlar (Lotz ve ark. 1995). Romatoid artritli hastalarda yapılan çeşitli klinik çalışmalarda MMP–1, MMP–3 ve TIMP–1 seviyeleri kontrol gruplarına göre oldukça yüksek seviyede bulunmuştur (Cunnane ve ark. 2001, Yoshihara ve ark. 1995).



Şekil.2–3:*Romatoid Artrit ve Periodontitis arasındaki yaygın ortak patolojik mekanizmalar*

Periodontitisin patogenezine bakıldığında RA ile dikkat çekecek ölçüde sitokin profil benzerliği göze çarpmaktadır (Greenwald ve Kirkwood 1999). Romatoid artritte olduğu gibi hastalığın ilerleme sürecinde devamlı olarak yüksek düzeyde IL–1 ve TNF-α gibi pro-enflamatuvar sitokin varlığı söz konusudur. Bununla birlikte IL–10 ve TGF-β gibi anti-enflamatuvar sitokin ve moleküllerin periodontal dokulardaki düzeyi de oldukça düşüktür (Mercado ve ark. 2003). İnterlökin–1'in IL–1α ve IL–1β olmak üzere iki formu vardır. İnterlökin–1β seviyesi, DOS'ta (Masada ve ark. 1990), periodontitisli hastaların periodontal dokularında (Stashenko ve ark. 1991), inatçı generalize periodontitisli bireylerde (Hernichel-Gorbach ve ark.1994) ve maymunlarda oluşturulan ligatür-indüklü periodontitiste (Smith ve ark.1993) önemli düzeyde artmıştır. Ayrıca, IL–2, 4, 5, 6, 10 gibi diğer IL'ler de periodontal dokuların patogenezinde ve doku yıkımında rol oynamaktadırlar (Offenbacher 1996).

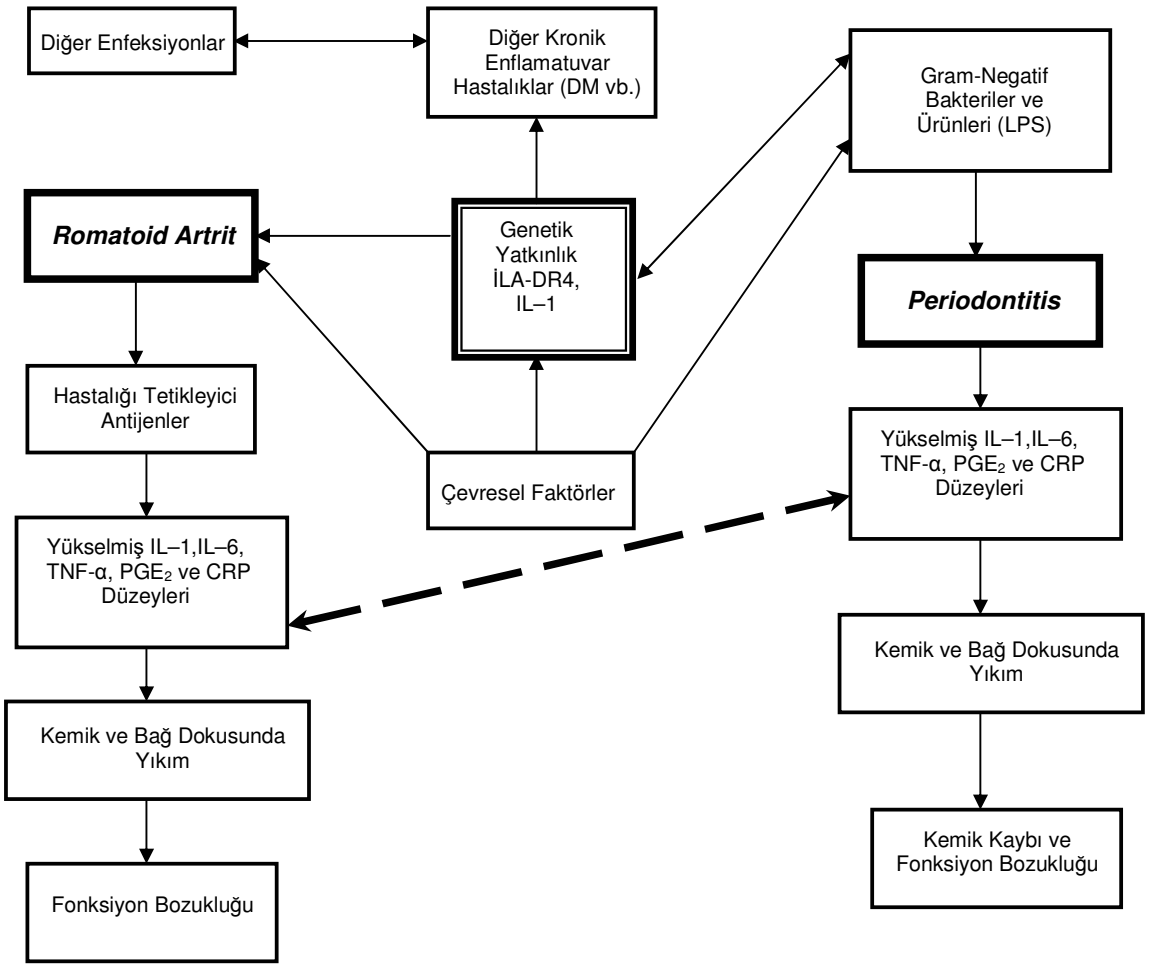
Tümör nekroz faktör-α'da periodontal doku yıkımına neden olan en önemli mediyatörlerden biridir (Johnson ve ark. 1989). İnterlökin–1 kadar olmasa da kemik yıkımında oldukça etkili bir moleküldür (Offenbacher 1996). Tümör nekroz faktör-α vazoaktif ve kemotaktik olmanın yanısıra adeziv moleküllerin salınımına neden olur. Ayrıca,

TNF-α'nın kendisine özgü bağ dokusu üzerine yıkıcı etkileri vardır. Özellikle LPS varlığında daha çok artan fibroblastlar ve diğer stromal hücrelerde apoptozisin başlatılmasına neden olan sinyallerin düzenlenmesinde görev alan ilk moleküllerden biri TNF-α'dır. Ayrıca MMP, elastaz ve hyalüronidaz gibi hücredışı matriks yıkıcı enzimlerin salınımını indükler (Vassali 1990). Wang ve ark. (2003) şiddetli periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere sistemik dolaşımda TNF-α konsantrasyonunun oldukça yüksek olduğunu ve periodontal tedaviyle TNF-α düzeyinin düşüşe geçtiğini göstermişlerdir. Deneysel bir hayvan çalışmasında ligatür-indüklü periodontitis oluşturulan farelere subkutanöz rekombinant TNF-α enjeksiyonunun periodontal doku yıkımını arttırdığı saptanmıştır (Gaspersic ve ark. 2003).

Prostaglandin E_2, periodontal doku yıkımı ve doku turn-over'ı için çok önemli olan IL–1β, MMP ve diğer sitokinlerin sentezi için fibroblast ve osteoklastları indükleme fonksiyonuna sahiptir. Yapılan çeşitli klinik ve deneysel çalışmalarda PGE_2'nin düzeyi, periodontitisli bireylerden alınan biyopsilerde, DOS'ta, ligatür-indüklü hayvan çalışmalarında sağlıktan periodontitise doğru hastalığın ilerleme periyotlarında oldukça yüksek oranda bulunmuştur (Offenbacher ve ark. 1992,1993, Ohm ve ark.1994).

Romatoid artrit teşhisi konmuş bireylerin enflame eklemlerinde olduğu gibi periodontitisli bireylerin de periodontal dokularında TIMP'lerin seviyesi düşükken MMP'lerin seviyesi oldukça yüksektir (Mercado ve ark. 2003). Periodontitisli hastaların DOS'undaki baskın olan MMP; kollajenazdır. Kollajenazlar kollajen yıkımı yapan metalloproteinazlar ailesinin üyesidirler. Makrofaj, nötrofil, fibroblast ve keratinositler tarafından sentezlenmektedir. Uygun sitokinler ve bazı bakteriyel ürünler tarafından sitümülasyon oluşturulduğu zaman bu hücreler tarafından "latent" olarak salınırlar (Eley ve Cox 1998). Kollajenazlar periodontal hastalığın seyri esnasında hücredışı matriks yıkımıyla ilişkili proteolitik enzimlerdir. Periodontitiste DOS kollajenaz aktivitesi; cep derinliğindeki artış, kemik kayıp miktarı ve dişeti enflamasyonunun şiddeti ile paralellik gösterecek şekilde

artmıştır (Villela ve ark 1987). İnsan periodontitiste de DOS kollajenaz aktivitesi gingival enflamasyonun şiddetiyle paralellik gösterir (Villela B ve ark 1987). Aktif nötrofil kollajenazın (MMP–8) yüksek düzeyleri ilerlemiş periodontitis ile ilişkilidir. Matriks metalloproteinaz –8 aktivitesinin düzeyi ciddi periodontitis vakalarında, sağlıklı olanlarla karşılaştırıldığında 18 kat daha fazla bulunmuştur (Mancini ve ark 1999).



Şekil.2–4: *Periodontal hastalık ve RA arasındaki olası patogenez modeli*

Gerek periodontitiste gerekse RA'da doku yıkımı tek yönlü değildir. Konağın immün sistemi tetikleyici ajanların katkısıyla tekrarlanan süreçler halinde devamlı savunma fonksiyonu göstermektedir. Hücredışı matriks yıkımı her iki hastalıkta da MMP'ler ve onların inhibitörlerinin kontrolü altındadır. Yine her iki hastalıkta IL–1, IL–6, TNF-α ve PGE_2 gibi kemik yıkımı yapan mediyatörlerin katkısıyla fizyolojik olarak bir denge ve uyum içerisinde devam eden kemik yapımı ve yıkımı, kemik yıkımı lehine bozulmaktadır. Şurası bir gerçektir ki her iki hastalıkta da monosit/T hücre cevabının karakteristiği genler tarafından düzenlenmektedir. Ayrıca bu hastalıklara neden olan etiyolojik antijenler, enflamatuvar cevabın ve doku yıkımının büyüklüğü ile doğal antikor cevabın koruyucu özelliğini değiştirebilmektedirler (Mercado ve ark. 2003).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırma Grubu

3.1.1. RA Gurubu

Romatoid artrit çalışma grubu hastaları, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Kliniği'ne romatizmal şikayetlerle başvuran, devamında yapılan incelemeler ve tetkikler sonrasında RA teşhisi konan 75 hasta arasından seçilmiştir. Romatoid artrit teşhisi konan bu hastalardan 35 yaş ve üzeri olup sistemik olarak başka bir rahatsızlığı olmayanlar ile en azından 12 adet dişe sahip olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2 Kontrol (KONT) Grubu

KONT grubu, Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne tedavi için başvuran sistemik olarak sağlıklı ve en azından 12 adet dişe sahip olan bireyler arasından seçilmiştir. Romatoid artrit grubundaki hasta sayısının sabitlenmesinden sonra, KONT grubunu oluşturacak kişiler yaş ve cinsiyet olarak RA grubu ile denkleştirilerek, bu şartlara uygun rastgele seçilen kişilerden oluşturulmuştur. Alınan hikayelerinde RA açısından daha önce hiçbir şikayeti olmadığı belirlenen bu kişiler KONT grubu bireyi olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Medikal Değerlendirme

Hastalardan alınan medikal hikayeler sonucunda daha önce herhangi bir sistemik hastalık geçirmeyenler tespit edilerek çalışmaya dahil edilmişlerdir. Bir yıldan daha az bir zaman içerisinde periodontal tedavi görenler ve altı aydan daha az zaman içerisinde antibiyotik alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bireylerin yaş ve cinsiyetleri kaydedilerek RA hastalarının kaç yıldır bu hastalıkla karşı karşıya kaldıkları ve tedavileri için hangi tür medikal tedavi aldıkları öğrenilmiştir.

3.3. Dental Değerlendirme

3.3.1. Dental Hikaye

Araştırma grubunu oluşturan bireylerin dental açıdan geçmişte ne tür tedavi aldıkları, diş çekimi yaptıranların diş çekim sebepleri hastalara sorularak öğrenilmiştir. Hangi aralıklarla dişhekimi kontrolüne gittikleri, evde ağız bakımını ne şekilde ne sıklıkla yaptıkları da sorularak kaydedilmiştir.

3.3.2. İntraoral Muayene

Çalışmaya dahil edilen RA ve KONT grubu bireylerin intraoral muayeneleri Selçuk Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'nde yapılmıştır. İntraoral muayenede diş çürüğü, perikoronitis, eksik diş sayıları ve mevcut restorasyonları değerlendirilmiştir.

3.3.3. Periodontal Muayene

Yapılan peridontal muayenede sondlama cep derinliği (SCD), gingival indeks (Gİ), plak indeksi (Pİ) değerlendirilip kaydedilmiştir. Tüm hastaların anamnezleri, ekstraoral ve intraoral muayeneleri aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.3.3.1. Sondlama Cep Derinliği (SCD)

Tüm dişlerin SCD değerleri Williams periodontal sond kulanılarak dişeti kenarından dişeti cebi tabanına kadar olan mesafe olarak ölçülmüştür. Sondlama sırasında sond dişin uzun aksına olabildiğince paralel tutulup cep içerisinde direnç hissedilinceye kadar ilerlenmiş, değerler milimetrik olarak kaydedilmiştir. Sondlama, üçü (meziobukkal, bukkal ve distobukkal) bukkal yüzeyde, üçü de (meziolingual, lingual ve distolingual) lingual/palatinal yüzey de olmak üzere toplam altı noktadan yapılmıştır. Kaydedilen değerler her diş için toplanarak 6'ya bölünerek diş için, diş değerleri toplanıp diş sayısına bölünerek birey için ortalama SCD değeri belirlenmiştir. Ölçüm esnasında periodontal sondun dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edilmiştir.

3.3.3.2. Gingival İndeks (Gİ) (Löe ve Sillness 1967)

Bu indekste dişeti enflamasyonu tüm dişlerin fasial, lingual/palatinal, mesial ve distal toplam dört yüzeyinde değerlendirilmiştir. Skorlama;

0: Sağlıklı dişeti

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği ve ödem var, sondlamada kanama yok,

2: Orta dereceli enflamasyon, dişeti, parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondlamada kanama var,

3: Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya eğilim ve ülserasyon var.

Verilen skorlar toplanıp dörde bölünerek diş için, diş değerleri toplanıp diş sayısına bölünerek birey için ortalama Gİ değeri belirlenmiştir.

3.3.3.3. Plak İndeks (Pİ) (Löe ve Sillness 1967)

Bu indekste plak miktarı tüm dişlerin fasial, lingual/palatinal, mezial ve distal toplam dört yüzeyinde değerlendirilmiştir. Skorlama;

0: Dişte gingival alanda hiç plak yok,

1: Çıplak gözle gözlenmeyen, ancak sond ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı,

2: Dişeti bölgesi inceden orta kalınlığa kadar plakla kaplıdır ve çıplak gözle izlenir,

3: Yumuşak eklenti fazladır, kalınlığı gingival sulkusu doldurur.

Bu belirlemelere göre dişin dört yüzeyi için ayrı skor verilmiş ve toplam dörde bölünerek dişin skoru, dişlerin değerlerinin toplamı da diş sayısına bölünerek birey için plak skoru bulunmuştur.

3.3.4. Klinik Ataşman Kaybı (KAK)

Klinik ataşman kaybı (KAK), mine-sement sınırı ile sulkus tabanı arasındaki mesafe olarak hesaplanmıştır. Tüm dişlerin KAK ölçümleri üçü (meziobukkal, bukkal ve distobukkal) bukkal yüzeyde, üçü de (meziolingual, lingual ve distolingual) lingual/palatinal

toplam altı noktada yapılmıştır. Kaydedilen değerler her diş için toplanarak altıya bölünerek diş için, diş değerleri toplanıp diş sayısına bölünerek birey için ortalama KAK değeri belirlenmiştir. Ölçüm esnasında periodontal sondun dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edilmiştir.

3.3.5. Radyolojik Değerlendirme

Hastaların Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesine gelmeleri sağlanarak, Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda panoramik radyografları elde edilmiştir. Alınan radyograflarda Shei cetveli kullanılarak alveoler kemik kaybı (AKK) tespit edilmiştir. Radyografların değerlendirilmesi de yine aynı araştırmacı tarafından iki kez kontrol edilerek hata yüzdesi en aza indirgenmeye çalışılmıştır.

3.3.5.1. Alveoler Kemik Kaybı

Alınan panoramik radyograflarda her dişin mine-sement sınırı ve köklerin apikal sınırı belirlendikten sonra Shei cetveli aracılığıyla iki nokta arasındaki mesafe ölçülerek, AKK yüzde (%) olarak belirlenmiştir. Periodontal olarak sağlıklı bir ağızda alveoler kemik kreti yaklaşık olarak mine-sement sınırının 1,5-2mm apikalindedir. Bu nedenle panoramik radyograflarda alveoler kretin bulunması gereken mesafe mine-sement sınırının 2 mm apikali olarak kabul edilmiştir. Hastaların panoramik radyografları üzerinde her dişin mezial ve distalinde mine-sement sınırının 2 mm apikali işaretlenerek ve bu noktalar esas alınarak AKK hesaplanmıştır. Her diş için mesial ve distal noktalarda ölçümler yapılmış, değerler toplanıp ikiye bölünerek dişin değeri, diş değerleri toplamı diş sayısına bölünerek birey için ortalama AKK değeri bulunmuştur.

3.5. Ağızda Kalan Diş Sayısı (KDS)

Hastanın üçüncü büyükazı dişleri haricindeki dişler ağızda kalan diş sayısı (KDS) olarak belirlendi.

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Klinik periodontal parametreler (Pİ, Gİ, SCD, KAK, AKK) ve KDS değerleri açısından RA ve KONT grupları arasındaki karşılaştırmalarda farkın önem kontrolü, veriler normal dağılım göstermediği için "Mann-Whitney U testi" kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arasında periodontitisli bireylerin oranları "iki oran arası farkın önem kontrolü" ile değerlendirilmiştir. Periodontitis varlığının RA gelişiminde risk faktörü olarak değerleri "odds ratio" ile değerlendirilmiştir. Romatoid artrit ve KONT grubunu oluşturan bireylerde periodontitis tanısı konurken AKK ve KAK düzeylerinden faydalanılmıştır. Panoramik filmlerde belirlenen %20 ve daha fazla AKK'yla birlikte en az dört dişte 4mm ve daha fazla KAK değerleri (sayısal) periodontitis kriteri olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Araştırma Grubu

Çalışmaya katılan RA ve KONT grubundaki bireylerin yaş ve cinsiyetleriyle birlikte RA hastalarının kaç yıldır bu hastalıkla karşı karşıya kaldıkları kaydedildi (Tablo 4.1). Çalışmaya RA grubu olarak 33, KONT grubu olarak 40 birey dahil edildi.

Tablo 4–1: Romatoid artrit *ve KONT grubu bireylerin yaş ortalamaları, cinsiyet oranları ve RA hastalarının RA süresi ortalamaları (standart sapma veya yüzde)*

	RA		**KONT**	
Yaş	**Ortalama**	**(SS)**	**Ortalama**	**(SS)**
	48.3	**(7.58)**	**47.5**	**(6.8)**
Cinsiyet	**Erkek**	**Kadın**	**Erkek**	**Kadın**
	9 (*%27*)	**24 (*%73*)**	**11 (*%28*)**	**29 (*%72*)**
RA Süresi	**Ortalama**	**(SS)**		
	11.2	**(6.9)**		

4.2. Klinik Periodontal Değerlendirme

İki grup periodontal parametreler açısından karşılaştırıldığında Pİ, Gİ, SCD, KAK ve AKK değerlerinin RA grubunda KONT grubuna kıyasla daha yüksek, KD değerinin ise daha düşük olduğu görülmüştür. Romatoid artrit ve KONT grupları arasındaki periodontal parametrelerdeki farklılıkların hepsi istatistiki açıdan anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 4.2)

Tablo 4–2: *Her iki grubun periodontal parametre ortalama değerleri ve aralarındaki farkın önem kontrolü (Mann-Whitney U testi)*

Periodontal Parametre	RA n=33		KONT n=40		
	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	P
Pİ	2.1 ± 0.6	2 (1 -3)	1,6 ± 0.4	1.77 (0.5 – 2.5)	0.0049
Gİ	1.7 ± 0.2	1.7 (1.4 – 2)	1.2 ± 0.1	1.2 (1 – 1.6)	0.0000
SCD	2.8 ± 0.4	2.8 (1.9 – 3.5)	2.34 ± 0.5	2.25 (1.4 – 3.2)	0.0001
KAK	3.2 ± 0.6	3.12 (2.1 – 4.5)	2.5 ± 0.6	2.44 (1.4 – 3.4)	0.0001
AKK(%)	23.9 ± 9.8	20 (5 – 45)	14.2 ± 8.9	15 (5 – 40)	0,0001
KD	23.3 ± 3.8	23 (13 -28)	25.1 ± 2.5	25.5 (19 – 28)	0,0442

Yapılan periodontal klinik muayene ve analizler sonucunda RA grubundaki bireylerin % 69.6'sına, KONT grubundaki bireylerin de % 42.5'ine periodontitis tanısı konmuştur (Tablo 4.3). İki grup arasında periodontitisli bireylerin yüzde oranları arasındaki fark istatistiki açıdan önemli bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4–3: *Her iki gruptaki periodontitis tanısı konan bireylerin sayıları ve % oranları (iki oran arasındaki farkın önem kontrolü)*

Periodontitis	RA		KONT	
	n	%	n	%
VAR	23	69.6*	17	42.5
YOK	10	31.4	23	57.5
TOPLAM	33	100.0	40	100.0

*$p<0.05$ ($X^2= 5.4$, $p=0.02$)

Periodontitis varlığının RA gelişiminde risk faktörü olma değeri "odds ratio" ile incelenmiştir. Yapılan analiz sonucunda periodontitis RA için risk taşımaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4–4: *Periodontitis ile RA arasındaki ilişki (odds ratio)*

PERİODONTİTİS	RA		TOPLAM
	VAR	YOK	
VAR	23	17	40
YOK	10	23	33
TOPLAM	33	40	73

OR: 3.11 (% 95 güven aralığı, 1.178 ↔ 8.222)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Romatid artrit, romatizmal hastalıklar içerisinde geniş bir grubu temsil eden ve asıl belirtisi artrit olan kronik bir hastalıktır (Harris1997). Periodontitis ise mikrobiyal dental plak ile konağın immün sistem mekanizmaları arasında oluşan olası etkileşim ve reaksiyonlar sonucunda ortaya çıkan, dişi destekleyen dokuların yıkımıyla karakterize kronik enflamatuvar ve enfeksiyöz bir hastalıktır (Genco1992). Romatid artrit ve periodontitisin patobiyolojileri dikkat çekecek ölçüde benzerlikler göstermektedir. Biyofilm tabakasındaki periodontal patojenler tarafından ortama sürekli LPS salınımı ve bu LPS'lerin RA'te görülen bir dizi enflamatuvar olayların tetiklenmesine neden süper-antijenler olarak görev yapması, biofilm tabakasının RA patogenezinde de rolünün olabileceği tezini destekler niteliktedir. Diğer yandan kişinin RA'ya duyarlılığına neden olan hiperenflamatuvar monositlere (İLA kompleksiyle ilişkili bir özellik) sahip olması ve bu monositlerin ortama yüksek düzeyde IL–1, IL–6 ve TNF-α salınımı yapması, immün sistemde fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkmasına neden olur. Bütün bu olumsuz tabloya periodontal patojenlerle birlikte uygun lokal çevresel faktörlerin de eklenmesi kişinin periodontitise olan duyarlılığının artmasına ya da var olan periodontitis tablosunun daha da ağırlaşmasına neden olabilir (Mercado ve ark.2003).

Bu çalışmada da mikrobiyal plağın etkisiyle başlayan ve kronik enfeksiyöz bir hastalık olan periodontitisin RA ile olası ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Romatoid artrit ve KONT grubu oluşturulurken bireylerin yaş ortalamalarının ve cinsiyet yüzdelerinin birbirine yakın olmasına dikkat edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları periodontitisle RA arasında bir ilişkinin olduğunu desteklemektedir. Elde edilen sonuçlar literatürdeki verileri (Mercado ve ark 2001, Mercado ve ark. 2000, Bozkurt ve ark. 2000, Greenwald ve Kirkwood 1999, Gleissner ve ark. 1998, Kaber ve ark. 1997, Kasser ve ark.1997) desteklemektedir. Kesin olarak iki hastalık arasında bir neden-sonuç ilişkisi olduğunu iddia edecek kanıtlar olmasa da elde edilen verilerde RA'li bireylerin KONT grubuna oranla istatiksel anlamda önemli ölçüde

daha büyük oranda periodontitisli bireylerden oluşması (%69.6 - % 42.5), bu iki hastalık arasında ki ilişkiyi doğrulayıcı niteliktedir. Romatoid artrit grubundaki bireylerin % 73'ünün kadın olması, daha önceki epidomiyolojik çalışmalarda tespit edilen bayanların erkeklere oranla bu hastalığa üç kat daha fazla maruz kaldığı bilgisini desteklemektedir (Arnett ve ark. 1988, Harris 1997). Bu araştırmada RA ve KONT gruplarını oluşturan bireylerin periodontal sağlığı Pİ, Gİ, SCD, KAK, AKK ve KDS değerleri ile incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları RA grubunun periodontal sağlık açısından daha kötü durumda olduğunu, istatistiksel anlamda da önemli ölçüde bu gruptaki bireylerde daha derin ceplerin, daha fazla ataşman, kemik ve diş kaybının, daha çok dental plağın ve daha şiddetli gingival enflamasyonun bulunduğunu ortaya koymuştur.

Bu çalışmada AKK, panoramik radyograf kullanılarak Shei cetveli ile yüzde olarak belirlenmiştir. Değerlendirme sonucunda RA'lı bireylerde literatüre (Mercado ve ark 2001, Mercado ve ark. 2000, Tolo ve Jorkend 1990) benzer olarak istatistiksel anlamda daha fazla alveoler kemik kaybı tespit edildi. Kemik kaybının tespit edilebilmesi için en az %30 - %50 oranında kemik mineral kaybının olması alveoler kemik kütlesindeki değişikliklerin değerlendirilmesinde önemli bir problemdir (Jeffcoat ve Chesnut 1993). Son yıllarda geliştirilen ve kemik kaybının değerlendirilmesinde daha hassas ölçümler yapabilen "digital substraction radiography" metodu (Jeffcoat 1992) ve bilgisayar destekli yoğunluk görüntüleme analiz sistemi CADIA (Payne ve ark 1999, Payne ve ark 2000) sisteminin de bazı limitasyonları olduğu bildirilmiştir.

Supragingival plak miktarı, periodontal yıkım miktarı ile direkt olarak paralellik göstermeyebilir (Bragger ve ark. 1992). Romatid artrit hastaları hakkında ki genel konsept, RA'in en fazla tuttuğu eklemlerden olan el ve bileklerde fonksiyon kaybı olacağından hastaların oral hijyen prosedürlerinde yetersiz kalacağıdır (Sjöström ve ark. 1988). Mercado ve ark. (2000), RA hastalarında kontrol grubuna oranla daha fazla kemik kaybı tespit

etmelerine karşın Pİ'de iki grup arasında istatiksel anlamda önemli bir fark bulamamışlardır. Sjöström ve ark da (1988) RA grubunda Pİ değerlerinin kontrol grubuna oranla daha düşük düzeylerde olduğunu rapor etmişlerdir. Bozkurt ve ark. (2000) ise RA grubunda Pİ değerlerinin, kontrol grubuna oranla oldukça yüksek düzeylerde (2.3–1,7) olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da elde edilen Pİ değerleri (2.1–1.7) Bozkurt ve ark.'nın çalışmasındaki değerlere yakınlık göstermektedir. Mercado ve ark.'nın (2000) yaptığı çalışma Avustralya sınırları içerisinde yapılmış iken Sjöström ve ark.'nın (1988) çalışması İsveç sınırları içerisindedir. Bu ülkelerin sosyo-ekonomik düzeylerinin daha gelişmiş olması, periodontitise yatkınlık açısından risk grubu olarak görülen RA hastalarına oral hijyen konusunda daha iyi eğitim verilmesi ve önceden uyarılmaları ülkemizde yapılan çalışmalarla bu ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçları arasında böylesine farkların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Günümüzde RA'nın kesin bir tedavisi olmamakla birlikte genel olarak birinci basamak tedavisinde aspirin, naproksen, indometasin ve ibuprofen gibi NSAİ'ler kullanılmaktadır. Bu ilaçların, araşidonik asitin prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüşmesinde rol alan siklooksijenaz üzerine inhibitör etkileri vardır. Ayrıca analjezik ve antipretik etkileri de diğer önemli özellikleridir. Romatid artritte ortaya çıkan yoğun ağrıları giderebilen NSAİ'lerin bu hastalığı tedavi edebilme gibi bir özellikleri yoktur (Lipsky 1991). Nonsteroid antienflamatuvar ilaçların IL–1β, IL–6 ve PGE_2 gibi sitokinlerin sentezini baskılama özellikleri rapor edilmiştir (Franklin ve ark. 1999). İndometasin, kültür ortamında insan gingival fibroblastlardan IL–6 üretimini %20 oranında azaltmış, PGE_2 üretimini ise tamamen durdurmuştur (Czuszak ve ark. 1996). Jeffcoat ve ark. (1991) periodontitis tedavisinde beş yıl süreyle NSAİ kullanımını takip etmişler ve ilaç alan bireylerde almayanlara göre daha az alveoler kemik kaybı olduğunu rapor etmişlerdir. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçtan sonra RA tedavisinin ikinci basamağında da hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla

kortikosteroidler gündeme gelmektedir. Hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar kimyasal yapıları, farmakokinetikleri, toksisite profilleri ve klinik endikasyonları oldukça farklı ilaçlardır. Hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar ileri aşamadaki RA'da görülen eklem yapılarındaki yıkımı ve sinoviyitisi azaltarak ve eklem fonksiyonlarını iyileştirerek en az bir yıl boyunca RA'nın seyrini değiştirebilirler (Cash ve Klippel 1994). Altın tuzları, metoraksat, sulfasalazin, hidroksiklorokin (anti-sıtma ilacı), penisillamin, azatioprin ve leflunomid bu kategoriye giren ilaçlara örnektir (Conaghan ve Brooks 1995). Hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar oldukça toksik ilaçlardır ve bu yüzden RA hastalarına 1–2 yıldan daha fazla kullanmaları önerilmez. Bu ilaçların uzun dönemde kemik kayıplarını önleyip önleyemediği tartışma konusudur. Literatürde hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçların sistemik uygulanımının periodontal dokular üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalar oldukça azdır (Mercado ve ark 2003). Novak ve ark. (1984) sistemik altın tuzu uygulanmasıyla periodontal yıkımın önemli ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir. RA'in ikinci basamak tedavisinde kullanılan kortikosteroidler de NSAİ'ler gibi bir takım sitokinlerin sentezini inhibe ederek güçlü anti-enflamatuvar etki gösterirler. Enflamasyonlu dişeti ve periodontal ligamentteki fibroblastlar IL–1 ve TNF-α gibi pro-enflamtuar sitokinlerin sentezini uyarırlar. Ancak PGE_2, T-hücre kaynaklı sitokinler ve glukokortikoidler bu pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltırlar. İmmünosupresif ajanlar olmalarından dolayı kortikosteroidler, mikrobiyal dental plağa karşı olan cevabı immün sistem üzerine olan etkilerinden dolayı değiştirebilirler (Okada ve ark.1997).

Romatid artrit oldukça ağrılı bir hastalık olduğu için RA'lı bireyler sürekli ilaç tedavisi altındadırlar. Aldıkları ilaçların dozları hastalığın aktif döneminde daha da yoğunlaşmaktadır. Dolayısıyla bu araştırmada en azından son altı aylık dönemde hiç ilaç almayan RA'lı bireyleri yakalamak mümkün olmamıştır. Ancak RA tedavisi haricinde son altı ayda ilaç alan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Gerek NSAİ'lerin gerekse hastalığı modifiye edici anti-

romatizmal ilaçlar ve kortikosteroidlerin immüm sistem üzerine olan baskılayıcı etkilerinden dolayı belki de RA'lı bireyler, aslında periodontal sağlık açısından olması gerektiklerinden daha iyi bir noktada bulunuyor olabilirler. Sjöström ve ark.'nın (1989) yaptığı çalışmada RA'lı bireylerin periodontal durumlarının kontrol grubuna göre daha kötü olmaması, Houssiau ve ark. (1988) ve Takahashi ve ark.'nın (1994) RA patogenezinde önemli olan IL-6'nın periferal dolaşımdaki seviyelerinin sağlıklı bireylerle aynı düzeyde olduğunu rapor etmeleri, Bozkurt ve ark.'nın (2000) RA'lı bireylerde sağlıklı bireylere oranla daha fazla periodontal yıkım tespit etmelerine rağmen DOS IL–6 seviyeleri arasında fark bulamamaları bu araştırmacıların da değindiği gibi RA tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Bu araştırmada da KDS açısından her iki gruptan elde ettiğimiz veriler istatistiksel anlamda önemli olsalar da, ortalamaların birbirlerine oldukça yakın olması, belki de RA tedavisinde kullanılan ilaçların periodontal sağlık üzerine olası katkılarının bir göstergesi olabilir.

Hem RA'nın hem de periodontitisin patogenezinde pro-enflamatuvar sitokinlerle anti-enflamatuvar sitokinler arasında bir dengesizlik söz konusu olduğu için günümüzde bu hastalıkların tedavisiyle ilgili araştırmalar, pro-enflamatuvar sitokinlerin ve yıkıcı proteazların üretiminin kontrol altına alınması konusuna yoğunlaşmışlardır. Ayrıca, gen tedavileri, MMP inhibitörleri ve kimyasal olarak geliştirilen biyo-aktif moleküller kronik enflamatuvar hastalıklara neden olan immün sistem bozukluklarının önüne geçmek için ümit verici olarak görünmektedirler (Mercado ve ark. 2003).

Sonuç;

Periodontitis ve RA arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışmanın sınırları içinde, RA'nın periodontitis için ya da periodontitisin RA için bir risk faktörü olabileceği yolunda deliller elde edilmiştir. Gerek literatürdeki çalışmalardan gerekse bu çalışmadan elde edilen verilere dayanarak periodontal hastalığın şiddeti ile RA arasında kesin bir neden sonuç ilişkisi olduğunu söylemek mümkün değildir. Romatid artrit teşhisi konulduğu halde periodontal

sağlık açısından hiçbir problemi olmayan bireylerin sayısı da küçümsenmeyecek kadar fazladır. Ancak şurası da bir gerçektir ki RA hastalarının büyük bir çoğunluğunun, RA hastası olmayan bireylere oranla daha önemli periodontal problemleri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada kullanılan tüm periodontal sağlık parametreleri bazında, RA grubunun KONT grubuna kıyasla daha kötü durumda olduğu saptanmıştır. Ancak, RA'lı bireylerin kullandıkları ilaçların RA grubu verilerini ne derece etkilediği tam bilinmese de bu ilaçlar sayesinde periodontal enflamasyonun maskelendiği ve yıkımın azaldığı düşünülmektedir. Şurası bir gerçektir ki; RA'nın periodontal hastalığın oluşumu ve ilerlemesine katkısını değerlendirmek için moleküler düzeyde birçok merkezde yürütülen uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

S. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Periodontoloji Anabilim Dalı
DOKTORA TEZİ / KONYA-2006
Hazırlayanın Adı Soyadı
Dt. H. Eymen ÖDEVOĞLU
Danışmanın Adı Soyadı
Prof.Dr. Mihtikâr GÜRSEL

PERİODONTAL HASTALIK İLE ROMATOİD ARTRİT ARASINDAKİ İLİŞKİ

Bu çalışmanın amacı, periodontal hastalık ile romatoid artrit (RA) arasında olası bir ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır.

Çalışmaya iki grup halinde toplam 73 birey dahil edildi. Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.'na başvuran RA'lı 33 birey ile (9 erkek ve 24 kadın; yaş ort:48.3) ve 40 sağlıklı bireyin (11 erkek ve 29 bayan; yaş ort:47.5) klinik periodontal parametreleri kayıt altına alındı. Tüm bireyler en azından 12 adet dişe sahipti. Klinik periodontal parametreler; sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataşman kaybı (KAK), plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), ağızdaki toplam kalan diş sayısını (KD) ve alveoler kemik kaybı (AKK) yüzdesini içermekteydi. AKK yüzdesi panoramik radyograflar üzerinde Shei cetveliyle ölçüldü.

Bu çalışmada KDS değerleri, RA'lı bireylerde sağlıklı bireylere oranla önemli ölçüde düşükken diğer tüm klinik parametreler (SCD, KAK, Pİ, Gİ, AKK) ise önemli ölçüde yüksekti.

Bu çalışmanın sınırları içerisinde yaygın olarak görülen kronik hastalıklar olan RA ve periodontal hastalık arasında potansiyel bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu ilişkinin araştırılacağı birçok merkezde yürütülen uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY

INTER-RELATİONSHİPS BETWEEN RHEUMATOİD ARTHRİTİS AND PERİODONTAL DİSEASE

The aim of this study was to determine whether there is a relationship between disease experience of rheumatoid arthritis (RA) and periodontal disease.

A total of 73 individuals in 2 groups were included in this study. Thirty three individuals with RA (9 males and 24 females; mean age: 48.3) and 40 healthy individuals (11 male and 29 females; mean age: 47.5) over 35 years attending the University of Selcuk Faculty of Dentistry Department of Periodontology were assessed for the prevalence of periodontal disease. All individuals at least have 12 teeth. Clinical periodontal parameters included probing depth (PD), gingival index (GI), clinical attachment loss (CAL), plaque index (PI), alveolar bone loss (ABL) and number of remaining teeth (RT). ABL was measured by means of Shei ruler on panoramic radiographs and defined as percentage.

In this study, all of the clinical parameters (PD, GI, CAL, PI and ABL) were significantly higher in RA than healthy subjects ($P<0.05$) but RT was significantly lower ($P<0.05$).

In conclusion, this study highlights the potential for a relationship between 2 of the most common and debilitating chronic inflammatory conditions affecting humans and warrants further detailed investigation.

8. KAYNAKLAR

Arend WP (2001) *Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis*, Arthritis Rheum, 45, 101–6.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. (1988) *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis* Arthritis Rheum, 31, 315-24.

Bingham III CO (2002) *The pathogenesis of rheumatoid arthritis: Pivotal Cytokines Involved in Bone Degradation and Inflammation,* J Rheumatol, 29 Suppl 65, 3–9.

Birkedal-Hansen H (1993) *Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction,* J Periodont Res,28, 500–510.

Bozkurt FY, Berker E, Akkuş S, Bulut Ş (2000) *Relationship between interleukin–6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis,* J Periodontol, 71, 1756-1755.

Bragd L, Dahle´n G, Wikström M, Slots J (1987) *The capability of Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* to indicate progressive *periodontitis; A retrospective study,* J Clin Periodontol, 14, 95–99.

Bragger U, Hakanson D, Lang NP (1992) *Progression of periodontal disease in patients with mild to moderate adult periodontitis*, J Clin Periodontol, 19, 659–66.

Brown LJ, Löe H (1993) *Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease*, Periodontol 2000, 2, 57–71.

Cash JM, Klippel JH (1994) *Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis.* New England Journal of Medicine, 330,1368–1375.

Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS et all. (2003) *Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases.* Periodontol 2000, 31, 167–80.

Conaghan PG, Brooks P (1995) *Disease modifying anti-rheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials, and Dpenicillamine,* Current Opinion in Rheumatology 7, 167–173.

Cunnane G, FitzGerald O, Beeton C, Cawston TE, Bresnihan B. (2001) *Early joint erosions and serum levels of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 3, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in rheumatoid arthritis,* Arthritis Rheum, 44, 2263–74.

Czuszak CA, Sutherland DE, Billman MA, Stein SH (1996) *Prostaglandin E2 potentiates interleukin-1 beta induced interleukin-6 production by human gingival fibroblasts*, J Clin Periodontol, 23, 635-40.

Darveau RP, Tanner A, Page RC (1997) *The microbial challenge in periodontitis,* Periodontol 2000, 14, 12-32.

Direskeneli H (2002) *Romatid artrit,* içinde "Romatoid artrit etiyopatogenezi", Yazarı Hamuryudan V, 8–15, MD Yayıncılık, Ankara.

Doğanavşargil E (1999) *Klinik romatoloji,* İçinde "Bağ dokusu hastalıkları, Romatoid artrit" Yazarı Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, 274–278, Ege Romatoloji, İstanbul.

Dzink J, Socransky S, Haffajee A. (1988) *The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases*, J Clin Periodontol, 15, 316–323.

Eley BM, Cox SW (1998) *Advences in periodontol diagnosis 7. preteolytic hydrolytic enzymes with periodontitis,.* Britsh Dental J, April, 323–328

Fives-Taylor P, Meyer D, Mintz K (1995) *Characteristics of Actinobacillus actinomycetemcomitans invasion of and adhesion to cultured epithelial cells.* Adv Dent Res, 9(1), 55-62.

Franklin IJ, Walton LJ, Greenhalgh RM, Powell JT (1999) *The influence of indomethacin on the metabolism and cytokine secretion of human aneurysmal aorta*, Eur J Vasc Endovasc Surg, 18, 35–42.

Garrison SW, Nichols FC (1989) *LPS elicited secretory response in monocytes: altered release of PGE2 but not IL-1 beta in patients with adult periodontitis*, J Periodontal Research, 24, 88–95.

Gaspersic R, Stiblar-Martincic D, Osredkar J, Skaleric U (2003) *Influence of subcutaneous administration of recombinant TNF-alpha on ligature-induced periodontitis in rats*, J Periodontal Res. 2003, 38, 198–203.

Gemmel E, Seymour GJ (1998) *Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases*, J Dent Res, 77, 16–26.

Genco RJ (1992) *Host responses in periodontal diseases: current concepts,* J Periodontol, 63, 338-55.

Genco RJ, Zambon JJ, Christersson LA (1988) *The origin of periodontal infections*, Adv Dent Res, 2, 245–59.

Ghivizzani SC, Kang R, Georgescu HI, et al. 1997 *Constitutive intra-articular expression of human IL-1ß following gene transfer to rabbit synovium produces all major pathologies of human rheumatoid arthritis,* J Immunol, 159, 3604–12.

Gleissner C, Willershausen B, Kaesser U, Bolten WW (1998) *The role of risk factors for periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis,* Eur J Med Res, 3, 387–92.

Greenwald, R, Kirkwood, K. (1999) *Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis,* J Rheumatology 26,1650–1653.

Grossi S, Genco R, Machtei E, Ho A, Koch G, Dunford R, Zambon J, Hausmann E (1995) *Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for alveolar bone loss,* J Periodontol, 66, 23–29.

Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann (1995) *Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss,* J Periodontol, 66(1),23-9.

Gül A (2002) *Romatid artrit,* içinde "Genetik", Yazarı Hamuryudan V, 1–7, MD Yayıncılık, Ankara.

Gümüşdiş G (1999) *Klinik romatoloji, içinde* "Bağ dokusu hastalıkları, Romatoid artrit" Yazarı Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, 269–273, Ege Romatoloji, İstanbul.

Harris ED (1997) *Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Textbook of rheumatology,* eds. Kelly, WN, Harris ED & Sledge, CB, 5th edition, p. 898. Philadelphia: WB Saunders.

Hernichel-Gorbach E, Kornman KS, Holt SC, Nichols F, Meader H, Kung JI, Thomas CA (1994) *Host responses in patients with generalized refractory periodontitis,* J Periodontol, 65, 8-16.

Horai R, Saijo S, Tanioka H, et al. (2000) *Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice*, J Exp Med, 191, 313-20.

Houssiau FA, Devogelaer J, Van Damme J, Nagant de Deuxchaisnes (1988) *Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides*, Arthritis Rheum, 31(6),784–8.

Ishikawa I, Nakashima K, Koseki T, Nagasawa T, Watanabe H, Arakawa S, Nitta H, Nishihara T (1997) *Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis,* Periodontol 2000, 14, 79-111.

Jeffcoat MK and Chesnut CH 3rd (1993) *Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors,* JADA, 124, 49-56.

Jeffcoat MK (1992) *Radiographic methods for the detection of progressive alveolar bone loss,* J Periodontol, 63, 367–372.

Jeffcoat MK, Page R, Reddy M, Wannawisute A, Waite P, Palcanis K, Cogen R,Williams RC, Basch C (1991) *Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis*, J of Periodontal Research, 26,415–421.

Johnson BD, Mulligan K, Kiyak HA, Marder M (1989) *Aging or disease? Periodontal changes and treatment considerations in the older dental patient,* Gerodontology, 8(4), 109-18.

Käber UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Zönnchen BW, Bolten WW (1997) *Risk for periodontal disease in patiens with longstanding rheumatoid arthritis,* Arthritis and Rheumatism, 40, 2248–2251.

Kasser UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-*Zonnchen* B, Bolten WW (1997) *Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis,* Arthritis Rheum, 40,2248–51.

Kinane DF (2001) *Causation and pathogenesis of periodontal disease,* Periodontology 2000, 25, 8–20.

Kornman KS, Crane A, Wang HY, Di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG (1997) *The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease,* J Clin Periodontol, 24, 72–77.

Lader CS, Flanagan AM (1998) *Prostaglandin E2, interleukin 1alpha, and tumor necrosis factor-alpha increase human osteoclast formation and bone resorption in vitro,* Endocrinology, 139, 3157–64.

Lamster IB (1997) *Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests.* Annals of Periodontol, Mar,123–127

Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T, Haffajee A, Socransky SS (1989) *Periodontal loser sites in untreated adult subjects,* J Clin Periodontol, 16, 671–678.

Lipsky PE (1991) *Rheumatoid arthritis. In: Harrison's principles of internal medicine,*12th edition, pp. 1437–1443, New York.

Listgarten MA (1987) *Nature of periodontal disease: Pathogenic mechanisms*, J Periodont Res, 22, 172–178.

Lotz M, Blanco FJ, von Kempis J, Dudler J, Maier R, Villiger PM, Geng Y (1995) *Cytokine regulation of chondrocyte functions,* J Rheumatology, 43,104–108.

Machtei EE, Hausmann E, Dunford R, Grossi S, Ho A, Davis G, Chandler J, Zambon J, Genco RJ (1999) *Longitudinal study of predictive factors for periodontal disease and tooth loss,* J Clin Periodontol, 26(6), 374-80.

Maini RN, Taylor PC (2000) *Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis,* Annu Rev Med, 51, 207–29.

Mancini S, Romanelli R, Laschinger CA, Overall CM, Sodek J, McCulloch CA (1999) *Assessment of a novel screening test for neutrophil collagenase activity in the diagnosis of periodontal diseases*, J Periodontol, 70(11),1292-302.

Masada MP, Persson R, Kenney JS, Lee SW, Page RC, Allison AC (1990) *Measurement of interleukin-1 alpha and -1 beta in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease,* J Periodontal Res, 25, 156-63.

Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM (2003) *Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease,* J Clin Periodontol, 30, 761–772.

Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM (2000) *Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease?,* J Clin Periodontol; 27, 267–272.

Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM(2001) *Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis,* J Clin Periodontol, 72, 779–787.

Novak MJ, Polson AM, Freeman E (1984) *Effects of gold salts on experimental periodontitis*, J Periodontol, 55,69–77.

Nunn (2003) *Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors,* Periodontol 2000, 32, 11–23.

Offenbacher S (1996) *Periodontal diseases: pathogenesis,* Ann Periodontol, 1, 821–78.

Offenbacher S, Heasmen PA, Collins JG (1993) *Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression,* J Periodontol, 64, 432–44.

Offenbacher S, Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Odle BM, et all. (1992) *Effects of NSAIDs on beagle crevicular cyclooxygenase metabolites and periodontal bone loss,* J Periodontal Res, 1992, 27, 207–13.

Ohm K, Albers HK, Lisboa BP (1984) *Measurement of eight prostaglandins in human gingival and periodontal disease using high pressure liquid chromatography and radioimmunoassay,* J Periodontal Res, 19(5), 501-11.

Okada N, Kobayashi M, Magikura K, et al (1997) *Interleukin-6 production in human fibroblasts derived from periodontal tissues is differentially regulated by cytokines and a glucocorticoid*, J Periodontal Res, 32, 559-69.

Page RC, Kornman KS (1997) *The pathogenesis of human periodontitis: an introduction*, Periodontol 2000, 14, 9–11.

Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman K (1997) *Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions,* Periodontolgy 2000, 14, 216–247.

Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV and Patil KD (1999) *Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal women,* Osteoporos Int, 10, 34-40.

Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Dunning DG and Patil KD (2000) *The association of cigarette smoking with alveolar bone loss in postmenopausal females,* J Clin Periodontol, 27, 658–664.

Raisz LG (1999) *Prostaglandins and bone: physiology and pathophysiology,* Osteoarthritis Cartilage,7, 419–21.

Reynolds J, Meikle M (1997) *Mechanisms of connective tissue destruction. Importance of the balance of MMPs and inhibitors in tissue destruction and implication for human periodontitis and its treatment,* Periodontology 2000, 14, 144–157.

Ritchlin CT (2004) *Mechanisms of erosion in rheumatoid athritis,* J Rheumatology, 31,1229–1237.

Romanelli R, Mancini S, Laschinger C, Overall CM, Sodek J, McCulloch CAG (1999) *Activation of neutrophil collagenase in periodontitis.* Infect & İmmun May, 2319–2326.

Saruhan K, Direskeneli G (1998) *Shared epitope "homozigosity" is strongly associated with rheumatoid athritis in Turkey,* Br J Rheumatol, 37, 1126–1128.

Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD, Boyan BD (1997) *Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis* Periodontol 2000, 14, 158–172.

Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Hakansson JP (1989) *Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis*, Community Dent Oral Epidemiol, 17, 234–6.

Smith MA, Braswell LD, Collins JG, Boyd DL, Jeffcoat MK, Reddy M, et all. (1993) *Changes in inflammatory mediators in experimental periodontitis in the rhesus monkey,* Infect Immun,61,1453–59

Socransky S, Haffajee A (1994) *Evidence of bacterial aetiology: A historical perspective*, Periodontol 2000, 5, 7–25.

Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J (1984) *New concepts of destructive periodontal disease*, J Clin Periodontol, 11, 21–32.

Staite ND, Richard KA, Aspar DG, Franz KA, Galinet LA, Dunn CJ (1990) *Induction of an acute erosive monarticular arthritis in mice by interleukin-1 and methylated bovine serum albumi,* Arthritis Rheum, 33, 253–60.

Stashenko P, Jandinski JJ, Fujiyoshi P, Rynar J, Socransky SS (1991) *Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease*, J Periodontol, 1991, 62, 504-9.

Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, et al (1994) *Assessment of interleukin–6 in pathogenesis of periodontal disease,* J Periodontol, 65, 147–153.

The J, Ebersole J (1991) *Rheumatoid factor(RF) distribution in periodontal disease*, J Clin Immun, 11, 132–142.

Tolo K and Jorkend L (1990) *Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritic,* J Clin Periodont 17, 288–291.

Tolo K, Helgeland K (1991) *Fc-binding components: a virulence factor in Actinobacillus actinomycetemcomitans?* Oral Microbiol Immunol, 6(6), 373-7.

Tonetti MS, Muller-Campanile, Lang NP (1998) *Changes in the prevalence of residual pockets and tooth loss in treated periodontal patients during a supportive maintenance care program,* J Clin Periodontol, 25(12),1008-16.

Tran SD, Rudney JD, Sparks BS, Hodges JS (2001) *Persistent presence of Bacteroides forsythus as a risk factor for attachment loss in a population with low prevalence and severity of adult periodontitis,* J Periodontol, 72(1), 1-10.

Van der Weijden GA, Timmerman MF, Danser MM, Nijboer A, Saxton CA, Van der Welden U (1994) *Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model*, J Periodontal Res**,** 29, 168–173.

van Winkelhoff AJ, Tijhof CJ, de Graaff J (1992) *Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontitis,* J Periodontol, 63(1), 52-7.

Vassali P (**1990)** *The pathophyisiology of tumor necrosis factor*, Annu Rev Immunol, 10, 411–452.

Villela B, Cogan RB, Bartolucci AA, Birkedal-Hansen H (1987) *Collagenolytic activity in crevicular fluid from patiens with chronic adult periodontitis, localised juvenile periodontitis and gingivitis and from healthy control subjects,* J Periodont Res, 22, 381–389.

Wang Y, Yang PS, QiXM, Ren JM, Ge SH (2003*) Change of circulating TNF-alpha in patients with advanced periodontitis before and after periodontal initial therapy*, Shanghai Kou Qiang Yi Xue, 12, 85-7.

Yavuz ŞK (2002) *Romatid artrit,* içinde " Romatoid artritin eklem bulguları", Yazarı Hamuryudan V, 16–25, MD Yayıncılık, Ankara.

Yoshihara Y, Obata K, Fujimoto N, Yamashita K, Hayakawa T,Shimmei M. (1995) *Increased levels of stromelysin-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in sera from patients with rheumatoid arthritis*, Arthritis Rheum, 38, 969-75.

Zambon JJ (1996) *Periodontal diseases: microbial factors*, Ann Periodontol, 1, 879–925.

9. ÖZGEÇMİŞ

Konya'da 1975 yılında doğdu. İlk ve ortaokul ve lise öğrenimini Konya'da tamamladıktan sonra Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2000 yılında mezun oldu. Aynı üniversitenin Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı'nda 2001 yılında doktora programına başladı. Halen aynı Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi olarak devam etmektedir.

10. TEŞEKKÜR

Bu çalışmada, RA hasta popülasyonunu oluşturmamda bana yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr. Funda LEVENTOĞLU'na, istatistiksel analizde yardımlarından dolayı Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim Üyelerinden Prof.Dr. M.Emin TEKİN'e, çalışmalarım süresince bana sürekli destek olan aileme, sevgili eşime ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler…