

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ROMATOİD ARTRİTLİ KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
KLİNİK VE BİYOKİMYASAL YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Dişhekim

Başak BIYIKOĞLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Evren EVRENOSOĞLU

İZMİR

2009

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ROMATOİD ARTRİTLİ KRONİK PERİODONTİTİS HASTALARINDA
CERRAHİSİZ PERİODONTAL TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
KLİNİK VE BİYOKİMYASAL YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Dişhekim

Başak BIYIKOĞLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Evren EVRENOSOĞLU

İZMİR

2009

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

Başkan : Prof. Dr. Evren EVRENOSOĞLU
(Danışman)

.....

Üye : Prof. Dr. Haluk BAYLAS

.....

Üye : Prof. Dr. Ezel BERKER

.....

Üye : Prof. Dr. Nurcan BUDUNELİ

.....

Üye : Doç. Dr. Kenan AKSU

.....

Doktora Tezinin kabul edildiği tarih:

ÖNSÖZ

Kronik enflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit ile periodontitis arasındaki ilişki, her iki hastalığın altında yatan patolojik mekanizmaların benzerliği nedeniyle ilgi çeken ve 1970’li yıllardan beri üzerinde çalışmalar yapılan bir konudur. Romatoid artrit, hastalığa dahil olan enflamatuvar süreçlere ek olarak tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar yoluyla da periodontal dokular üzerinde etkili olabilmektedir. Periodontal hastalıkların romatoid artrit klinik ve biyokimyasal değişkenleri üzerinde etkisi olup olmadığı ve bu olası ilişkiye dair mekanizmalar tam olarak anlaşılmış değildir. Romatoid artrit; ağrı, eklem deformasyonu ve eklem işlevlerinin olumsuz etkilenmesi nedeniyle hastanın hayat kalitesini önemli ölçüde bozabilmektedir. Kronik enflamatuvar karakter gösteren periodontal hastalıkların tedavisi kökeninde çeşitli etkenlerin rol oynadığı bir hastalık olan romatoid artrit klinik seyrini etkileyerek bu hastaların hayat kalitesinin artmasına yardımcı olabilir. Periodontal tedavinin, romatoid artrit ile ilişkili klinik ve biyokimyasal değişkenler üzerindeki etkisini değerlendirdiğim tezimin iki hastalık arasındaki etkileşim ve bu etkileşime neden olan biyolojik mekanizmaların anlaşılabilmesine katkısı olacağını düşünüyorum.

Doktora eğitimim boyunca bana özgür bir çalışma ortamı sağlayarak kendi yolumu çizme olanağı tanıyan ve kritik anlarda desteğini esirgemeyen doktora danışmanım Prof. Dr. Sayın Evren EVRENOSOĞLU’na başta olmak üzere, bilimsel deneyimini paylaşmanın ötesinde, bana bilimin sınırları olmadığını göstererek yeni yollar açmama aracılık eden, hayatımın bundan sonraki döneminde de varlığını çok arayacağım Prof. Dr. Sayın Nurcan BUDUNELİ’ne, öngörülerine saygı duyduğum,

bilgi ve tecrübelerini açıkyüreklilikle paylaşan, Doç. Dr. Sayın Eralp BUDUNELİ'ne en içten teşekkürlerimi sunarım. Romatoid Artritli hastaları kliniğimize sevk eden Doç. Dr. Sayın Kenan AKSU'ya, tezimin biyokimyasal analizlerinin bir kısmını yapmam için Louisville Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesindeki laboratuvarlarını kullanmama izin veren, bilimsel dehasının yanı sıra insani vasıflarına da hayranlık duyduğum Prof. Dr. Sayın Denis KINANE'e, biyokimyasal analizlerin yapılması sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Dr. Sayın Manjunatha BENAKANAKERE ve Dr. Sayın Johnah GALICIA'ya, biyokimyasal analizlerin kalan bölümlerini Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü'nde gerçekleştiren Dr. Sayın Ayşe NALBANTSOY'a, istatistiksel analizleri yapan Dr. Sayın Hatice ULUER'e, bizlere huzurlu bir iş ortamı yaratan ve 6 yıl boyunca hergün aynı istek ve motivasyonla fakülteye gelmemi sağlayan başta bölüm başkanım Prof. Dr. Sayın Nurgün BIÇAKÇI ve hocalarıma, iyi ve kötü günlerimizi paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarım ve bölümümüzün çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni her konuda destekleyen, yüreklendiren, bana kendimden daha çok inanıp başarılarımda benden daha fazla payı olan canım annem, babam ve kardeşime teşekkürü bir borç bilirim.

İZMİR, 2009

Dt Başak BIYIKOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
TABLO LİSTESİ	x
GRAFİK LİSTESİ	xii
KISALTMALAR DİZİN	xiii
BÖLÜM I	
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
1.1. Kronik periodontitis	4
1.1.1. Periodontitis patogenezi	5
1.2. Romatoid Artrit	6
1.2.1. Epidemiyolojisi.....	8
1.2.2. Etiyoloji	9
1.2.2.1. Genetik Faktörlerin Rolü	9
1.2.2.2. Enfeksiyöz Ajanların Rolü	10
1.2.2.3. Çevresel Faktörlerin Rolü.....	10

1.2.3. Patogenez.....	11
1.2.4. Romatoid Artrit'in Klinik Bulguları.....	13
1.2.5. Romatoid Artritin Eklem Dışı Bulguları	14
1.2.6. Romatoid Artritin Laboratuvar Bulguları.....	15
1.2.7. Romatoid Artrit Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	16
1.2.8. Romatoid Artrit Tedavisi.....	17
1.2.8.1 Hastalığın Seyrini Değiştiren Anti-romatizmal İlaçlar.....	17
1.2.8.1.1. Hidroksiklorokin.....	18
1.2.8.1.2 Sulfasalazin.....	18
1.2.8.1.3 Metotreksat	19
1.2.8.1.4 Leflunomid	19
1.2.8.1.5. Minosiklin ve Doksisisiklin.....	20
1.2.8.1.6. Siklosporin.....	20
1.2.8.1.7. TNF- α İnhibisyonu Yapan Ajanlar	20
1.2.8.1.8. Rituksimab	21
1.2.8.2 Yardımcı Ajanlar	21
1.2.8.2.1. Glukokortikoidler	21
1.2.8.2.2. Non-steroid Anti-enflamatuvar İlaçlar.....	22

1.2.8.2.3. Analjezikler.....	22
1.3. Periodontal Hastalık- Romatoid Artrit İlişkisi	22
1.3.1. Romatoid Artrit ve Periodontal Hastalık Arasındaki Benzerlikler.....	23
1.3.2. Periodontitisin, Romatoid Artrit üzerindeki etkisi	24
1.3.3. Romatoid Artritin Periodontitis Üzerindeki Etkileri	25
1.3.4. Romatoid Artrit ve Periodontal Hastalıkta doku yıkım mekanizmaları.....	27
 BÖLÜM II	
GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
2.1. Hasta grupları	31
2.2. Çalışma tasarımı	33
2.3. Klinik işlemler.....	33
2.4. Dişeti oluğu sıvısı örneklerinin alınması.....	34
2.5. Venöz kan örneklerinin alınması.....	35
2.6. Cerrahisiz periodontal tedavi	35
2.7. Biyokimyasal analizler	36
2.7.1. Venöz kan serum analizleri	36
2.7.1.1. Serum IL-1 β ve TNF- α Analizleri	37
2.7.2. Dişeti oluğu sıvısı analileri.....	38

2.7.2.1. Dişeti Oluğu Sıvısı TNF- α Analizi	38
2.7.2.2. Dişeti Oluğu Sıvısı IL-1 β Analizi	39
2.8. İstatistiksel analizler	39
BÖLÜM III	
BULGULAR	41
3.1. Hasta takibi ve demografik özellikler	41
3.2. Klinik bulgular	43
3.2.1. Sondalanan cep derinliği	45
3.2.2. Klinik ataşman seviyesi	46
3.2.3. Sondalamada kanama	47
3.2.4. Plak indeksi	48
3.3. Hastalık Aktivite Skoru 28 Verilerinin Değerlendirilmesi	49
3.4. Venöz Kan Bulgularının Değerlendirilmesi	50
3.4.1. Biyokimyasal tahliller	50
3.4.2. Serum İnterlökin 1- β Konsantrasyonları	51
3.4.3. Serum TNF- α konsantrasyonları	52
3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı Bulgularının Değerlendirilmesi	54
3.5.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Hacmi	54

3.5.2. Dişeti Oluğu Sıvısı IL-1 β Miktarı	56
3.5.3. Dişeti Oluğu Sıvısı IL-1 β Konsantrasyonu	57
3.5.4. Dişeti Oluğu Sıvısı TNF- α Miktarı	59
3.5.5. Dişeti Oluğu Sıvısı TNF- α Konsantrasyonu	60
3.6. Klinik ve Biyokimyasal verilerin ilişkisi	62
BÖLÜM IV	
TARTIŞMA	64
BÖLÜM V	
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	81
BÖLÜM VI	
ÖZET.....	83
ABSTRACT.....	85
BÖLÜM VII	
KAYNAKLAR	87
ÖZGEÇMİŞ.....	108

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Amerikan Romatoloji Birliği'nin Belirlediği RA Tanı Kriterleri	7
Tablo 2: Romatoid Artrit Tanısı İçin Kullanılan Kriterlerin Hassasiyet ve Hastalığa Özgünlük Değerleri.....	8
Tablo 3: DAS-28 Değerlerine Göre RA Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	17
Tablo 4: Romatoid Artritli Periodontitis Grubuna Dahil Edilen Hastaların Başlangıç Klinik Periodontal Değerlendirme Sırasında Kullanmakta Oldukları İlaçlar	42
Tablo 5: Çalışma Gruplarına Ait Demografik Veriler	43
Tablo 6: Klinik Periodontal Değişkenler	44
Tablo 7: Kontrol Zamanları Arasında Sondalanan Cep Derinliği Farkı	45
Tablo 8: Kontrol Zamanları Arasında Klinik Ataşman Seviyesi Farkı.....	46
Tablo 9: Kontrol Zamanları Arasında Sondalamada Kanama Değişimi	47
Tablo 10: Kontrol Zamanları Arasında Plak İndeksi Değişimi	48
Tablo 11: Romatoid Artritli Periodontitis Grubuna Dahil Edilen Hastaların Farklı Kontrol Zamanlarındaki Hastalık Aktivitesi Seyirlerinin Dağılımı.....	49
Tablo 12: Farklı Zamanlarda Romatoid Artritin Laboratuvar Bulguları	50
Tablo 13: Kontrol Zamanları Arasında Serum IL-1 β Konsantrasyonları.....	52
Tablo 14: Kontrol Zamanları Arasında Serum TNF- α Konsantrasyonları	53

Tablo 15: Kontrol Zamanları Arasında DOS Hacmi Farkı	55
Tablo 16: Kontrol Zamanları Arasında DOS IL-1 β Miktarı Farkı	57
Tablo 17: Kontrol Zamanları Arasında DOS IL- 1 β Konsantrasyon Farkı	58
Tablo 18: Kontrol Zamanları Arasında DOS TNF- α Miktarı Farkı.....	60
Tablo 19: Kontrol Zamanları Arasında DOS TNF- α Konsantrasyon Değişimleri	61
Tablo 20: Romatoid Artritli Periodontitis Grubunda Klinik ve Biyokimyasal Verilerin İlişkisi.....	63

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Farklı Kontrol Zamanlarında DAS28 Ortalama Değerleri	49
Grafik 2: Serum IL-1 β Konsantrasyonları	51
Grafik 3: Serum TNF- α Konsantrasyonu	53
Grafik 4: Çalışma Gruplarında Örneklenen DOS Hacmi	55
Grafik 5: Çalışma Gruplarında DOS IL-1 β Miktarı	56
Grafik 6: Çalışma Gruplarında DOS IL-1 β Konsantrasyonu	58
Grafik 7: Çalışma Gruplarında DOS TNF- α Miktarı	59
Grafik 8: Çalışma Gruplarında DOS TNF- α Konsantrasyonu	61

KISALTMALAR

RA	Romatoid Artrit
ACR	Amerikan Romatoloji Birliği
PNL	Polimorf nüveli lökosit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
DAS28	Hastalık aktivite skoru 28
RF	Romatoid faktör
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
MTX	Metotreksat
PAD	Peptidilarginin deiminaz
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
PA	Plazminojen aktivatör
t-PA	Doku/kan damarı tipi plazminojen aktivatör
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitör
IL	İnterlökin
MMP	Matris metaloproteinaz
CRP	C-reaktif protein
DOS	Dişeti oluğu sıvısı
Ig	İmmünoglobulin
HLA	İnsan lökosit antijeni

ACPA	Anti-sitruline protein antikor
NSAİ	Non-steroid anti-enflamatuvar ilaç
TIMP	Matris metaloproteinazların doku tipi inhibitörü
IFN	İnterferon
anti-CCP	anti-sitruline proteinler
ACPA	anti-sitruline protein antikorları
ANA	anti-nükleer antikorlar
GM-CSF	Granülosit makrofaj- koloni uyarıcı faktör
TGF	Dönüştürücü büyüme faktörü
LPS	Lipopolisakkarit
HES	Hassas eklem sayısı
ŞES	Şiş eklem sayısı
VAS	Görsel analog skala
°C	Santigrad derece
rpm	Dakikadaki devir sayısı
pH	Hidrojen gücü
ELİSA	Enzim linked immunoabsorbent assay
HRP	horseradish-peroxidase
FTS	Fosfat tampon solüsyonu
IU	Uluslararası birim
l	litre
dl	desilitre

ml	mililitre
μl	mikrolitre
mg	miligram
pg	pikogram
mm	milimetre

BÖLÜM I

GİRİŞ ve AMAÇ

Periodontitis ve romatoid artrit (RA) bağ dokusu ve kemik yıkımı ile karakterize kronik enflamatuvar hastalıklardır. Periodontitis, subgingival plakta Gram (-) anaerob ve fakültatif anaerob bakterilerin varlığına bağlı olarak başlayan, periodontal ligament ve alveol kemiğinin yıkımı ile seyreden diş destek dokularının enflamatuvar hastalığıdır. Romatoid artrit ise sinoviyumda enflamasyon, kemik ve kıkırdakta ilerleyen yıkıma bağlı olarak gelişen yapısal hasarın sonucunda fonksiyon kaybı ile karakterize, oto-immün bir hastalıktır (38). Romatoid artritin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmasına karşın, devamlı ve düşük düzeyli enfeksiyon ile otoimmün ve genetik faktörlerin hastalıktan sorumlu olduğu bilinmektedir.

Periodontitis ile hormonal denge, bağ dokusu metabolizması ve immün fonksiyonlarda değişikliklere yol açan kronik sistemik hastalıklar arasında ilişki olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (93, 16). Periodontal hastalık ve romatoid artrit, benzer patolojik mekanizmalarla meydana gelen sert ve yumuşak doku kayıpları nedeniyle benzer olan kronik enflamatuvar hastalıklardır. Her iki hastalığın altında yatan mekanizmalara dahil olan başlıca enflamatuvar sitokinler benzerlik göstermektedir. İmmünogenetik çalışmalarda hem periodontitis hem de romatoid artrit ile ilgili olduğu gösterilmiş olan HLA (İnsan lökosit antijeni-Human leukocyte

antigen) geninin (124) yanısıra romatoid artrit ile ilişkili olduğu bilinen peptidilarginin deaminaz (PAD) enzimini üretebilen tek bakterinin *Porphyromonas gingivalis* olması iki hastalık arasında bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (126). Romatoid artrit ile periodontal hastalıklar arasında ilişki olduğunu ve romatoid artritli hastalarda periodontitis görülme sıklığının daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (93, 94).

Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda iki hipotez oluşturuldu,

1. Romatoid artritli hastalarda lokal olarak sinoviyumda ve sistemik olarak dolaşımda enflamatuvar mediyatör seviyelerinin artmış olması, periodontal dokularda esas olarak mikrobiyal dental plağa karşı gelişen enflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve sonuç olarak periodontal yıkımın artmasına neden olabilir. Benzer şekilde, periodontal dokulardaki lokal enflamatuvar yanıtla ilgili olarak sistemik enflamatuvar mediyatör seviyelerinin de artması genetik olarak yatkın bireylerde romatoid artrit ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. Böylece, periodontitis ile romatoid artrit arasında çift taraflı etkileşim olduğu düşünülebilir.

2. Cerrahisiz periodontal tedavi sonucunda, sistemik ve lokal olarak enflamatuvar mediyatör seviyelerinin azalması ve subgingival plak içerisinde RA etiyolojisinde rol oynadığı bilinen peptidilarginin deaminaz enzimini üretebilen tek bakteri olan *Porphyromonas gingivalis* ile diğer periodontopatojenlerin miktarının kritik kütle altına düşmesi, romatoid artritli periodontitis hastalarında romatoid artrit klinik ve laboratuvar bulgularının da iyileşmesine neden olabilir.

Bu hipotezlerden yola çıkarak, çalışmamızda romatoid artrit ile periodontitis arasındaki olası ilişkinin varlığı ve cerrahisiz periodontal tedavinin romatoid artritli

periodontitis hastalarında klinik ve biyokimyasal değişkenleri üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.1. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis, dental biyofilm tarafından başlatılan enflamasyona bağlı olarak meydana gelen ataşman ve alveol kemiği kaybı ile karakterize kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. Periodontal dokulardaki enflamatuvar hücre birikimine makrofajlar ve plazma hücreleri hakimdir (71). Periodontitis, mikrobiyal plak tarafından başlatılıp devam ettirilse de konağa ait faktörler hastalığın ilerlemesinde belirleyici rol oynarlar. Bir bireyde meydana gelen periodontal doku yıkımının miktarı plak seviyeleri, lokal predispozan faktörler, sigara, stres ve sistemik risk faktörleri tarafından belirlenir (72). Kronik periodontitis, olguların çoğunda yavaş veya orta hızda ilerlemekle beraber, doku yıkımının hızlı olduğu dönemler de görülür (69). Hastalığın ilerleme hızı bireyden bireye farklılık gösterdiği gibi, bireye ait dentisyondaki dişler arasında da farklı olabilmektedir (72). Kronik periodontitis, daha çok erişkinlerde olmakla beraber gençlerde de görülebilen bir hastalıktır (44). Epidemiyolojik çalışmalarda toplumun % 80-90'ında geçirilmiş veya aktif periodontitis görüldüğü, ileri ve yaygın periodontitis oranının % 7-15 olduğu bildirilmektedir (24, 52, 65, 85).

1.1.1. Periodontitis Patogenezi

Periodontitis, geleneksel anlamda bir bakteri enfeksiyonu olmayıp dental biyofilm içindeki mikroorganizmalara (polimikrobiyal enfeksiyon) karşı gelişen konak immün yanıtının tetiklediği enflamatuvar bir hastalıktır (96, 133). Periodontitis patogenezi, ilk olarak Page ve Schroeder'in 1976 yılında gerçekleştirdikleri çalışmaları ile sağlam bir temele oturtulmuştur (115). 1970 ve 1980'li yıllarda periodontitisin enfeksiyöz karakterinin açıklanmasında çok yol alınmış, 1990'lı yıllarda ise bakterilerin hastalığın ortaya çıkışında gerekli olmasına karşın tek başına yeterli olmadığı ortaya konmuştur. Genetik, sigara ve sistemik hastalıklar gibi çeşitli risk faktörleri, hastalığın şiddet ve ilerleme hızının belirlenmesinde bakterilerden daha etkin olabilir. Mikrobiyal saldırıdan kaynaklı antijenler ve diğer virülans faktörleri konağın immüno-enflamatuvar mekanizmalarını harekete geçirir. Konak yanıtına bağlı olarak sitokinler, prostanoidler ile kompleman aktivasyon ürünleri ve matris metaloproteinazlar gibi enflamatuvar mediyatörler açığa çıkar. Bu mediyatörler kemik ve bağ dokusunda yıkım meydana gelmesinin yanı sıra konak yanıtının devamlılığını da sağlar. Bütün bu olaylar, hastalığı modifiye eden konağa bağlı çevresel, genetik ve kazanılmış risk faktörlerinden etkilenir. Hastalığı modifiye eden faktörler, konak yanıtı ve periodontopatojenler arasındaki karmaşık etkileşim mekanizmaları periodontitisin klinik görünümünde belirleyicidir (114).

1.2. Romatoid Artrit

Romatid artrit (RA), esas olarak eklemleri tutan sistemik, otoimmün bir hastalıktır (45). Klinik olarak ilk kez 1800 yılında Fransız bir tıp fakültesi öğrencisinin doktora tezinde ‘primer estenik gut’ adıyla tanımlanmıştır. 1849 yılında ise Sir Alfred Garrod, gut ve RA arasındaki ayrımı belirterek hastalığa günümüzde kullanılan adını vermiştir (128). Klasik karakteristik özelliği, sinovitis olarak bilinen, sinoviyumun çift taraflı ve simetrik enflamasyonudur. Bu enflamatuvar yanıt özellikle alt ve üst eksremitelerdeki küçük eklemleri etkiler ve eklem kıkırdağı ile ekleme komşu kemikte yıkım meydana gelir (57). RA; romatoid nodüller, romatoid vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, perikardiyal hastalık, episkleritis/skleritis, Felty sendromu ve Sjögren sendromu gibi eklem dışı belirtiler de vermektedir (138). RA’nın kesin nedeni bilinmemekle beraber çok sayıda farklı artritojenik uyarının immünogenetik yatkınlığı olan bireylerde enflamatuvar yanıtı tetiklediği görüşü kabul edilmektedir (95). RA tanısı klinik anamnez ve fiziksel muayene, laboratuvar testleri sonucunda ve diğer olası tanıların dışlanması ile konur. Kesin tanı için yeterli olan tek bir klinik özellik veya laboratuvar testi bulunmamaktadır. Romatoid faktörler yani immunoglobulin M veya diğer immunoglobulinlere karşı oluşan antikorlar RA’lı hastaların üçte ikisinde bulunmasına karşın, RA için özgün değildir (57). Amerikan Romatoloji Birliği (American College of Rheumatology-ACR) 1958 yılında ilk olarak belirtilen tanı kriterlerini 1987 yılında yeniden gözden geçirerek düzenlemiştir. RA’nın günümüzde kabul edilen bu tanı kriterleri Tablo 1’de verilmiştir (38, 7). Klinikte RA tedavisi amacıyla; non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar kullanılmaktadır.

Tablo 1: Amerikan Romatoloji Birliği'nin belirlediği RA tanı kriterleri (7).

Kriter	Tanım
Sabah katılığı	Eklemler ve çevresinde en az 1 saat süren sabah katılığı
En az 3 eklemdede artrit	Hekim tarafından en az 3 eklem bölgesinde yumuşak doku şişmesinin gözlenmesi
El eklemlerinde artrit	El bileği, metakarpofalangeal veya proksimal interfalangeal eklemlerin en az birinde artrit
Simetrik artrit	Vücudun iki yarısında aynı bölgedeki eklemlerin aynı anda tutulması
Romatoid nodüller	Kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller
Serumda romatoid faktör	Herhangi bir yöntemle anormal miktarda pozitiflik
Radyolojik değişiklikler	Ön-arka bilek radyografilerinde erozyon ve/veya periartiküler osteopeni

Bu 7 kriterden en az 4'ünün var olduğu bireylere RA tanısı konur

Tablo 2: Romatoid artrit tanısı için kullanılan kriterlerin hassasiyet ve hastalığa özgünlük değerleri (7).

Kriter	Hassasiyet (%)	Özgünlük (%)
Sabah katılığı	68	65
En az 3 bölgede artrit	80	43
El eklemlerinde artrit	81	46
Simetrik artrit	77	37
Romatoid nodüller	3	100
Romatoid artrit	59	93
Radyolojik değişiklikler	22	98

1.2.1. Epidemiyoloji

Romatoid artrit, en sık görülen enflamatuvar artrit türüdür. Dünya üzerinde genel toplumun % 0,5-1'ini etkilemektedir (42). Hastalığın prevalansı coğrafik ve ırksal değişkenlerden bağımsız olarak tüm dünya üzerinde sabit olmasına karşın bazı istisnalar bulunmaktadır. Çin'de RA'nın görülme oranı % 0,3 iken, Kuzey Amerika'da, Pima yerlilerinde bu oran % 5'e ulaşmaktadır. RA insidansı ve prevalansının genellikle yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmektedir (81). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla yaklaşık üç kat daha fazladır (56). Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı daha azdır. Güney Avrupa ülkelerinde yapılan araştırmalarda hastalığın ortaya çıkış oranının Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'ya oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada ise

değerlendirilen toplulukta romatoid artrit prevalansının % 0,49 olduğu bildirilmiştir (1).

1.2.2. Etiyoloji

RA, ilerleyeci tarzdaki kemik ve kıkırdak harabiyetine bağlı olarak hastaların hayat kalitesini düşüren sistemik bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte bazı çevresel ve genetik faktörlerin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir. RA etiyolojisinde genetik faktörler % 15, çevresel faktörler ise % 85 role sahiptir (66).

1.2.2.1. Genetik Faktörlerin Rolü

Genetik faktörlerin RA'nın ortaya çıkma riski açısından belirleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar sonucunda, ikizlerden birinde hastalığın görülmesi halinde diğesinde de görülme oranı % 12-15 olarak bildirilmiştir. Çift yumurta ikizlerinde ise bu oran genel topluma göre daha yüksek (% 2-5) bulunmuştur (88). RA etiyolojisinde rol oynayan immunogenetik mekanizmalar tam olarak açıklanamamış olsa da risk faktörü olarak belirlenmiş en etkili gen HLA (Human Leukocyte Antigen-İnsan Lökosit Antijeni)'dir. HLA genleri, antijenin T lenfositlere sunulması ve böylece T hücrelerinin aktive edilmesinde rol oynamaktadır (113). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, HLA-DR ve RA arasındaki ilişkinin hastalığın ortaya çıkışından çok hastalığın şiddeti ve kronikleşme eğilimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (129). RA'da sitokinlerin önemli yer tutmasından dolayı birçok çalışma sitokinleri kontrol eden genler üzerine odaklanmıştır. Özellikle tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) polimorfizmi ile ilgili şaşırtıcı sonuçlar vardır. TNF polimorfizmleri ile RA'ya yatkınlık ve hastalığın

ilerlemesinde radyolojik belirtiler arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (42, 67).

RA ile ilgili olduğu bildirilen bir diğer gen ise peptidil arjinin deaminaz (PAD)' dır (146). Bugüne kadar insan kromozomunda RA yatkınlığı ile ilgili bölge üzerinde PAD geninin 5 farklı izotipi (PAD1, 2, 3, 4 ve 6) tanımlanmıştır (150). Özellikle PAD2 ve 4'ün, RA ile ilişkili olduğu bilinmektedir. PAD, arjinin aminoasitinin, protein yapısına katılmayan bir aminoasit olan sitruline dönüşmesini katalize eden enzim olup sinoviyumda PAD'ın artması ile sinoviyumda bulunan fibrin gibi proteinlerin sitruline dönüştürülmesi de artar ve sitrulin peptitler RA'ya özgün otoantikorlar tarafından antijen olarak tanınırlar. Sitrulin peptitlere karşı oluşan antikorlar (anti-CCP), patojenik potansiyele sahiptir ve hastalık sürecinde rol oynar (30, 125).

1.2.2.2. Enfeksiyöz Ajanların Rolü

Enfeksiyöz ajanlar, çeşitli mekanizmalar yoluyla RA'nın başlaması ve devam etmesinde etkili olabilirler. *Mycoplasma fermentus*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*, Retrovirüs, Epstein Barr virüsü (EBV), Parvovirüs, Cytomegalovirüs (CMV), Herpes simpleks virüs Tip 6, Parvovirüs, Lentovirüs, B-19 ve spiroketler gibi çeşitli ajanlar suçlanmış, ancak RA'ya neden olduklarına dair yeterli kanıt bulunamamıştır (82, 28, 75).

1.2.2.3. Çevresel Faktörlerin Rolü

RA kadınlarda daha sık gözlenen otoimmün hastalıklardandır (42). Kadınlar erkeklerden yaklaşık üç kat daha fazla etkilenirler (57). Bu farkın nedeni tam olarak

aydınlatılamamış olmakla beraber cinsiyet hormonlarıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Gebelik ve doğum kontrol haplarının kullanımı da RA üzerinde etkili olabilmektedir. Hiç gebelik geçirmemiş ve doğum kontrol hapi kullanmayan kadınlarda RA görülme riski 4 kat daha yüksek olarak bildirilmiştir (111).

Ayrıca, sigara kullanımı da RA'nın ortaya çıkmasında etkili bir çevresel faktör olarak gösterilmiştir (29).

1.2.3. Patogenez

RA patogeneğinde sıvısal ve hücrel immün mekanizmalar beraber rol oynarlar. RA'da enflamasyondan etkilenen esas bölge sinoviyumdur. Sinoviyal dokuda mononükleer hücreler, özellikle T hücreleri ve makrofajların birikmesi ve sinoviyal iç hücre dizisinin hiperplazisi hastalığın başlıca belirtileridir (42).

Sinoviyumun başlıca işlevi, eklem kıkırdağının beslenmesini ve eklem sürtünme olmaksızın hareketini sağlayan sinoviyal sıvıyı salgılamaktır. Sinoviyumda iki hücre tabakası bulunur. Gevşek organize olmuş, damarsız iç hücre tabakası (intimal lining) sinoviyal sıvı üretiminden sorumludur. İç hücre tabakasında iki temel hücre tipi bulunur. Kemik iliğinden köken alan A tipi hücreler, makrofaj benzeri hücrelerdir. Fagositoz, antijen sunumu, sitokinler, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin sentez ve salgılanması ile birçok enflamatuvar mediyatör ve doku yıkımında etkili enzimlerin üretimi gibi işlevleri vardır. Mezenşimal dokudan köken alan B tipi hücreler ise fibroblast benzeri hücrelerdir. Bu hücreler sitokinleri, matris-metaloproteinazları ve araşidonik asit metabolitlerini sentezleyebilirler. B tipi hücreler kıkırdak ve kemik yıkımında birinci derecede rol oynayan hücrelerdir. Dış hücre tabakasının (sublining) hücre içeriği daha azdır ve kan damarları ile

fibroblastları içerir (113, 43).

RA patogeneğinde başlangıç uyarısının kaynağı açıklanamamış olsa da enflamatuvar sürecin CD4+ T hücrelerinin aktivasyonuyla başladığı bilinmektedir. T hücreleri, RA patogeneğinde endotel hücrelerinin, makrofajların ve osteoklastların ikincil aktivasyonunu sağlamaları nedeniyle esas rol oynarlar. Aktive olan bu hücreler interferon-gama (IFN- γ) ve interlökin-2 (IL-2) gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfositleri, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ tarafından aktive edilen makrofajlar interlökin-1 (IL-1) ve TNF- α salgılar (25, 73,23). Yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler plazma hücrelerine dönüşerek immunoglobulin (Ig) ve romatoid faktör (RF) salgılar. Ig'ler sinoviyal zar, sinoviyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluşturur. Eklem boşluğuna yayılan immün kompleksler komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açar. Kemotaktik faktörler damar geçirgenliğini artırarak polimorf nüveli lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlar. Bölgede toplanan bu hücreler ise immün kompleksleri fagosit ederek doku hasarına neden olan prostaglandin, lökotrien, serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimlerin yapım ve salgılanmasına neden olurlar. Diğer taraftan, histamin gibi vazoaktif peptitler de bölgeye enflamatuvar hücre girişini sağlar. Kronik enflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucunda dış hücre tabakasında hiperplazi meydana gelir (73, 23, 153).

RA patogeneğinde, hücreler arasındaki haberleşmeyi, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, immün cevabın düzenlenmesini sağlayan proteinler olan sitokinler önemli rol oynarlar. RA patogeneğinde esas rolü oynayan sitokinler IL-1 ve TNF- α 'dır (127, 23, 116, 70, 139). IL-1 romatoid eklemde, fibroblastların çoğalmasını, sinoviyal hücreler tarafından interlökin-6 (IL-6), IL-8, granülosit-makrofaj koloni

uyarıcı faktör (GM-CSF) biyosentezini uyarır, kollagenaz ve prostaglandin üretimini artırır. TNF- α RA'da anahtar proenflamatuvar sitokindir. Sinoviyal sıvı ve serumda bulunur. IL-1 ve TNF- α sitokin üretimi, adezyon moleküllerinin açığa çıkması ve çoğalmaları ile matris-metaloproteinazların üretimi gibi benzer etkiler gösterirler (42).

Hastalığın kronik fazında sinoviyal tabakada hücre infiltrasyonu, özellikle A tipi ve B tipi sinoviyal hücre yoğunluğu artar. Hücre artışı sonucu villöz oluşumlar meydana gelir ve pannus oluşur. Romatoid sinoviyumun kıkırdığı, kemiği ve bağları erozyona uğratan invaziv kısmına pannus denir. Kıkırdak-pannus bileşkesinde fibroblast benzeri sinovistler ve makrofajlar pannusun kıkırdığa penetre olan bölümünde kümeleşirler. Sinoviyal doku tarafından salgılanan yıkıcı enzimler ve pannus kıkırdak hasarına neden olur. Bu enzimler B tipi hücreler tarafından salgılanan metaloproteinazlar ile A ve B tipi hücreler tarafından sentezlenen proteazlardır (130). Pannus eklemi harab ederken eklem aralığı gittikçe daralır. Ayrıca, subkondral kemik boyunca da ilerler ve bu bölgede yüzeysel kistik oluşumların ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta eklemlerde zamanla deformiteler oluşmaya başlar. RA'da sinoviyal membranda T lenfosit aktivitesi belirginleştiği zaman eklemden şişlik, hareket kısıtlılığı ve ağrı ile karakterize klinik belirtiler görülür (113).

1.2.4. Romatoid Artrit'in Klinik Bulguları

RA kronik seyirli bir poliartrittir. Başlangıç şekli hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastalığın başlangıcı sıklıkla sinsidir. Eklemlere ait veya sistemik şikayetler başlangıç bulguları olabilir. İlk belirtiler yorgunluk, yaygın ekstremitte ağrısı, hafif ateş ve zayıflıktır. Ağrıdan önce ortaya çıkan ilk bulgu olan sabah katılığı uyku

sırasında eklem içinde sıvı birikmesi sonucu oluşan ödeme bağlıdır. Lenfatik drenaj ödemin çözülmesini ve katılığın azalmasını sağlar . RA’da eklem tutulumu sıklıkla simetriktir. Metakarpofalangeal, interfalangeal ve el bileği eklemleri en sık tutulan eklemlerdir. Bilek eklemının sinoviti RA’nın değişmez bir özelliğidir ve hareketin kısıtlanmasına, eklemde deformiteye, mediyan sinirin sıkışmasına neden olabilir. Kıkırdak ve kemik dokudaki enflamasyona bağlı gelişen ikincil yıkım, tendonlardaki gevşeme ve yırtılmalar el deformitelerinin gelişmesine katkıda bulunur. Meydana gelen deformiteler; ulnar deviyasyon, çekiç parmak, pençe parmak, düğme iliği deformitesi, kuğu boynu deformitesi olarak adlandırılır. Daha büyük eklemler genellikle hastalığın ileri aşamalarında tutulur. Dirsek, omuz, diz ve ayak bileği eklemleri en sık tutulan büyük eklemlerdir. Kalça ve sakroiliak eklemler genellikle etkilanmezken vertebra tutulumu servikal bölge ile sınırlıdır (43).

1.2.5. Romatoid Artritin Eklem Dışı Bulguları

Eklem dışı bulguların varlığı ve şiddeti, hastalığın süre ve şiddetine bağlı olarak değişiklik gösterir (54).

RA’lı hastaların iskelet sistemlerinde tedavi amacıyla kullanılan ilaçların (özellikle kortikosteroidler) yan etkilerine bağlı olarak yaygın osteopeni ve osteoporoz gözlenebilir. Kas güçsüzlüğü, RA’nın sık gözlenen bir özelliğidir ve romatoid enflamasyona bağlı kas tutulumu veya ağrıya bağlı bir refleks sonucu gelişir. RA’lı hastalarda en sık gözlenen deri lezyonu ‘romatoid nodüller’dir. Ayrıca senil purpura ve palmar eritem de gözlenir. Eklem dışı bulgulardan olan keratokonjunktivit sikka, Sjögren Sendromunun gözlerde görülen bir bileşenidir. Gözlerde doğrudan romatoid sürece bağlı olarak meydana gelebilecek eklem dışı

bulgularından skleritis ve episkleritis, RA hastalarının % 1'inden daha azında gözlenir. RA'da meydana gelen ilk patolojik değişiklik küçük ve orta çaplı kan damarlarının çevresinde meydana gelen enflamatuvar duruma bağlı olarak vaskülit meydana gelmesidir. RA'nın en korkulan komplikasyonlarından biri olan sistemik romatoid vaskülitin görülme sıklığı son yıllarda azalmıştır. RA'lı hastalarda ateroskleroz, perikardit, miyokardit, endokardit, koroner arterit, granulomatoz aortit veya valvular hastalıklar gibi kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Romatoid artrite bağlı olarak akciğer, sinir sistemi ve böbrek tutulumu da gözlenebilir (44).

1.2.6. Romatoid Artritin Laboratuvar Bulguları

RA tanısı konulabilmesi için anamnez ve fiziksel muayene en hassas ve özgün verileri sağlar. Kesin tanı konulabilmesi için yeterli olan tek bir test bulunmamaktadır. Immünoglobulin G'nin Fc kısmı ile reaksiyona giren otoantikor RF, hastaların üçte ikisinden fazlasında (% 60-80) pozitif olarak bulunmaktadır. RF sağlıklı kişilerin % 5'inde pozitif bulunabilir. RA'da önemli olan RF'nin klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesidir.

Antinükleer antikorlar (ANA) RA'lı hastaların % 10-60'ında pozitifdir. Ciddi eklem hasarı ve vaskülit ile birlikteliği gösterilmiştir (149, 140, 82).

RA'lı hastalarda tipik olarak normokrom normositer veya hipokrom normositer anemi görülebilir. Enflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF- α , IFN- γ) kemik iliği üzerine baskılayıcı etkisi nedeniyle kemik iliğinde yetersiz üretim olur. Trombositler de hastalık aktivitesiyle doğru orantılı şekilde artabilir (143).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri hastalığın aktivite derecesi ile ilişki gösterir. RA aktivitesini göstermek bakımından

CRP seviyesi ESH'den daha güvenilir bulunmuştur (85). ESH 30 mm/saat, CRP ise 0,7 pg/mL ve üzerinde değerlere sahiptir (143). Böbrek, karaciğer testleri ve metabolik testler normal sınırlardadır. Anti-CCP antikorlar hastaların % 70-80'inde bulunur. Fakat aktif tüberkülozu da içeren başka bazı hastalıklarda da bu antikorların pozitif olduğu bilinmektedir.

Sinoviyal sıvı analizi enflamatuvar artrit varlığını doğrular, ancak bulgular özgün değildir. Sinoviyal sıvının viskozitesi azalır, protein içeriği artar, glikoz konsantrasyonu normal ya da hafif azalmıştır. Lökosit sayısı 5 000 - 50 000/mm³ arasında değişir; % 75'den fazlası polimorf nüveli lökositlerden oluşur (82, 143).

1.2.7. Romatoid Artrit Aktivitesinin Değerlendirilmesi

RA hastalarına uygulanan tedavinin etkinliği hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ile belirlenir. Hastalık aktivite skoru 28 (DAS28- 28 Joint Disease Activity Score), RA aktivitesinin ve zaman içinde aktivitede meydana gelen değişikliğin izlenmesi amacıyla klinik çalışmalarda en sık kullanılan skordır. DAS28'in hesaplanmasında RA'da en sık tutulum beklenen 28 eklemden (2 omuz, 2 dirsek, 2 el bilek, 2 diz, 10 metakarpofalangeal, 10 metatarofalangeal eklem) hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), enflamatuvar durumla ilgili bir değişken (ESH veya CRP) ve görsel analog skala (VAS) üzerinde genel sağlık durumunun değerlendirildiği özel bir formül kullanılmaktadır (142, 144, 145).

$$DAS28 = [0.56\sqrt{(28 \text{ HES})} + 0.28\sqrt{(28 \text{ ŞES})} + 0.70\ln (\text{ESH veya CRP}) + 0.014 (\text{hasta global VAS})]$$

Tablo 3: DAS-28 değerlerine göre RA aktivitesinin değerlendirilmesi

DAS28 değeri	Hastalık Aktivitesi
<2.6	Remisyon
2,6-3,2	Düşük aktivite
3,2- 5,1	Orta derece aktivite
> 5,1	İleri aktivite

1.2.8. Romatoid Artrit Tedavisi

RA tanısını takiben hastanın öngörülen bireysel prognozuna göre uygun tedavi protokolü uygulanır. Bireye RA tanısının konulmasını veya diğer nedenlerle (enfeksiyon, malign tümörler veya metabolik hastalıklar) ilişkili olmayan enflamatuvar artrit varlığının saptanmasını takiben hastalığın seyrini değiştiren antiromatizmal ilaçların kullanımına hemen başlanmalıdır. Böylece, eklem hasarının önlenmesi ve kontrol altına alınması, işlev kaybının önlenmesi ve ağrının azalması sağlanır. Hastalığın seyrini değiştiren antiromatizmal ilaçlar enflamatuvar artrit tedavisinde temel ilaçlar olmasına karşın optimal tedavi planlaması fiziksel terapi ile tamamlayıcı ilaçları da (non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ve glukokortikoidler) içerir (56).

1.2.8.1 Hastalığın Seyrini Değiştiren Anti-romatizmal İlaçlar

Hastalığın seyrini değiştiren anti-romatizmal ilaçlarla tedavi metotreksat, hidroksiklorokin veya sulfasalazin gibi geleneksel küçük moleküllerin kullanımı ile başlar. Bu ilaçların klinik etkinliği kanıtlanmıştır. Oldukça ekonomik olan bu ilaçların yan etkileri genellikle iyi tolere edilir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlarla

tedavinin başlamasından sonra hastalık aktivitesinin kesin olarak kontrolü ve ilaçların potansiyel yan etkilerinin izlenmesi amacıyla, hastalar periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir. Azatioprin, altın tuzları, penisilamin, siklosporin gibi diğer küçük moleküllü ilaçlar da tedavide kullanılmaktadır. Fakat bu ilaçların kullanımı daha seyrek ve sıklıkla diğer ilaçlara cevap vermeyen ya da tolere edemedikleri yan etkileri nedeniyle bu ilaçları kullanamayan hastalarda tercih edilmektedir (56).

1.2.8.1.1. Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (HCQ), hafif ve orta şiddette hastalığı olanlarda veya daha agresif formlara sahip hastalarda diğer ilaçlara ek olarak kullanılabilir. Bu antimalaryal ilaçların antijen sunulmasını engellediği, immün hasarlanmanın olduğu bölgelerde CD4+ cevabını azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca, romatoid sinovisitlerin apoptozunu arttırdıkları gösterilmiştir (56).

1.2.8.1.2 Sulfasalazin

RA'da erozyon gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (118). İyileştirici etkisi genelde ilacın kullanımının 4-8. haftasında başlar. Yan etkiler ise genelde ilk üç ayda ortaya çıkar. Bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı, deri döküntüsü nispeten sık, hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve oligospermi daha az görülen yan etkileridir (144).

Hastalığın erken döneminde veya hafif ve orta şiddetli RA'nın tedavisindeki rolünün ötesinde metotreksat (MTX) ve HCQ ile kombine kullanımının etkili ve iyi tolere edilir olması önemlidir (56).

1.2.8.1.3 Metotreksat

Folik asit antagonistidir. Başışıklık sistemini yönlendirici ve antienflamatuvar etkisi vardır. 1970'lerde kontrolsüz çalışmalarla başlayarak günümüze kadar gelen süreç içinde MTX'ın RA tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Birçok neden MTX'ın ilk tercih edilen ilaç haline gelmesine yol açmıştır. MTX; çabuk etki eder, ekonomiktir ve diğeri geleneksel tedavi yöntemlerinin etkili olmadığı uzun süre önce tanı konmuş RA hastalarında dahi hastalık aktivitesini önemli oranda baskılayabilir.

Tedavi başlangıcında karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselme gözlemlenebilir, ancak genelde birkaç haftada normale döner. Tedavi süresince ilk altı ay boyunca her ay, sonra üç ay aralar ile kan sayımı, kreatinin ve transaminaz takibi yapılmalıdır (ACR). Metotreksat kullanan hastaların ek olarak folik asit kullanması gerekmektedir. Folik asitin metotreksatın etkisini düşürmediğı gibi gelişebilecek yan etkilerini de azalttığı bilinmektedir (56).

1.2.7.8.4 Leflunomid

Leflunomid'in, RA tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Tek başına kullanımı etkili ve güvenli olmakla beraber, MTX ile birlikte kullanımı da etkili olmaktadır. Dihidroorotat dehidrogenaz enzim aktivitesini inhibe ederek, pirimidin nükleotitlerin yeniden sentezini baskılar. Leflunomid spesifik olarak lenfositler üzerinde etkilidir (56).

1.2.8.1.5. Minosiklin ve Doksisisiklin

Tetrasiklin türevleri, RA'da eklem kıkırdağında hasar oluşmasında esas rolü oynayan matris metaloproteinazların aktivite ve biyosentezini engelleme potansiyeline sahiptir (56).

1.2.8.1.6. Siklosporin

Bağışıklık sistemini baskılayıcı ve yönlendirici bir ilaçtır. Nefrotoksisite, hipertansiyon, gastrointestinal toksisite, lökopeni, trombositopeni gibi ciddi yan etkileri olabilir (144).

1.2.8.1.7. TNF- α İnhibisyonu Yapan Ajanlar

Etanersept: FDA (Gıda ve İlaç Dairesi- Food and Drug Administration) tarafından ilk onay alan TNF- α inhibitörüdür. Bir füzyon proteindir. Reseptör kısmı ekstrasellüler TNF- α 'ya bağlanarak nötralize eder, Fc kısmı ise molekülün yarılanma ömrünü uzatır.

İnflksimab: Monoklonal TNF- α nötralize edici ajandır. Daha çok tedaviye cevap vermeyen ağır ve aktif hastalığı olanlarda kombinasyon amaçlı kullanılır (56).

Adalimumab: Monoklonal rekombinant anti TNF antikorudur. MTX ile birlikte kullanıldığında, ilacın vücuttan atılmasını yavaşlatarak yanıtın uzamasına neden olduğu gözlenmiştir (56).

1.2.8.1.8. Rituksimab

Rituksimab, son dönemlerde romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir ajandır. B lenfositlerin yüzeyindeki CD20'ye bağlanarak çeşitli mekanizmalarla dolaşımdaki B lenfositlerin sayısının azalmasına neden olur (56).

1.2.8.2 Yardımcı Ajanlar

Enflamatuvar poliartriti olan bireylerde eklemlerdeki enflamasyona bağlı olarak ağrı ortaya çıkmaktadır. Ağrıyı etkili olarak ortadan kaldırmak üzere non-steroid anti-enflamatuvarlar, glukokortikoidler ve analjezikler kullanılmaktadır. Bu ajanlar, RA tedavisinde esas tedaviden çok yardımcı olarak kullanılırlar. RA tedavisi esas olarak bu yardımcı ajanlara olan ihtiyacı ortadan kaldırmayı amaçlamalıdır (56).

1.2.8.2.1. Glukokortikoidler

Steroidler kısa süreli ve düşük dozda kullanıldığında, hastalık belirtilerinin gerilemesine ve hastanın işlevlerinin düzelmesine olanak sağlar. Glukokortikoidler, en hızlı semptomatik iyileşme sağlayan ajandır. Düşük doz kullanımın faydalarına rağmen, kemik üzerindeki biriken tarzdaki etkisi osteoporoza neden olmaktadır. Glukokortikoidler osteoklast ve osteoblastların üretimini azaltır. Bu durum, kemik oluşumunun ve trabeküler genişliğin azalması ile sonuçlanır (56).

1.2.8.2.2. Non-steroid Anti-enflamatuvar İlaçlar

Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİ) siklooksijenaz enzimi üzerinden prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan üretimini engelleyerek analjezik, anti-enflamatuvar ve anti-piretik etki gösterir. Enflamasyonu önleyerek ağrıya karşı etki sağlar. NSAİ'ler hastalığın seyrini değiştirmez ancak, hemen hemen her RA hastasında kullanılır. İlaç etkisi kullanıldığı süre ile sınırlıdır. Oldukça çeşitli toksik yan etkileri vardır. En sık görülen yan etkisi mide-barsak sistemi üzerinedir (mide irritasyonu şeklinde). Ayrıca, nefrotoksik (azotemi), trombosit fonksiyon bozukluğu, alerjik rinit ve astım alevlenmesi gibi yan etkileri de vardır (151 ,56).

1.2.8.2.3. Analjezikler

Asetaminofen artrit tedavisinde yardımcı olarak kullanılabilen yararlı bir ilaçtır. Poliartritlerin tedavisinde, tek başına 6 haftadan uzun süre kullanılması sakıncalıdır. Analjezikler sadece şiddetli ve kalıcı RA'nın hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ve diğer yardımcı ajanlarla kontrol altına alınamadığı durumlarda tercih edilir (56).

1.3. Periodontal Hastalık- Romatoid Artrit İlişkisi

Periodontal hastalığın ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsünü de içeren bazı sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (35, 109, 15). Periodontal hastalığın diyabetin komplikasyonlarından biri olduğu da ileri sürülmüştür (84). Diğer taraftan, periodontal hastalığın tedavi edilmesi ile diyabetin glisemik kontrolünün de olumlu etkilendiği bildirilmiştir (98). Ayrıca, bağ dokusu metabolizması ve immün sistem değişiklikleri ile hormonal

düzensizliklerin de artmış periodontal hastalık riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (99). Bu sistemik hastalıkların içinde RA, sert ve yumuşak dokuda kronik periodontitise benzer tarzda harabiyetin görüldüğü kronik enflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle ilgi odağı olmuştur (132). RA ile vücudun herhangi bir bölgesinde periodontitis gibi enflamatuvar bir durumun gelişmesi arasında ilişki olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Mercado ve ark.nın (93) yaptığı bir çalışmada RA hastalarında periodontitis prevalansının genel toplumdaki % 1'lik orana göre yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Her iki hastalıkta da immünogenetik faktörler tarafından yönlendirilen konak yanıtı enflamatuvar yanıtı belirler. Ayrıca, hücreler, sitokinler ve enzimler gibi doku hasarının derecesini belirleyen patolojik süreçler RA ve periodontitiste benzerlik gösterir. Bu iki hastalık arasındaki klinik ilişki, RA ve periodontitisin altında yatan patolojik mekanizmalara bağlı olabilir.

1.3.1. Romatoid Artrit ve Periodontal Hastalık Arasındaki Benzerlikler

RA'nın seyrini değerlendirmek üzere yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda, hastalığın üç farklı şekilde ilerleyebileceği gözlenmiştir. RA; hastalığa sahip olan bireylerin % 75'ten daha fazlasında kendi kendini sınırlayan tarzdadır. Bireylerin yaklaşık % 27'si kolay kontrol altına alınabilir grubu oluşturmaktadır (108). Bu grupta, hastalık NSAİ yardımcıyla kontrol edilebilir. Bir grup hastada ise hastalığın yerleşmesini takiben ilerleme hızlıdır. İkinci basamak anti-romatizmal ilaçlar ilerlemenin yavaşlatılmasında yardımcı olabilir (118). RA'da olduğu gibi periodontal hastalıklı bireylerde de hastalığın ilerleme hızına göre üç farklı alt grup tanımlanabilir. Periodontal hastalığa sahip bireylerin % 5-10'unda ilerleme gözlenmez. Orta düzeyde ilerleme gözlenen grupta (% 80) hastalık periodontal tedavi ile kontrol altına alınabilir. Toplumun % 10-15'i ise hızlı ilerleyen hastalığa

sahiptir (61, 91, 85).

Her iki hastalığın patogeneğinde de sitokinler tartışmasız rol oynar. Periodontitisteki sitokin profili RA ile belirgin benzerlik göstermektedir (132, 51). RA'da olduğu gibi periodontitiste de IL-1 β ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyesi artmışken, immünoenflamatuvar yanıtı baskılayan IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) seviyeleri düşmüştür. Ayrıca, metaloproteinazların (MMP) doku inhibitör (TIMP) seviyeleri azalırken, makrofaj, fibroblast ve diğer enflamatuvar hücrelerden salınan MMP ve prostaglandin E₂ (PGE₂) seviyeleri artar (52).

RA ve periodontitiste, doku yıkımı tek yönde gerçekleşmez. Her iki hastalıkta da ekstraselüler matris yıkımı MMP'ler ile inhibitörleri arasındaki dengeye bağlıdır. Kemik oluşumu ve yıkımı normalde birarada ama denge halinde ilerleyen süreçlerdir. RA ve periodontitiste, bu iki süreç arasındaki dengenin bozulması sonucu kemik yıkımı meydana gelir (96).

İnsan lökosit antijeni bölgesindeki genler hem RA hem de periodontitis için en riskli genlerdir. HLA-DR4 antijenleri ve alt tipleri her iki hastalıkla da doğrudan ilişkilidir. Bu genetik ilişki RA ve periodontitis arasında potansiyel bir ilişkiye işaret etmektedir (96).

1.3.2. Periodontitisin Romatoid Artrit Üzerindeki Etkisi

Klinik takip çalışmalarında RA'lı bireylerde orta ve şiddetli periodontitis gelişme riskinin sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (93). Diğer yandan bazı çalışmalarda (94) periodontitisli bireyler arasında RA insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Oral anaerob bakterilere karşı antikorların ve bakteri

DNA'larının, RA'lı bireylerin serum ve sinoviyal sıvılarında bulunduğu gösterilmiştir. RA'lı hastaların sinoviyal sıvılarında, bazı periodontopatojenlere karşı gelişen özgün immünoglobulinlerin (IgA, IgG) yüksek seviyelerde olması RA etiopatogenezinde önemli rol oynayabilir (110).

RA'ya yatkınlıkta rol oynadığı bilinen PAD enzimini üretebilen tek bakterinin başlıca periodontopatojenlerden olan *Porphyromonas gingivalis* (Pg) olduğu gösterilmiştir (124). Periodontal enfeksiyonu olan bireyler PAD tarafından uyarılan antijenlere (fibrinojen, keratin ve vimentin) maruz kalmaktadırlar. PAD, RF'yi de içeren immün komplekslerin oluşumunu uyarır. Sonuç olarak, periodonsiyumda ve RA hastalarının eklem kapsüllerinde, Fc ve C5a reseptörler aracılığıyla lokal enflamasyon meydana gelir (124). Bu nedenle periodontitisli bireyler sistemik immüjenler olarak etki gösterebilecek sitruline dönüşmüş antijenlere maruz kalmaktadırlar. Periodontitisli bireyler RA'ya ait hiçbir bulgu olmaksızın anti-sitrulin protein antikorlarına (ACPA) sahip olabilirler. RA'lı hastalarda Pg'ye karşı gelişen antikor seviyelerinin ACPA seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97).

P. melaninogenica ve *P. intermedia*'nın ısı şok proteinlerine (hsp 70) karşı oluşan antikorlar RA hastalarının sinoviyal dokuları ile periodontal dokularında yüksek seviyelerde bulunmuştur (126). Ayrıca, bazı stres uyarıcı faktörlerle hsp 70 ekspresyonu arttırıldığında bu hastaların sinoviyumundaki enflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (127).

1.3.3. Romatoid Artritin Periodontitis Üzerindeki Etkileri

RA varlığında periodontitise yatkınlık ortaya çıkabilir. Romatoid faktörün pozitif olması hastalığın şiddeti ve eklem dışı bulguların varlığı ile ilişkili olmasına

karşın RA için özgün değildir ve periodontitisi de içeren bir grup kronik enflamauvar hastalıkta da pozitif olduğu gösterilmiştir (48, 60). Periodontitis hastalarında dişeti, subgingival plak ve serum örneklerinde RF saptanmıştır (61, 46, 33, 135, 32). Periodontitisli seropozitif bireyler, periodontitisli seronegatif bireylerle karşılaştırıldıklarında ağız içi mikroorganizmalara karşı IgG ve IgM antikor titrelerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir (136). Fakat, buna rağmen periodontitise bağlı olarak artmış olan RF'nin RA şiddeti veya hastalığın ilerleyişi üzerindeki etkisi hala kesin değildir.

Deneyssel olarak oluşturulan artriti takiben periodontal doku yıkımı ve dişeti dokusunda sitokin ve matris metaloproteinazların arttığı gözlenmiştir (121). RA'lı hastalarda periodontitis ve diş kaybının artışı çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir. Sistemik kemik kaybının varlığı, enflamasyonu kontrol altına almak üzere kullanılan ilaçlar, ağız bakımının uygulanmasını güçleştiren deformasyonlar olası nedenler olabilir (34, 37, 74, 9, 94).

RA'da enflamatuvar sürecin sonucu da dahil olmak üzere birçok nedene bağlı olarak sistemik kemik kaybı meydana gelmektedir. RA'da enflamasyon osteoklastogenezle ilişkilidir ve eklem çevresi kemik kaybına ek olarak genel kemik kaybı ile sonuçlanır (152).

Hastalığın kendisinin doğrudan etkisinin yanı sıra RA tedavisinde kullanılan ilaçlar da RA-periodontitis arasındaki olası ilişkide rol oynayabilir. RA tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu periodontitisin ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde etkili olmaktan çok, periodontitisin gelişmesini ve ilerlemesini engelleyici yönde etki gösterir (34). Pischon ve ark. ları (119) hastalığı modifiye eden ilaçlarla tedavi edilen RA hastalarında periodontitis oranının daha az olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca NSAİ'lerin periodontitis tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar

bulunmaktadır (63,64). Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar anti- TNF- α ajanlarının kullanımının deneysel olarak oluşturulan periodontitis üzerinde olumlu sonuçlar sağladığını göstermiştir (11,37). Pers ve ark. ları (117) ise, RA ve periodontitis olan hastalarda anti-TNF tedavisinin periodontal durumun iyileşmesine neden olduğunu bildirmişlerdir.

RA hastalarında vücudun st ekstremitelerindeki deformasyonlara bağlı olarak ekstremitte işlevleri de etkilenmektedir. Bu durum ağız bakımı uygulamalarının kalitesinin düşmesine neden olmakta, rk ve periodontitis oluşma riski artmaktadır. Fakat, ağız bakımı uygulamalarının olumsuz yönde etkilenmesi RA ve periodontitis arasındaki olası pozitif ilişkiyi tam olarak açıklayamamaktadır (119). Diğer taraftan, RA olan ve olmayan bireylerde ağız bakımına ait klinik veriler bakımından anlamlı fark gözlenmediği bildirilmiştir (93,95).

1.3.4. Romatoid Artrit ve Periodontal Hastalıkta Doku Yıkım Mekanizmaları

Sitokinler, köken aldıkları hücreler esas alınarak gruplara ayrılır. IL-2, IL-3, IL-4 ve interferon gama T hücrelerinden kaynak alır. IL-2, IL-3, IL-4 ve interferon gama, hücresel ve sıvısal immün cevabın aktive olmasından sorumludur. IL-1, IL-6, koloni uyarıcı faktör-1 ve TNF- α ise esas olarak monosit/makrofaj sistemi ve fibroblastlardan köken alır. İmmün cevabın başlatılmasının yanı sıra hücre çoğalmasına, artmış prostaglandin ve proteaz aktivitesi ile kemik rezorbsiyonuna neden olurlar (95). RA'da sinoviyal membranda lenfosit ilişkili sitokinler düşük konsantrasyonda iken (43) makrofaj ve fibroblast ilişkili sitokinlerin yüksek konsantrasyonlarda olduğu bildirilmiştir (103). Ayrıca, TNF- α , IL-1, IL-6, GM-CSF

ve IL-18 gibi kemokinlerin de RA hastalarında tedaviden bağımsız olarak yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (40).

RA'da doku yıkımı sitokinlerin yanı sıra varolan ve göç eden hücrelerden efektör moleküllerin sürekli ve uzun süreli salgılanması ile de gerçekleşir. Bu efektör moleküller, doğrudan veya dolaylı yollarla matris parçalanmasına neden olur. RA'da matris parçalanması MMP'ler tarafından gerçekleştirilir. MMP'ler esas olarak sinoviyal fibroblastlardan ve monositik fagositler tarafından üretilir. IL-1 β ve TNF- α , eklem kıkırdığına komşu sinoviyal fibroblastlar ve kondrositler tarafından MMP üretimini uyarır (87). Kondrositlerin bu sitokinlere yanıtı, kollagen ve proteoglikan sentezinin azalması ile daha ileri doku yıkımının gerçekleşmesine neden olan kollagenaz ve stromelizin üretiminin artması şeklinde olur (87).

RA hastalarında bilek eklemindeki kemik harabiyeti ile periodontal kemik kaybı arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu risk ilişkisinin sicca sendromu da olan bireylerde arttığı bulunmuştur (89). Periodontal hastalık ve kronik artrit gibi enflamatuvar hastalıkların şiddet ve ilerlemeleri sitokinlerin genetik polimorfizmleri ile ilişkilendirilmiştir (58).

Lokalize ve yaygın agresif periodontitis, juvenil idiyopatik artrit ve RA hastalarında yapılan karşılaştırılmalı bir çalışmada (59) bu hasta gruplarının periodontal ve hematolojik bulguları sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. ESH, CRP, IgA ve IgM RF'lerin yanısıra periodontal kemik ve yumuşak doku yıkımına ait değişkenlerin değerlendirildiği bu çalışmada, periodontal yıkımın miktarı ile IgA-RF ve IgM-RF arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, yaygın agresif periodontitis grubunun CRP değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, juvenil idiyopatik artrit ve RA grupları ile ilişki göstermiştir (59). Hayvan modellerinde oluşturulan deneysel enflamatuvar artrit, hem dişeti dokusu hem de sinoviyal doku

MMP, TNF- α ve IL-1 β seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda her iki hastalığın, asıl enflamatuvar mekanizmalardaki düzensizliğin ortak olması nedeniyle de yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir (121).

Cerrahisiz periodontal tedavinin RA'lı periodontitis hastalarının, romatoid durumları üzerindeki etkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır (3, 112, 122). Yapılan çalışmalar, cerrahisiz periodontal tedavinin RA'nın klinik ya da biyokimyasal verileri üzerinde olumlu etkileri olduğuna işaret etmektedir. Literatür taraması sonucunda, klinik ve biyokimyasal değişkenlerin yanı sıra cerrahisiz periodontal tedavinin dişeti oluşu sıvısı ve serum sitokin seviyeleri üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunamamıştır.

3. Romatoid artritli hastalarda lokal olarak sinoviyumda ve sistemik olarak dolaşımda enflamatuvar mediyatör seviyelerinin artmış olarak bulunması, periodontal dokularda esas olarak mikrobiyal dental plağa karşı gelişmiş olan enflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve sonuç olarak meydana gelecek olan periodontal yıkım miktarının artmasına neden olabilir. Benzer şekilde, periodontal dokulardaki lokal enflamatuvar yanıtı bağli olarak sistemik enflamatuvar mediyatör seviyelerinin de artması genetik yatkınlığı olan bireylerde romatoid artrit ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. Bu nedenle, periodontitis ve romatoid artrit arasında çift taraflı etkileşim olduğu düşünülebilir.

4. Cerrahisiz periodontal tedavi sonucunda, sistemik ve lokal olarak enflamatuvar mediyatör seviyelerinin azalması ve subgingival plak içerisinde RA etiyolojisinde rol oynadığı bilinen peptidilarginin deaminaz enzimini üretebilen tek bakteri olan *Porphyromonas gingivalis* ile diğer periodontopatojenlerin miktarının kritik kütle altına inmesi, romatoid artritli periodontitis hastalarında romatoid artrit klinik ve laboratuvar bulgularının da iyileşmesine neden olabilir.

Bu bilgiler doğrultusunda, cerrahisiz periodontal tedavinin klinik ve biyokimyasal etkilerini romatoid artritli kronik periodontitis ve sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastalarında karşılaştırmalı olarak değerlendirmek amacıyla çalışmamız planlanmıştır.

BÖLÜM II

GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hasta grupları

Çalışmamıza 3 farklı grupta yer alan toplam 45 birey dahil edildi. Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Kliniğinde takip edilen romatoid artrit ve kronik periodontitis tanısı konmuş yaşları 35-56 yıl arasında değişen (ortalama $46,7 \pm 7,0$ yıl) 9'u kadın, 6'sı erkek toplam 15 hasta birinci çalışma grubunda yer aldı. İkinci çalışma grubunda, Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Kliniğine tedavi için başvurmuş olan, sistemik olarak sağlıklı, yaşları 35-57 yıl arasında değişen (ortalama $46,6 \pm 8,0$ yıl) 6'sı kadın, 9'u erkek toplam 15 kronik periodontitis hastası yer aldı. Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunu oluşturmak üzere Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi öğretim üyeleri ve yardımcılarından oluşan, yaşları 40-55 yıl arasında değişen (ortalama $45,4 \pm 4,9$ yıl), 8'i kadın, 7'i erkek toplam 15 gönüllü birey çalışmaya alındı.

Çalışmamıza dahil edilen romatoid artritli periodontitis hastalarında en az 1 yıl önce Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterleri uyarınca RA tanısı konmuş

olması, RA dışında periodontal dokular üzerine etkisi olabilecek herhangi bir sistemik hastalığın olmaması koşulları arandı. Periodontal durum açısından ise karşılıklı iki yarım çeneye ait en az 4 dişte sondalanan cep derinliği ≥ 5 mm ve klinik ataşman seviyesi ≥ 4 mm olan (8), en az iki adet tek köklü dişte 6-9 mm arasında sondalanan cep derinliği ve sondalamada kanama olan hastalar dahil edildi.

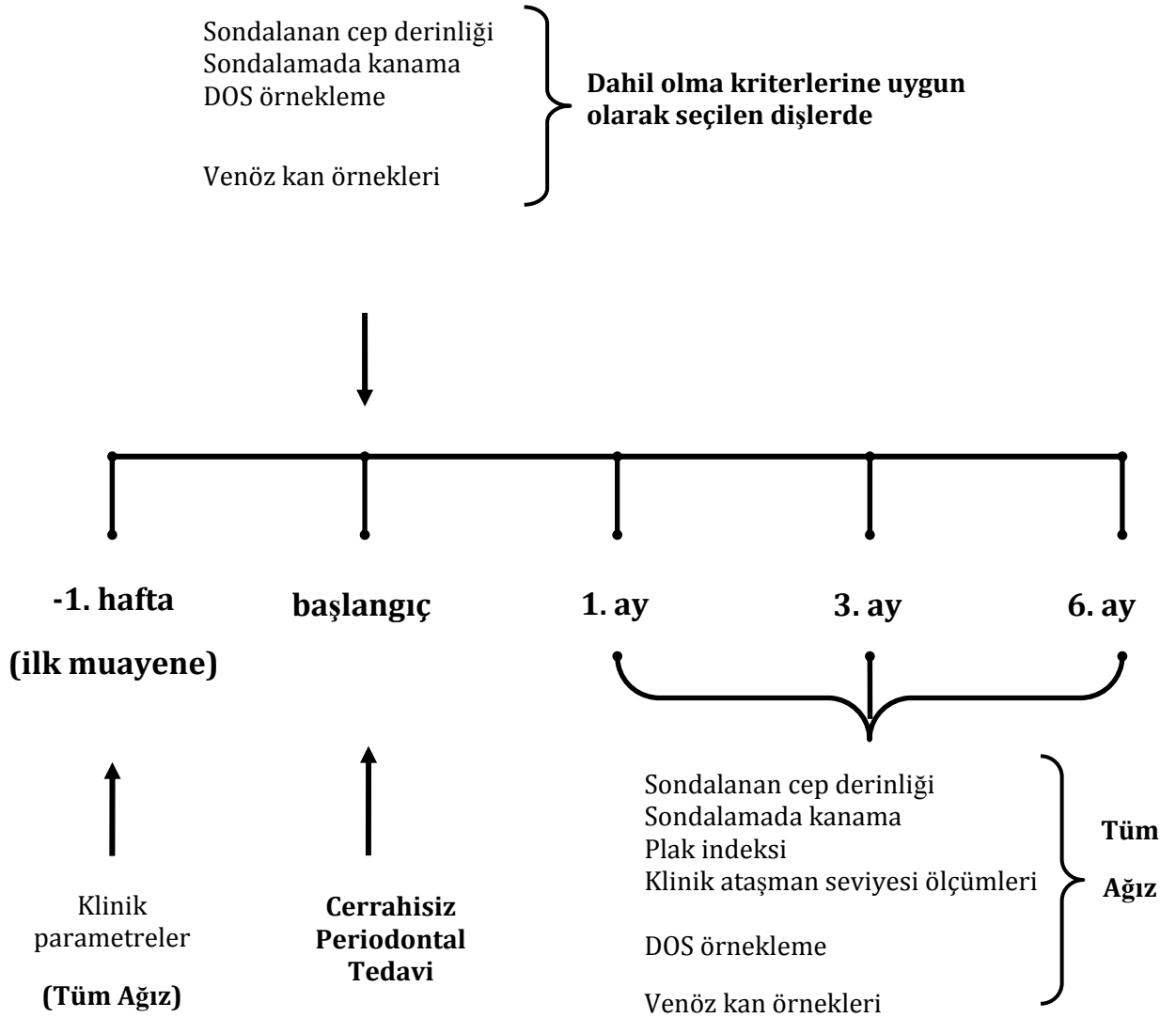
İkinci çalışma grubuna seçilen hastalarda ise periodontal durum üzerinde etkili olabileceği bilinen herhangi bir sistemik hastalık olmamasına, karşılıklı iki yarım çenede en az 4 dişte sondalanan cep derinliğinin ≥ 5 mm ve klinik ataşman seviyesinin ≥ 4 mm olmasına (8), en az iki adet tek köklü dişte ait sondalanan cep derinliği değerlerinin 6-9 mm arasında olması ile sondalamada kanama bulunmasına dikkat edildi.

Çalışmaya dahil edilmelerinden önceki son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş, son 3 ayda antibiyotik tedavisi almış veya periodontal durumu etkileyebilecek herhangi bir ilaç (fenitoin, kalsiyum antagonisti, siklosporin, kumadin, non-steroidal antienflamatuvarlar) kullanmış olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Dahil edilme kriterlerine uyan bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra yazılı gönüllü olurları alındı.

2.2. Çalışma tasarımı

Çalışmamız, tek merkezli, klinik bir çalışma olarak planlandı.



2.3. Klinik İşlemler

Klinik periodontal durumun belirlenmesi amacıyla ağızdaki tüm dişlerin 6 noktasından (distopalatinal, palatinal, mezyopalatinal, mezyobukkal, bukkal,

distobukkal) sondalanan cep derinliği (mm), klinik ataşman seviyesi (mm), plak indeksi (var/yok) ve sondalamada kanama (var/yok) ölçümleri yapıldı. Ölçümler, ilk muayenede ve cerrahisiz periodontal tedaviyi takip eden 1. ay, 3. ay ve 6. ayda Williams periodontal sondası kullanılarak kaydedildi.

2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Alınması

DOS örneklerinin alınacağı tek köklü dişlere ait arayüz bölgeleri ilk muayenede yapılan klinik periodontal ölçümlerin değerlendirilmesi ile belirlendi. DOS örneklerinin alınacağı bölgeler seçilirken, sondalanan cep derinliğinin en az 5 mm olmasına ve bu dişlerin çürük, protetik restorasyon veya endo-periodontal lezyon içermemesine dikkat edildi. DOS örneklerine kan bulaşmasının önlenmesi için örnekleme ilk muayeneden sonraki başlangıç seansında yapıldı. Cerrahisiz periodontal tedaviyi takiben 1., 3. ve 6. aylarda ise DOS örnekleri herhangi bir sondalama işleminin yapılmasından önce alındı.

DOS örnekleme için seçilen bölgeler öncelikle steril pamuk rulolar ile tükürükten izole edildi. Supragingival plak steril bir periodontal küretle dikkatlice uzaklaştırıldıktan sonra bölge hava spreyi ile nazıkçe kurutuldu. Özel filtre kağıtları (Periopaper™ Oraflow Inc., Plainview, NY, USA) cep içine 1-2 mm girecek şekilde yerleştirildi ve bölgede 30 saniye tutulduktan sonra alınarak örneğin hacmi daha önceden kalibre edilmiş olan Periotron 8000 (Oraflow Inc., Plainview, NY, USA) cihazında ölçölüp kaydedildi. Kan bulaştığı gözle belirlenen örnekler değerlendirmeye alınmadı. Dört bölgeden alınan DOS örnekleri, iki filtre kağıdı aynı tüpte olacak şekilde daha önceden kodlanmış iki ayrı boş polipropilen tüpe yerleştirilerek -40°C'de derhal donduruldu. Başlangıç seansında ve cerrahisiz

periodontal tedaviyi takiben 1., 3. ve 6. aylarda alınan bütün DOS örnekleri, biyokimyasal analizlerin yapılacağı güne kadar -40°C’de saklandı.

2.5. Venöz Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden başlangıç seansında ve romatod artritli periodontitis ve sistemik olarak sağlıklı periodontitis gruplarına dahil edilen hastalardan başlangıç seansında ve cerrahisiz periodontal tedaviyi takiben 1., 3. ve 6. aylarda antekubital venöz damardan periferik kan örnekleri alındı. Vacutainer (Greiner bio-one, Avusturya) tüpler ile alınan 5 ml venöz kan bekletilmeden 10 dakika süreyle 3000 rpm’de santrifüj edildi. Serum ayrıştırıldıktan sonra her tüpte 0,5 ml olacak şekilde daha önceden kodlanmış iki ayrı polipropilen tüpe alınarak -40°C’ de saklandı.

RA’lı hastaların başlangıç ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki kan tahlilleri Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya Bilim Dalı laboratuvarında yapılarak romatoid faktör (RF), serum C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri kaydedildi. Başlangıçta ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda romatoid artrit aktivitesinin belirlenmesi amacıyla hastalık aktivite skoru 28 (DAS 28) değerleri özel formül ile hesaplandı.

2.6. Cerrahisiz Periodontal Tedavi

Tüm klinik ölçümlerin kaydı ve örneklerin alınmasını takiben çalışmaya dahil edilen periodontitis gruplarındaki hastalara periodontal tedavinin ilk seansında modifiye Bass tekniği ve arayüz temizleme aracı model üstünde gösterilerek anlatıldı. Aynı seansta ultrasonik kazıyıcı ile tüm ağızda diş yüzeyi temizliği uygulandı. Kök yüzeyi düzleştirme işlemi her seansta bir yarım çenede olmak üzere birer haftalık aralarla dört seansta tamamlanmak üzere planlandı. Hastaların sağ üst yarım

çenelerinden başlanarak birer saatlik seanslarda lokal anestezi altında Gracey ve universal periodontal küretlerle kök yüzeyi düzleştirmesi yapıldı. Küretlerin keskin olmasına dikkat edildi. Hastaların fırça ve arayüz temizliği uygulamaları ara seanslarda kontrol edilerek gerekli düzeltmeler yapıldı. Son seansta renklenmeleri uzaklaştırmak için diş yüzeylerine polisaj işlemi uygulandı. Cerrahisiz periodontal tedavinin tamamlanmasını takiben 1., 3. ve 6. aylardaki kontrollerde gerekli olduğu durumlarda ultrasonik kazıyıcı ile subgingival alana girmemeye özen gösterilerek diş yüzeyi temizliği uygulandı. Tüm kontrol seanslarında bireylerin ağız bakım alışkanlıkları yeniden değerlendirildi ve gerekli motivasyon sağlandı.

2.7. Biyokimyasal Analizler

Toplanan DOS ve venöz kan örneklerinin biyokimyasal analizleri iki farklı merkezdeki araştırma laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Serum IL-1 β ve TNF- α seviyelerinin belirlenmesi için gerekli analizler Amerika Birleşik Devletleri, Louisville Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız Sağlığı ve Sistemik Hastalıklar Araştırma Bölümü laboratuvarında gerçekleştirildi. DOS IL-1 β ve TNF- α seviyeleri ise Ege Üniversitesi Bilim-Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında yapılan analizlerle belirlendi. Venöz kan örneklerinin ilgili laboratuvara transferi sırasında içeriğindeki proteinlerin ve enzimlerin oda sıcaklığında denatüre olmasının engellemesi amacıyla Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji laboratuvarında liyofilizasyon işlemi gerçekleştirildi. Böylece örneklerin vakum altında kurutulmasıyla sıvı içeriği uzaklaştırılarak nakile hazır hale getirildi.

2.7.1. Venöz Kan Serum Analizleri

Liyofilize serum örneklerine 500µl fosfat tampon solusyonu (FTS) eklendi ve ELİSA plağı çalkalayıcıda 45 dakika bekletilerek karışması sağlandı. Analizler için gerekli olan miktarda örnek çözündürülerek polipropilen tüplerden alındıktan sonra geriye kalan miktar tekrar -40°C derin dondurucuya konarak saklandı.

2.7.1.1. Serum IL-1β ve TNF-α Analizleri

Serum IL-1β ve TNF-α seviyeleri uygun ELISA kitleri (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, USA) kullanılarak değerlendirildi. Kuyucuklara bir gece önceden 100µl bağlı antikor konularak +4°C’de inkübe edildi. Kuyucuklardaki solüsyon uzaklaştırıldıktan sonra her kuyucuk 400µl yıkama tampon solüsyonuyla (% 0,05 Tween 20 FTS içinde, pH 7,2-7,4) dolacak şekilde üçer defa yıkandı. İki yıkama arasında ELISA plakları absorban kağıt havlulara vurularak kuyucukların tamamen kurulanması sağlandı. Kuyucuklara 300µl seyreltme sıvısı eklenerek oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Üçer defa yıkanarak kurutuldu. IL-1β ve TNF-α için standartlar ve seyreltilmemiş serum örnekleri birbirini takip eden üç kuyucukta aynı konsantrasyonda standart veya aynı serum örneği olmak üzere her bir kuyucukta 100µl olacak şekilde kondu. Standartlar ve örnekler oda sıcaklığında iki saat inkübe edildi. Plaklar beş defa yıkanarak kurutuldu. Daha sonra her bir kuyucuğa 100µl araştırma antikor ve streptavidin-HRP karışımı eklenerek 1 saat inkübe edildi. Plaklar iki yıkama arasında 1 dakika beklenmek kaydıyla toplam yedi defa yıkandı ve kurutuldu. Bu işlemten sonra 100µl boya maddesi eklendi ve plaklar oda sıcaklığında, ışık almayacak bir yerde 30 dakika inkübe edildi. Solüsyona 50µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sona erdirildi. Hemen sonrasında absorbans ELISA okuyucusunda 450 nm’de değerlendirildi. Örneklerdeki serum IL-1β ve TNF-α konsantrasyonları (pg/ml) standart eğri ile hesaplandı.

2.7.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Analizleri

Özel filtre kağıtlarına emdirilmiş ve liyofilize edilmiş olan dişeti oluğu sıvısı örneklerine 200µl fosfat tampon solüsyonu (FTS) eklendi ve çalkalanarak karıştırıldı. Analizler için gerekli olan miktarda örnek polipropilen tüplerden mikropipetlerle alındı.

2.7.2.1 Dişeti Oluğu Sıvısı TNF- α Analizi

Dişeti oluğu sıvısı örneklerinde TNF- α seviyeleri uygun ELISA kiti (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, USA) kullanılarak değerlendirildi. Bağlı antikor ile kaplı ELISA plağına her bir kuyucukta 50µl olmak üzere seyreltme sıvısı eklendi. Daha sonra kuyucuklara 100µl TNF- α standardı ve DOS örnekleri kondu. Plak 5 saniye hafifçe çalkalanarak standart ve örneklerin karışması sağlandı. ELISA plağı özel plastik örtü ile kaplanarak oda sıcaklığında iki saat inkübe edildi. Kuyucuklardaki standart ve örnekler uzaklaştırıldıktan sonra her kuyucuk 400µl yıkama tampon solüsyonuyla (% 0,05 Tween 20 FTS içinde, pH 7,2 – 7,4) dolacak şekilde beş defa yıkandı. İki yıkama arasında plaklar absorban kağıt havlulara vurularak kuyucukların tamamen kurulanması sağlandı. Bu işlemden sonra kuyucuklara 100µl araştırma antikorunu eklenerek oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Plaklar iki yıkama arasında 1 dakika beklenerek toplam yedi defa yıkandı ve kurutuldu. Plaklar kurutulduktan sonra 100µl tek-adım boya maddesi her bir kuyucuğa ilave edilerek oda sıcaklığında, ışık almayacak bir yerde 30 dakika inkübe edildi. Son

olarak kuyucuklara 50µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sona erdirildi. Hemen sonrasında absorbands ELISA okuyucusunda 450 nm’de değerlendirildi. Örneklerdeki DOS TNF- α konsantrasyonları (pg/ml) standart eğri ile hesaplandı.

2.7.2.2. Dişeti Oluğu Sıvısı IL-1 β Analizi

Dişeti oluğu sıvısı örneklerinde IL-1 β seviyeleri uygun ELISA kiti (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, USA) kullanılarak değerlendirildi. Bağlı antikor ile kaplı ELISA plağının her bir kuyucuğuna 100µl IL-1 β standardı ve DOS örneği kondu. ELISA plağı özel plastik örtü ile kaplanarak oda sıcaklığında iki saat inkübe edildi. Kuyucuklardaki standart ve örnekler uzaklaştırıldıktan sonra her kuyucuk 400µl yıkama tampon solüsyonuyla (% 0,05 Tween 20 FTS içinde, pH 7,2-7,4) dolacak şekilde beş defa yıkandı. İki yıkama arasında plaklar absorban kağıt havlulara vurularak kuyucukların tamamen kurulanması sağlandı. Kurutma işleminden sonra her bir kuyucuğa 100µl araştırma antikoru eklenerek oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Plaklar beş defa yıkanarak kurutuldu. 100µl enzim konjugatı kuyucuklara eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Plaklar iki yıkama arasında 1 dakika beklenerek toplam yedi defa yıkandı ve kurutuldu. 100µl tek-adım boya maddesi her bir kuyucuğa ilave edilerek oda sıcaklığında, ışık almayacak bir yerde 30 dakika inkübe edildi. Son olarak kuyucuklara 50µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sona erdirildi. Hemen sonrasında absorbands ELISA okuyucusunda 450 nm’de değerlendirildi. Örneklerdeki DOS IL-1 β konsantrasyonları (pg/ml) standart eğri ile hesaplandı.

2.8. İstatistiksel Analizler

Gruplar arasındaki yaş, cinsiyet ve sigara kullanımına ait veriler varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi.

Grup içi başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ay değerlerinin birbiri ile karşılaştırılmaları tekrarlayan ölçümlerde tek faktörlü varyans analizi ile değerlendirildi.

Gruplar arasında klinik ve biyokimyasal verilerin zaman içindeki değişim hızları iki faktörlü (biri tekrarlı, biri tekrarsız) tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda gruplar arasında zaman içindeki değişim hızları farklı olan veriler için başlangıç ölçümünde tek yönlü varyans analizi, 1. ay, 3. ay ve 6. ay ölçümlerinde ise t-testi kullanıldı.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası klinik ve biyokimyasal verilerin 1., 3. ve 6. ay değerleri ile başlangıç değeri arasında oluşan farkın gruplar arasında karşılaştırılması için t-testi uygulandı.

Klinik ve biyokimyasal veriler arasındaki ilişki non-parametrik korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

BÖLÜM III

BULGULAR

3.1. Hasta Takibi ve Demografik Özellikler

Çalışmamıza, romatoid artrit ve kronik periodontitis hastası 15 birey, sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastası 15 birey ile sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 15 dahil edildi. Romatoid artritli periodontitis grubunda 1. ayda 13 hastanın, 3. ve 6. aylarda ise 10 hastanın sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi. Sistemik olarak sağlıklı periodontitis grubuna dahil edilen 15 hastanın 1. ve 3. ay değerlendirmeleri yapıldı. Sistemik sağlıklı periodontitis grubundan 12 hastanın 6. ay sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi.

Romatoid artritli periodontitis grubuna dahil edilen hastaların romatoid artrit tedavisi amacıyla kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi (Tablo 4).

Tablo 4: Romatoid artritli periodontitis grubuna dahil edilen hastaların başlangıç klinik periodontal değerlendirme sırasında kullanmakta oldukları ilaçlar.

İlaç Hasta no:	MTX	Leflunomid	Prednol	Klorokin	Sulfasalazin	Anti-CD20	Anti-TNF
1	X	X		X			
2	X	X	X				
3	X		X	X			
4	X		X	X	X		
5	X		X			X	X
6	X		X	X			
7	X		X	X			
8	X		X	X			
9	X		X	X	X		
10	X		X	X			
11	X		X	X			
12	X		X		X		
13	X		X	X			
14	X		X	X			
15	X		X	X			

Demografik veriler değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş, cinsiyet ve sigara kullanma alışkanlığı bakımından istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$). Demografik veriler Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5: Çalışma gruplarına ait demografik veriler.

	Romatoid artritli periodontitis	Sistemik sağlıklı periodontitis	Sağlıklı kontrol grubu
n	15	15	15
Yaş	46,6±8,00	46,73 ± 7,02	45,46 ± 4,96
Yaş Aralığı	35-56	35-57	40-55
Cinsiyet (kadın/erkek)	9 / 6	6 / 9	8 / 7
Sigara içenler	8	9	7
Romatoid artrit süresi (yıl)	6,40 ± 4,46	---	---

* Demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı fark yok ($p > 0,05$).

3.2. Klinik Bulgular

Çalışma protokolünü tamamlayan toplam 22 hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki 15 gönüllü bireyin ağzında bulunan tüm dişlerin 6 noktasında (distopalatinal/lingual, palatinal/lingual, mezyopalatinal/lingual, mezyobukkal/labial, bukkal/labial, distobukkal/labial) ölçümler yapılarak klinik periodontal değişkenler değerlendirildi. Klinik periodontal ölçüm sonuçları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Klinik periodontal değişkenler.

		Sondalanan cep derinliği (mm)	Klinik ataşman seviyesi (mm)	Sondalamada kanama (%)	Plak skoru (%)
Romatoid artritli periodontitis (n=15)	Başlangıç (n:15)	4,21 ± 0,65 *†	5.19 ± 1.33*†	97,41 ± 7,52*†	100 ± 0,0 *†
	1.ay (n:13)	2,81 ± 0,53	3,27 ± 0,46 †	21,85 ± 6,55	19,15 ± 11,14
	3.ay (n:10)	2,78 ± 0,47	3,24 ± 0,27 \$	8,30 ± 7,98	8,60±7,86
	6.ay (n:10)	2,68 ± 0,46	3,24 ± 0,29	7,00 ± 8,21	8,70 ± 6,60
Sistemik sağlıklı periodontitis (n=15)	Başlangıç (n:15)	4,19 ± 0,79 *†	4,36 ± 0,77*†	94,33 ± 10,33*†	95,53 ± 8,11 *†
	1.ay (n:15)	2,73 ± 0,49	4,19 ± 1,37	15,60 ± 10,70	16,31 ± 12,85
	3.ay (n:15)	2,65 ± 0,47	4,01 ± 1,47	11,20 ± 10,35	14,73 ± 10,33
	6.ay (n:12)	2,62 ± 0,57§	4,23 ± 1,45	11,50 ± 10,86	15,75 ± 11,43
Sistemik, periodontal sağlıklı (n=15)	(n:15)	2.4 ± 0,50	0.21 ± 0,38	4.20 ± 5,6	5,47 ± 7,10

* 1., 3. ve 6.aya göre anlamlı fark (p<0,05), † Sistemik/periodontal sağlıklı gruba göre anlamlı fark (p<0,05), § 1. aya göre anlamlı fark (p<0,05).

3.2.1. Sondalanan Cep Derinliği

Sondalanan cep derinliği başlangıç ölçümleri romatoid artritli periodontitis ve sistemik olarak sağlıklı periodontitis gruplarında benzer bulundu ($p>0,05$). Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı kontrol grubunda ise diğer 2 çalışma grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Cerrahisiz periodontal tedaviden 1 ay sonra yapılan değerlendirmede sondalanan cep derinliği 2 grupta da başlangıç ölçümlerine göre anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$).

Romatoid artritli ve sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastalarında cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1. 3. ve 6. aylardaki sondalanan cep derinliği ölçümleri sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulundu ($p>0,05$).

Başlangıç-1. ay, başlangıç-3. ay, başlangıç-6. ay, 1.-3. ay, 1.-6. ay ve 3.-6. aylar arasında sondalanan cep derinliğinde gözlenen değişimler değerlendirildiğinde iki periodontitis grubu arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Kontrol zamanları arasında sondalanan cep derinliği farkı (mm).

	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	$1,30 \pm 0,64$	$1,23 \pm 0,22$	$1,33 \pm 0,23$	$0,04 \pm 0,06$	$0,10 \pm 0,30$	$0,06 \pm 0,12$
Sistemik sağlıklı periodontitis	$1,48 \pm 0,53$	$1,56 \pm 0,56$	$1,71 \pm 0,56$	$0,08 \pm 0,2$	$0,14 \pm 0,09$	$0,10 \pm 0,10$

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok ($p>0,05$).

3.2.2. Klinik Ataşman Seviyesi

Klinik ataşman seviyesi başlangıç ölçümleri romatoid artritli periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis gruplarında benzer bulundu ($p>0,05$). Sağlıklı kontrol grubunda ise klinik ataşman seviyesi ölçümleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Grup içi değerlendirmelere göre, sistemik sağlıklı periodontitis grubunda 1. ay klinik ataşman seviyesi başlangıç değerine göre anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Üçüncü ay ve 6. ay değerleri başlangıca göre anlamlı olarak düşük iken ($p<0,05$), 1. ay ölçüm sonucu ile benzerdi ($p>0,05$). Romatoid artritli periodontitis grubunda grup içi değerlendirmede 1.ay klinik ataşman seviyesi değerleri başlangıca göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Bu grupta cerrahisiz periodontal tedaviden sonra 3. ve 6. ay ölçümleri, 1. ayla karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark gözlenmedi ($p>0,05$). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ay klinik ataşman seviyesi ölçümleri her iki periodontitis grubunda benzer bulundu ($p>0,05$). Başlangıç-1. ay, başlangıç-3. ay, başlangıç-6. ay, 1.-3. ay, 1.-6. ay ve 3.-6. aylar arasında klinik ataşman seviyesindeki değişimler yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Kontrol zamanları arasında klinik ataşman seviyesi farkı (mm).

	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	$1,04 \pm 0,55$	$1,3 \pm 0,34$	$1,04 \pm 0,36$	$0,07 \pm 0,31$	$0,07 \pm 0,28$	$0,00 \pm 0,10$
Sistemik sağlıklı periodontitis	$1,00 \pm 0,45$	$1,18 \pm 0,67$	$1,04 \pm 0,35$	$0,18 \pm 0,59$	$-0,10 \pm 0,37$	$-0,13 \pm 0,41$

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok ($p>0,05$).

3.2.3. Sondalamada Kanama

Başlangıç sondalamada kanama değerleri her iki periodontitis grubunda benzer bulundu ($p>0,05$). Sağlıklı kontrol grubunda sondalamada kanama diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Sistemik sağlıklı periodontitis ve romatoid artritli periodontitis gruplarında sondalamada kanama değerleri tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda başlangıca göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Sistemik sağlıklı periodontitis grubunda 1., 3., ve 6. aylar arasında fark bulunmazken ($p>0,05$), romatoid artritli periodontitis grubunda 3. ve 6. ay ölçüm sonuçları 1. aya göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Bu grubun 3. ve 6. ay değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası romatoid artritli periodontitis grubunun sondalamada kanama değerlerinin 1. ayda diğer gruba göre yüksek, 3. ve 6. aylarda ise düşük olduğu görüldü, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Gruplar arasında, sondalamada kanama değerlerinin değişimi değerlendirildiğinde başlangıç-1. ay, başlangıç-3. ay, başlangıç-6. ay, ve 3.-6. aylar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$), 1.-3. ay ve 1.-6. aylardaki değişim miktarları ise gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Kontrol zamanları arasında sondalamada kanama değişimi (%).

	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	$71,61 \pm 13,29$	$85,60 \pm 9,03$	$86,90 \pm 10,96$	$12,90 \pm 7,20^*$	$14,20 \pm 9,44^*$	$-1,00 \pm 8,22$
Sistemik sağlıklı periodontitis	$81,81 \pm 14,37$	$86,21 \pm 12,39$	$86,18 \pm 11,14$	$4,40 \pm 11,08$	$3,66 \pm 10,38$	$1,30 \pm 9,05$

* $\Delta 1-3$ ve $\Delta 1-6$, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var ($p<0,05$).

3.2.4. Plak İndeksi

Başlangıç plak indeksi değerleri sistemik sağlıklı ve romatoid artritli periodontitis gruplarında birbirine benzer ($p>0,05$) iken, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası tüm kontrol zamanlarında gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Çalışma grupları kendi içinde değerlendirildiğinde, her 2 grupta da cerrahisiz periodontal tedavi sonrası kontrol seanslarında başlangıç değerlerine göre anlamlı azalmalar bulundu ($p<0,05$). Grup içi değerlendirmede grupların ikisinde de, 1., 3. ve 6. aylardaki plak indeksi değerleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$).

Gruplar arasında, başlangıç-1. ay, başlangıç-3. ay, başlangıç-6. ay, 1.-3. ay, 1.-6. ay ve 3.-6. aylar arasında plak indeksi değerlerinin değişimi incelendiğinde sadece 1.-3. ay değişim miktarında gruplar arasında anlamlı olarak fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Kontrol zamanları arasında plak indeksi değişimi (%).

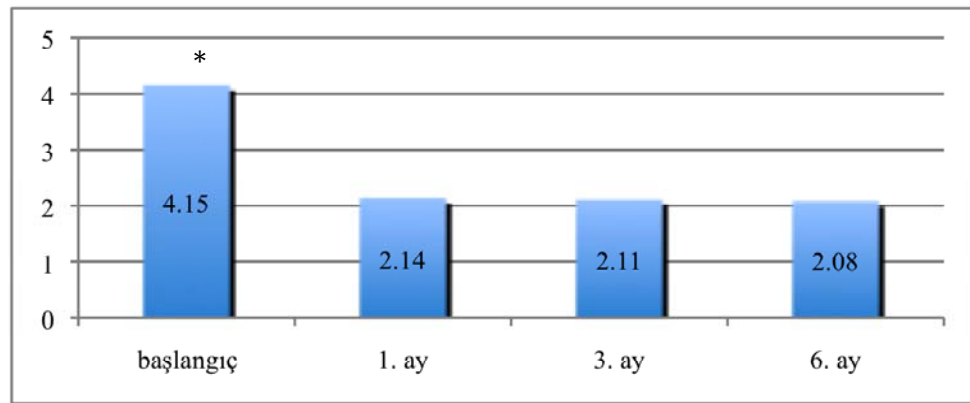
	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	$75,69 \pm 12,56$	$85,26 \pm 10,33$	$84,60 \pm 12,17$	$9,90 \pm 6,64^*$	$9,80 \pm 8,63$	$-0,10 \pm 2,57$
Sistemik sağlıklı periodontitis	$83,68 \pm 12,85$	$84,70 \pm 13,71$	$84,25 \pm 11,43$	$1,58 \pm 9,79$	$0,97 \pm 10,89$	$-2,33 \pm 4,83$

* $\Delta 1-3$, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı ($p<0,05$).

3.3. Hastalık Aktivite Skoru 28 Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen romatoid artritli periodontitis hastalarına ait 1. ay kontrolüne gelen 13 hasta, 3. ve 6. ay kontrollerine gelen 10 hastanın hastalık aktivite skoru 28 (DAS28) değerleri hesaplandı. DAS28 değerleri, başlangıca göre diğer tüm kontrol zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az bulundu ($p<0,05$). Birinci ay, 3. ay ve 6. aylar arasında ise anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Grafik 1).

Grafik 1. Farklı kontrol zamanlarında DAS28 ortalama değerleri.



* DAS28 başlangıçta diğer zamanlara göre anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$).

DAS28 verilerine göre hastalık aktivite seviyeleri sergileyen hastaların başlangıçta ve farklı kontrol zamanlarındaki dağılımları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Romatoid artritli periodontitis grubuna dahil edilen hastaların farklı kontrol zamanlarındaki hastalık aktivitesi seyirlerinin dağılımı.

Hastalık aktivite seviyesi	Başlangıç	1. ay	3.ay	6. ay
Remisyon (DAS28 <2.6)	—	8	6	7
Düşük Aktivite (DAS28 2,6-3,2)	4	5	4	3
Orta Aktivite (DAS28 3,2- 5,1)	10	—	—	—
İleri Aktivite (DAS28 > 5,1)	1	—	—	—
	(n=15)	(n=13)	(n=10)	(n=10)

3.4. Venöz Kan Bulgularının Değerlendirilmesi

3.4.1. Biyokimyasal Tahliller

Çalışmaya katılan romatoid artritli hastalardan başlangıç ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ay kontrollerinde venöz kan örnekleri alındı. Alınan bu kan örneklerinde yapılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) incelemelerinin sonuçları Tablo 12’da verilmiştir. ESH ölçümleri değerlendirildiğinde başlangıç ve kontrol zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). CRP seviyesi, 1. ve 3. ay kontrollerde başlangıca göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Altıncı ay CRP seviyesi ise başlangıç, 1. ve 3. aylar ile benzerdi ($p>0,05$). RF ölçümleri, tüm değerlendirme zamanlarında birbirine benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Farklı zamanlarda romatoid artrit laboratuvar bulguları.

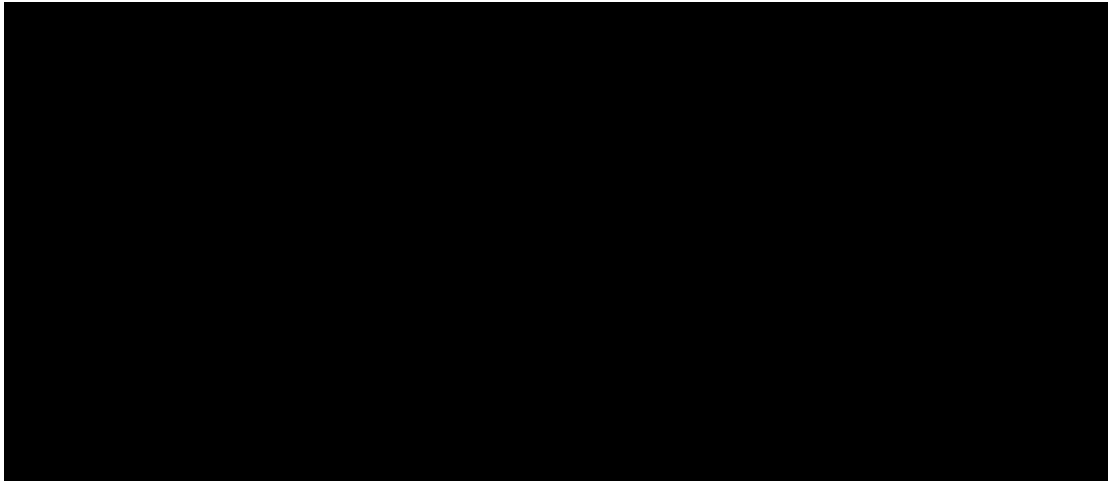
Romatoid artritli periodontitis	Başlangıç (n=15)	1.ay (n=13)	3.ay (n=10)	6.ay (n=10)
ESH (mm/saat)	15,18 ± 8,05	12,88 ± 6,50	9,22 ± 3,99	11,55 ± 4,30
CRP (mg/dl)	0,88 ± 0,42	0,42 ± 0,25*	0,22 ± 0,11*	0,42 ± 0,66
RF (IU/ml)	56,55 ± 52,95	53,78 ± 63,40	42,24 ± 59,47	43,21 ± 61,50

* 1. ve 3. ay CRP değerleri, başlangıca göre anlamlı olarak düşük ($p<0,05$).

3.4.2. Serum İnterlökin 1- β Konsantrasyonları

Başlangıç serum IL-1 β konsantrasyonu yönünden, periodontitis grupları ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylardaki değerlendirmelerde periodontitis gruplarına ait değerler benzer bulundu ($p>0,05$) (Grafik 2). Grup içi karşılaştırmalarda, her iki grupta da başlangıç ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ay serum IL-1 β konsantrasyonları benzer bulundu ($p>0,05$) (Grafik 2).

Grafik 2. Serum IL-1 β konsantrasyonları (pg/ml).



Gruplar arası ve grup içi farklı zamanlarda anlamlı fark yok ($p>0,05$).

Serum IL-1 β konsantrasyonunda farklı zamanlarda oluşan değişimler çalışma gruplarında benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Kontrol zamanları arasında serum IL-1 β konsantrasyonları (pg/ml).

	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	$0,29 \pm 2,70$	$0,62 \pm 1,96$	$0,62 \pm 1,96$	$0,47 \pm 1,48$	$0,47 \pm 1,48$	$0,00 \pm 0,00$
Sistemik sağlıklı periodontitis	$0,17 \pm 1,35$	$-0,19 \pm 0,89$	$0,23 \pm 2,11$	$0,36 \pm 0,91$	$0,44 \pm 2,35$	$0,00 \pm 1,98$

Farklı kontrol zamanlarında meydana gelen değişim miktarları benzer ($p>0,05$).

3.4.3. Serum TNF- α konsantrasyonları

Sistemik sağlıklı periodontitis grubunda başlangıç serum TNF- α konsantrasyonu, romatoid artritli periodontitis ve sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası tüm inceleme zamanlarında romatoid artritli periodontitis grubunun serum TNF- α konsantrasyonları sistemik sağlıklı periodontitis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$) (Grafik 3). Grup içi karşılaştırmalarda, her iki grupta da başlangıç ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1., 3. ve 6. ay serum TNF- α konsantrasyonları benzer bulundu ($p>0,05$).

Grafik 3: Serum TNF- α konsantrasyonu (pg/ml).



*Romatoid artritli periodontitis grubuna göre anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$),
†sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$).

Farklı kontrol zamanlarındaki değişim miktarları değerlendirildiğinde, fark istatistiksel olarak anlamlı dereceye ulaşmadı ($p > 0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Kontrol zamanları arasında serum TNF- α konsantrasyonları (pg/ml).

	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	$1,95 \pm 3,82$	$2,53 \pm 4,22$	$2,53 \pm 4,22$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
Sistemik sağlıklı periodontitis	$4,01 \pm 7,22$	$7,42 \pm 15,10$	$9,87 \pm 28,32$	$3,41 \pm 9,50$	$7,17 \pm 21,80$	$3,45 \pm 11,81$

Farklı kontrol zamanlarında meydana gelen değişim miktarları farklı değil ($p > 0,05$).

3.5. Dişeti Oluğu Sıvısı Bulgularının Değerlendirilmesi

3.5.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Hacmi

Çalışmada belirlenen kriterlere uyan bölgelerden alınan başlangıç dişeti oluğu sıvısı örneklerinin hacmi romatoid artritli periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis gruplarında benzer bulunurken ($p>0,05$), sistemik ve periodontal sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası kontrol zamanlarında ise iki periodontitis grubu arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Periodontal tedaviyi takiben grup içi değerlendirmeler yapıldığında sistemik sağlıklı periodontitis grubunda 1., 3. ve 6. aylardaki DOS hacmi başlangıca göre anlamlı olarak azalma gösterdi ($p<0,05$). Romatoid artritli periodontitis grubunda ise DOS hacminde görülen başlangıca göre azalma istatistiksel anlamlı dereceye ulaşmadı ($p>0,05$). Aynı zamanda, romatoid artritli periodontitis grubuna ait 1. ay, 3. ay ve 6. ay DOS hacimleri de benzerdi ($p>0,05$) (Grafik 4).

Grafik 4: Çalışma gruplarında örneklenen DOS hacmi (μl).



*Periodontitis gruplarına göre anlamlı şekilde düşük ($p<0,05$), §Grup içinde diğer zamanlara göre anlamlı şekilde yüksek($p<0,05$).

DOS hacmindeki değişim miktarları incelendiğinde; periodontitis gruplarında periodontal tedaviyi takiben farklı kontrol zamanlarında meydana gelen değişimlerin benzer olduğu görüldü ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Kontrol zamanları arasında DOS hacmi farkı (μl).

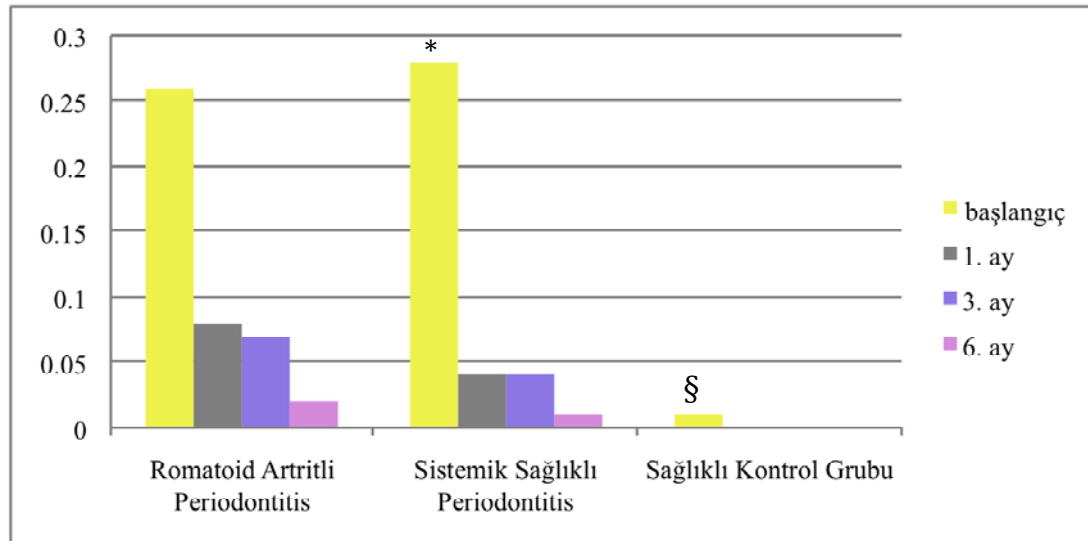
	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	$0,27 \pm 0,44$	$0,38 \pm 0,44$	$0,45 \pm 0,43$	$0,04 \pm 0,18$	$0,11 \pm 0,19$	$0,06 \pm 0,10$
Sistemik sağlıklı periodontitis	$0,50 \pm 0,33$	$0,53 \pm 0,33$	$0,44 \pm 0,41$	$0,03 \pm 0,11$	$0,00 \pm 0,21$	$-0,02 \pm 0,23$

Farklı zamanlarda meydana gelen DOS hacmi değişim miktarları arasındaki fark anlamlı değil ($p>0,05$).

3.5.2. Dişeti Oluğu Sıvısı IL-1 β Miktarı

DOS IL-1 β seviyeleri, başlangıçta romatoid artritli periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası gruplar arası karşılaştırmalar yapıldığında 1., 3. ve 6. aylardaki DOS IL-1 β miktarları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Grup içi karşılaştırmalar sonucunda romatoid artritli periodontitis grubunda farklı zamanlarda elde edilen DOS IL-1 β miktarları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı dereceye ulaşmadı ($p>0,05$). Sistemik sağlıklı periodontitis grubunda ise, 1., 3. ve 6. ay sonuçları başlangıca göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$) (Grafik 5).

Grafik 5. Çalışma gruplarında DOS IL-1 β miktarı (pg).



*Sistemik sağlıklı periodontitis grubu başlangıç değerleri diğer kontrol zamanlarına göre anlamlı olarak daha yüksek, §Periodontitis gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük ($p<0,05$).

Gruplar farklı kontrol zamanlarında gösterdikleri DOS IL-1 β değişim miktarları bakımından değerlendirildiklerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Kontrol zamanları arasında DOS IL-1 β miktarı farkı (pg).

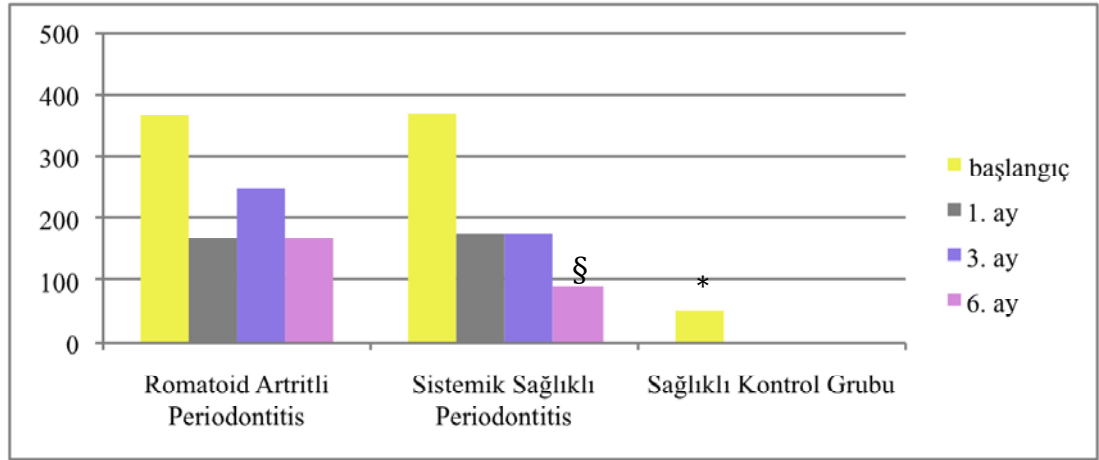
	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	$0,15 \pm 0,26$	$0,20 \pm 0,28$	$0,25 \pm 0,30$	$0,01 \pm 0,11$	$0,06 \pm 0,12$	$0,04 \pm 0,07$
Sistemik sağlıklı periodontitis	$0,24 \pm 0,18$	$0,23 \pm 0,16$	$0,23 \pm 0,16$	$0,00 \pm 0,09$	$0,02 \pm 0,05$	$0,03 \pm 0,10$

Farklı zamanlarda meydana gelen DOS IL-1 β değişim miktarları arasındaki fark anlamlı değil ($p>0,05$).

3.5.3. Dişeti Oluğu Sıvısı IL-1 β Konsantrasyonu

IL-1 β 'nın başlangıçtaki DOS konsantrasyonları, sağlıklı kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Periodontitis grupları cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında DOS IL-1 β konsantrasyonları yönünden karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Grafik 6). Grup içi değerlendirmelere göre, romatoid artritli periodontitis grubunda farklı zamanlarda elde edilen DOS IL-1 β konsantrasyonları benzer bulundu ($p>0,05$). Sistemik sağlıklı periodontitis grubunda 6. ayda IL-1 β konsantrasyonu başlangıca göre anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,05$).

Grafik 6: Çalışma gruplarında DOS IL-1 β konsantrasyonu (pg/ml).



*Periodontitis gruplarına göre anlamlı olarak düşük, §Grup içinde başlangıca göre anlamlı olarak düşük ($p < 0,05$).

Zaman içinde DOS IL-1 β konsantrasyonunda oluşan değişimler yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Kontrol zamanları arasında DOS IL-1 β konsantrasyon farkı (pg).

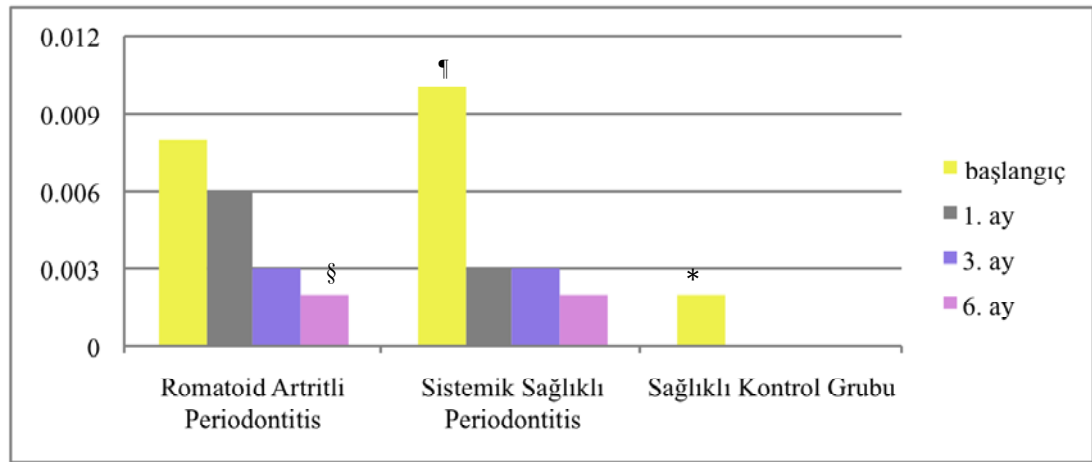
	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	201,46 $\pm$ 264,23	157,80 $\pm$ 330,54	242,42 $\pm$ 269,16	66,38 $\pm$ 229,84	18,24 $\pm$ 200,29	84,62 $\pm$ 195,60
Sistemik sağlıklı periodontitis	196,20 $\pm$ 223,13	193,52 $\pm$ 278,35	261,66 $\pm$ 199,43	2,67 $\pm$ 275,37	115,41 $\pm$ 197,75	95,25 $\pm$ 248,03

Farklı zamanlarda meydana gelen DOS IL-1 β konsantrasyon değişim yönünden gruplar arasındaki fark anlamlı değil ($p > 0,05$).

3.5.4. Dişeti Oluğu Sıvısı TNF- α Miktarı

Romatoid artritli periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis gruplarına ait başlangıç DOS TNF- α miktarları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası yapılan kontrollerde 1., 3. ve 6. ay kontrollerde iki periodontitis grubu arasında DOS TNF- α miktarı yönünden anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Grafik 7). Grupların kendi içinde farklı zamanlarda elde edilen verilerin karşılaştırılması sonucunda, romatoid artritli periodontitis grubunda başlangıca göre 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p<0,05$). Bu grubun DOS TNF- α miktarı başlangıç, 1.ay ve 3. ayda benzerdi ($p>0,05$). Sistemik sağlıklı periodontitis grubunda, DOS TNF- α miktarındaki azalma tüm kontrol zamanlarında başlangıca göre anlamlı şekilde farklıydı ($p<0,05$).

Grafik 7: Çalışma gruplarında DOS TNF- α miktarı (pg).



*Sağlıklı kontrol grubu, diğer grupların başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak düşük ($p<0,05$), [§]Başlangıç değerinden anlamlı şekilde düşük($p<0,05$), [¶]Grup içinde diğer kontrol zamanlarına göre anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$).

Zaman içinde oluşan değişim miktarlarına bakıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Kontrol zamanları arasında DOS TNF- α miktarı farkı (pg).

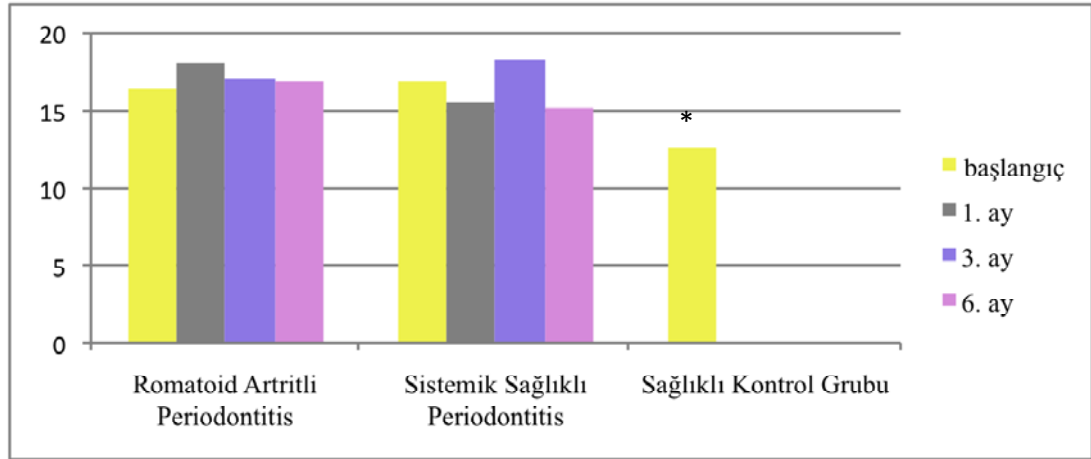
	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	$0,002 \pm 0,008$	$0,006 \pm 0,006$	$0,008 \pm 0,008$	$0,002 \pm 0,005$	$0,003 \pm 0,005$	$0,001 \pm 0,002$
Sistemik sağlıklı periodontitis	$0,007 \pm 0,007$	$0,007 \pm 0,006$	$0,007 \pm 0,006$	$0,00 \pm 0,002$	$0,008 \pm 0,003$	$0,001 \pm 0,004$

Farklı zamanlarda meydana gelen DOS TNF- α değişim miktarları arasındaki fark anlamlı değil ($p>0,05$).

3.5.5. Dişeti Oluğu Sıvısı TNF- α Konsantrasyonu

DOS TNF- α konsantrasyonu başlangıç değerleri periodontitis gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Periodontal tedavi sonrası kontrol zamanlarında DOS TNF- α konsantrasyonu yönünden periodontitis grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Grafik 8). Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında, her iki grupta da farklı zamanlarda elde edilen konsantrasyonlar benzer bulundu ($p>0,05$).

Grafik 8: Çalışma gruplarında DOS TNF- α konsantrasyonu (pg/ml).



*Sağlıklı kontrol grubu başlangıç DOS TNF- α konsantrasyonu, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük ($p < 0,05$).

İncelenen zaman dilimlerinde DOS TNF- α konsantrasyonundaki değişimler gruplar arasında anlamlı fark oluşturmadı ($p > 0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19: Kontrol zamanları arasında DOS TNF- α konsantrasyon değişimleri (pg/ μ l).

	$\Delta B - 1$	$\Delta B - 3$	$\Delta B - 6$	$\Delta 1 - 3$	$\Delta 1 - 6$	$\Delta 3 - 6$
Romatoid artritli periodontitis	$-1,96 \pm 8,48$	$0,32 \pm 9,08$	$0,48 \pm 7,74$	$0,64 \pm 4,24$	$0,80 \pm 4,23$	$0,16 \pm 4,45$
Sistemik sağlıklı periodontitis	$1,37 \pm 5,46$	$-1,38 \pm 6,72$	$2,25 \pm 7,03$	$-2,76 \pm 4,25$	$0,38 \pm 5,16$	$3,25 \pm 8,34$

Farklı zamanlarda meydana gelen DOS TNF- α konsantrasyonu değişim miktarları arasındaki fark anlamlı değil ($p > 0,05$).

3.6. Klinik ve Biyokimyasal verilerin ilişkisi

Çalışmamıza dahil edilen romatoid artritli periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis gruplarına dahil edilen hastalara ait başlangıç klinik ve biyokimyasal verilerin arasındaki ilişki değerlendirildiğinde;

Romatoid artritli periodontitis grubunda romatod artrite ait biyokimyasal değişkenlerle klinik periodontal ölçümlerin başlangıç değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Romatoid artrite ait biyokimyasal verilerden ESH ile DOS IL-1 β konsantrasyonu arasında negatif ilişki olduğu görüldü ($p=0,046$). DOS hacminin, RF ($p=0,029$) ile DOS TNF- α ($p=0,000$) ve DOS IL-1 β ($p=0,001$) miktarları ile ilişkili olduğu bulundu. DAS 28 değerleri, ESH ve CRP ile pozitif ilişki gösterdi ($p<0,05$). Serum IL-1 β ve TNF- α konsantrasyonları romatoid artrit ile ilgili biyokimyasal veriler, klinik periodontal ölçümler ya da DOS IL-1 β ve TNF- α seviyeleri arasında bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Sistemik sağlıklı periodontitis grubunda klinik periodontal ölçümler ile IL-1 β ve TNF- α 'nın DOS ve serum seviyeleri arasında ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 20. Romatoid artritli periodontitis grubunda klinik ve biyokimyasal verilerin ilişkisi.

	Klinik ataşman kaybı						
Sondalanan cep derinliği	r=0,919** p=0,000	Sondalamada kanama					
Klinik ataşman kaybı			DOS hacmi				
Plak indeksi		r=0,521* p=0,046		DAS28			
RF			r=0,581* p=0,029		DOS IL-1 (konsantrasyonu)		
ESH				r=0,562* p=0,036	r=-0,-540* p=0,046	DOS TNF miktarı	
CRP				r=0,708** p=0,028			DOS IL-1 miktarı
DOS hacmi						r=0,863** p=0,000	r=0,784** p=0,001
DOS TNF miktarı							r=0,825** p=0,000

BÖLÜM IV

TARTIŞMA

Romatoid artrit ve kronik periodontitis, benzer etiyopatogeneze sahip oldukları düşünülen kronik enflamatuvar hastalıklardır. Tek merkezli, kontrollü, klinik takip çalışması olarak planlanan çalışmamızda, cerrahisiz periodontal tedavinin klinik ve biyokimyasal etkilerinin romatoid artritli periodontitis hastalarında değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmamıza, 15 romatoid artritli kronik periodontitis, 15 sistemik sağlıklı kronik periodontitis hastası ile sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 15 gönüllü birey dahil edildi. Başlangıçta klinik periodontal değerlendirme yapıldıktan sonra venöz kan ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) örnekleri alındı. Daha sonra periodontitis hastalarına cerrahisiz periodontal tedavi uygulanarak tedaviyi izleyen 1., 3. ve 6. aylarda klinik periodontal ölçümler ile serum ve DOS örneklemeleri tekrarlandı.

Kronik periodontitisli grupların oluşturulmasında, periodontal dokular üzerinde etkisi olabilecek sistemik hastalıklar dışlama kriteri olarak alınırken, sigara içen bireyler çalışmadan dışlanmadı. Hem periodontal hastalıklar hem de bazı sistemik hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilen sigaranın dışlanmama nedeni çalışma kriterlerini karşılayan romatoid artritli periodontitis hastalarının yeterli sayıya ulaşmasında karşılaşılan güçlüklerdi. Ayrıca, sigara içen hasta oranı yönünden hasta

grupları istatistiksel açıdan benzer bulunduğu için sigaranın bulgularımızı etkilemediğini düşünüyoruz.

Romatoid artrit, görülme sıklığı kadınlarda daha fazla olan otoimmün hastalıklardandır (130). Buna karşın kronik periodontitisin prevalansı erkeklerde daha yüksektir (69). İki kronik enflamatuvar hastalığın görülme sıklığının kadın ve erkeklerde farklı olması çalışmamızda romatoid artritli periodontitis (9 kadın, 6 erkek) ve sistemik olarak sağlıklı periodontitis (6 kadın, 9 erkek) gruplarındaki kadın/erkek oranı üzerinde de etkili olmakla beraber gruplar arasında cinsiyet yönünden istatistiksel değerlendirmelerde bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda, cerrahisiz periodontal tedavinin romatoid artritli periodontitis hastalarındaki biyokimyasal etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla serum ve dişeti oluğu sıvısı örnekleri kullanılmıştır. Cerrahisiz periodontal tedavinin lokal ve sistemik etkileri ile lokal ve sistemik cevap arasındaki ilişkinin biyokimyasal değişkenler açısından değerlendirilebilmesi amacıyla hem DOS hem de venöz kan örneklerinde her iki hastalığın patogenezinde ortak rol oynayan sitokin seviyelerinin değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz.

DOS içerisinde serum, konak dokuları ve subgingival plaktan kaynaklı elektrolitler, küçük organik moleküller, proteinler, sitokinler, özgün antikorlar, bakteriyel antijenler ile konak ve bakterilerden köken alan enzimler bulunmaktadır (49, 76, 50, 53). DOS periodontal hastalıklarda konak yanıtının biyokimyasal analizinde kullanılabilecek en uygun inceleme örneği olarak kabul edilmektedir (39, 77). DOS dişeti oluğuna komşu damarlardan oluk içine sızan sıvı olarak bilinmektedir (5). DOS'un protein içeriğini değerlendiren bazı çalışmalar enflame dişetinin protein konsantrasyonunun serumla benzer olduğunu bildirmiştir (13, 31). DOS'un akış hızı

ve içerdği moleküllerin konsantrasyonu periodontal dokulardaki enflamasyonun şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (120). DOS’da incelenen molekülün konsantrasyonu filtre kağıdına emdirilen sıvının hacminden doğrudan etkileneceği için, bu molekülün belirli bir zaman içinde toplanan sıvı içindeki toplam miktarı konsantrasyona göre daha güvenilir bir veri olarak kabul edilmektedir (78). Bu nedenle, çalışmamızda DOS örneklerindeki IL-1 β ve TNF- α ’ya ait konsantrasyon ve toplam miktarlar ayrı ayrı belirtilmiş olmakla beraber, bulgularımızın tartışılmasında toplam miktar esas değişken olarak alınmıştır.

Günümüzde romatoid artrit aktivitesini belirleyen tek bir klinik veya laboratuvar veri bulunmamaktadır. İmmünoglobulin G’nin Fc kısmındaki epitoplarla reaksiyona giren otoantikorları ifade eden romatoid faktör (RF), romatoid artrit için özgün olmamakla beraber hastaların üçte ikisinde pozitifdir (48, 60, 95). Ayrıca, RF Amerikan Romatoloji Birliği tarafından belirlenen 7 tanı kriteri içinde yer almaktadır. RF titresi ile hastalık şiddeti, nodüllerin ve eklem dışı bulguların görülmesi arasında ilişki bulunmasına karşın, RF’nin prognostik değeri zayıftır. Periodontitisli bireylerde RF’nin pozitif olduğunu bildiren araştırmalar vardır (46, 68, 33). RF seronegatif bireylerle karşılaştırıldıklarında, seropozitif bireylerde oral mikroorganizmalara karşı serum IgG ve IgM antikor seviyelerinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (136). IgM-RF’deki bu artışın, dental biyofilm içindeki bakterilerin oluşturduğu kronik antijenik uyarıdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Periodontitis kaynaklı RF’nin romatoid artrit şiddeti ve ilerleme hızı üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. Hara ve ark. (55), deney hayvanlarında periodontopatojenlerden köken alan lipopolisakkaritlerin (LPS) periton içine uygulanması sonrasında serum IgG-, IgM-RF seviyelerini değerlendirmişlerdir. *Fusobacterium nucleatum* ve *Capnocytophaga ochracea* kaynaklı LPS, serumda IgG- ve IgM-RF oluşumunu uyarırken,

Porphyromonas gingivalis'in RF oluşumundaki etkisi daha az bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen RA'lı periodontitis hastalarının RF değerleri, cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında başlangıca göre azalma göstermiş, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır.

Cerrahisiz periodontal tedavinin klinik sonuçlarının değerlendirilmesi uzun dönem prognozun belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Periodontal dokularda iyileşmenin cerrahisiz periodontal tedaviden sonraki 9 aya kadar devam ettiği gösterilmişse de (22) iyileşmenin büyük bölümü ilk 3 aylık dönem içinde gerçekleşmektedir (12). Periodontal cebin derinliği iyileşme süresi üzerinde etkilidir. Badersten ve ark. (13) derinliği 4-7 mm olan ceplerde, iyileşmenin 4-5 ayda gerçekleştiğini, 12 mm ve daha derin periodontal ceplerde ise 12 ay sürdüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda yer alan kronik periodontitis hastalarının tüm ağız ortalama cep derinliği değerleri ≥ 4 mm olduğundan cerrahisiz periodontal tedavinin klinik ve biyokimyasal sonuçlarını kısa ve uzun dönemde değerlendirebilmek için 1., 3. ve 6. aylarda kontrol seansları yapılmasını uygun bulduk.

Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı miktarının başlangıç cep derinliği ile ilgili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, cerrahisiz periodontal tedavi etkinliğinin farklı gruplarda karşılaştırıldığı çalışmalarda grupların başlangıç periodontal durumları benzer olmalıdır. Çalışmamıza dahil edilen periodontitis gruplarında periodontal hastalığın seviyesini belirleyen başlangıç ortalama sondalama derinliği, klinik ataşman seviyesi, kanama ve plak indeksi değerleri benzer bulundu.

Çalışmamız, cerrahisiz periodontal tedavinin klinik sonuçları bakımından değerlendirildiğinde, her iki grupta da cep derinliği, sondalamada kanama ve plak

indeksinde anlamlı azalma olduğu görüldü. Her iki grup karşılaştırıldığında bu veriler yönünden başlangıç-1. ay, başlangıç-3. ay ve başlangıç-6. ay farklarının benzer olduğu belirlendi. Klinik ataşman seviyesinin başlangıç seviyesine göre değışimleri romatoid artritli ve sistemik sağlıklı periodontitis gruplarında benzer bulundu. Altıncı ayın sonunda başlangıca göre cep derinliğindeki azalma miktarı, romatoid artritli periodontitis grubunda ortalama 1,3 mm, sistemik sağlıklı periodontitis grubunda ise ortalama 1,7 mm olarak belirlendi. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, literatürde bildirilen 4-7 mm derinliğe sahip ceplerde cerrahisiz periodontal tedavi sonrası cep derinliğinde azalmanın 1-2 mm olduğu (26) sonucuyla uyumludur.

Cerrahisiz periodontal tedavi etkinliğinin, romatoid artrit üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla venöz kan örneklerinde romatoid artrit için özgün olmamakla birlikte ESH, CRP ve RF ölçümleri tüm kontrol zamanlarında tekrarlanmıştır. Ayrıca, hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere hastalık aktivite skoru 28 (DAS28) tüm kontrol zamanlarında hesaplanarak değerlendirilmiştir. Romatoid artritin laboratuvar bulgularından ESH ve RF'nin başlangıç ve periodontal tedavi sonrası kontrol zamanlarında elde edilen değerleri benzer bulundu. CRP konsantrasyonu 1. ve 3. ay kontrollerde başlangıca göre anlamlı azalma gösterdi. Çalışmaya dahil edilen romatoid artritli periodontitis hastalarının cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1. ay (n=13), 3. ve 6. ay (n=10) DAS28 değerleri hesaplandı. DAS28 değerleri, tüm kontrol zamanlarında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$). Birinci ay, 3. ay ve 6. aylar arasında ise anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). DAS28 değerlerinin başlangıca göre 1. ayda azalma göstermesi hastaların romatoid artrit tedavisi nedeniyle kullanmakta oldukları ilaçlarla ilişkilendirilebileceği gibi cerrahisiz periodontal tedavinin romatolojik durum üzerindeki olumlu etkisine de bağlanabilir. Çalışmaya dahil edilen

hastalar ortalama 6,5 yıldır RA tanısı ile tedavi görmekteydi. Bu nedenle, cerrahisiz periodontal tedaviden 1 ay sonra DAS28 değerlerinde gözlenen azalmanın diğer kontrol zamanlarında benzer seyir göstermemesi cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğinin romatoid artrit üzerinde olumlu rolü olduğu fikrini daha fazla desteklemektedir. Cerrahisiz periodontal tedavinin romatoid artritli periodontitis hastalarındaki etkinliğini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ribiero ve ark. (122), periodontal tedavinin romatoid artrit klinik ve biyokimyasal bulguları üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri araştırmada periodontal hastalığı olan 42 romatoid artritli hastayı incelemişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 16 bireye ağız bakımı eğitimi verilerek sadece polisaj yapılmış, 26 bireye ise bu işlemlere ek olarak diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi uygulanmıştır. Romatoid artrit hastaların günlük hayatı üzerindeki etkileri anket yardımıyla, biyokimyasal etkileri ise RF ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Üçüncü ay değerlendirme sonucuna göre periodontal tedavi uygulanan grupta ataşman seviyesi ve sondalanan cep derinliği değerlerinde iyileşme gözlenmiş, ayrıca ESH istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. Araştırmada kullanılan anket sonuçlarına göre, periodontal tedavi uygulanan grupta romatoid artrit günlük hayat üzerindeki olumsuz etkileri başlangıca göre anlamlı azalma göstermemiştir. Al-Katma ve ark. (3) en az 3 yıl önce romatoid artrit tanısı konmuş, hafif-orta derecede kronik periodontitisi olan 29 hastada gerçekleştirdikleri araştırmalarında, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 8. haftada romatoid artrit aktivitesini, hastalık aktivite skoru 28 testini (DAS28) kullanarak değerlendirmişlerdir. Periodontal tedavi uygulanan 17 hastanın 10'unda (% 58,8), periodontal tedavi uygulanmayan 12 hastanın ise 2'sinde (% 16,7) romatoid artrit aktivitesinde azalma gözlenmiştir. DAS28 ve ESH değerleri bakımından tedavi ve kontrol grupları arasında 8. haftadaki farkın istatistiksel olarak

anlamli olduğu bildirilmiştir. Cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğinin TNF- α inhibitörü kullanan ve kullanmayan romatoid artritli kronik periodontitis hastalarında değerlendirildiği bir çalışmada ise periodontal tedavi sonrası 6. haftada, DAS28 ve ESH'deki azalmanın istatistiksel olarak anlamli olduğu ve bu azalmanın uygulanan romatoid artrit tedavisinden bağımsız olduğu bildirilmiştir (112). Çalışmamızın bulguları, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası DAS28 skorunun azalması nedeniyle bu çalışmalar ile uyumludur. Cerrahisiz periodontal tedaviyi takiben DAS28'e gşe belirlenen hastalık aktivitesinde azalma, periodontal tedaviyi takiben sistemik olarak dolaşımda ve lokal olarak DOS'da enflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde izlenen azalma eğiliminin sonucu olarak meydana gelmiş olabilir. Bir diğer olası açıklama ise, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi dzleştirmesi işlemleri sonucu periodontal patojenlerin elime edilmesi, eklem yapılarının bakteri ve toksinlerine devamlı olarak maruz kalmalarını önlemiş olmasıdır. Çalışmamızda 1., 3. ve 6. aylarda yapılan kontroller, diğer çalışmalardaki (122, 3, 120) 3. ay, 8. hafta ve 6. hafta olan kontrol srelerinden daha uzun dönemdeki etkilerinin değerlendirilmesini sağlamıştır.

Romatoid artritli hastalarda el ve bilek eklemlerindeki deformasyonlara bağlı olarak işlevler de bozulmaktadır. Bu durum, hastaların iyi ağız bakımı sağlamalarını güçleştirmekte ve plak birikiminin artmasına neden olabilmektedir. Yavuzyılmaz ve ark. (154) romatoid artritli hastalarla, periodontitis hastalarını klinik ve immünolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında gruplar arasında eksik diş sayısı bakımından fark olmadığını, buna karşın sondalanan cep derinliği ve dişeti iltihabının periodontitisli hastalarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Mercado ve ark. (94) 65 romatoid artritli hastayı, sistemik sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları araştırmalarında plak ve kanama indeksleri bakımından gruplar arasında fark bulamamışlardır. Çalışmamıza dahil edilen romatoid artritli periodontitis grubu ile

sistemik sağlıklı periodontitis grubu arasında plak ve kanama indekslerinin başlangıç değerleri açısından anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Plak indeksi farklı kontrol zamanlarındaki değişimler bakımından değerlendirildiğinde, başlangıç ve 1. ay kontrolü arasında gruplar farklı bulunmazken, 3. ayda, 1. aya göre plak indeksinde her iki grupta da azalma olduğu ve bu azalmanın romatoid artritli grupta sistemik sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu sonuca göre, romatoid artritli hastaların ağız bakımı yöntemlerini uygulayabilme açısından sistemik sağlıklı hastalara göre dezavantajlı olmadıkları söylenebilir. Pischon ve ark. (119) ise romatoid artrit ve periodontitis arasındaki olası ilişkide kötü ağız bakımının rolünü değerlendirmişlerdir. Romatoid artritli 57 hasta ile, sistemik olarak sağlıklı 52 bireyin dahil edildiği çalışmada lojistik regresyon analizi ile romatoid artrit durumu, cinsiyet, eğitim, sigara, alkol tüketimi ve vücut kitle indeksi gibi değişkenler periodontal hastalığın ortaya çıkmasındaki etkileri açısından incelenmiştir. Periodontitis ve romatoid artrit arasındaki ilişkide sadece plak indeksinin rolünün % 12,4 olduğu, gingival indeksin rolünün % 11,1 olduğu, plak indeksi ve gingival indeksin beraber rolünün ise % 13,4 olduğu bildirilmiştir.

Başlıca periodontopatojenlerden *Porphyromonas gingivalis*, romatoid artritte rolü olduğu bilinen peptidilarginin deaminaz (PAD) enzimini üretebilen tek bakteri olma özelliğini taşımaktadır (92). Aynı enzimin memelilerde üretilen formundan işlevsel olarak farklı olmasına karşın, *P. gingivalis* tarafından üretilen PAD, periodontal lezyonlarda bulunan fibrindeki arjinini dönüştürme kapasitesine sahiptir (137). Enzimin bakteriyel formuna benzer olarak insanlarda eklemde üretilen PAD sinoviyumdaki fibrinde bulunan arjinin amino asitinin sitrulin amino asitine dönüşümünü sağlamaktadır (97). Sitrulin peptidlere karşı oluşan (anti-CCP) antikorlar

RA'ya özgünlüğü en fazla olan antikorlar olup, RA'lı hastaların % 80'inde bulunur. Ayrıca, bu antikorların romatoid artrit şiddeti ve ilerleme hızı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18, 143). Mikuls ve ark. (97) romatoid artrit tanısı konmuş (n=78), sistemik sağlıklı fakat periodontal olarak hasta (n=39) ve hem sistemik hem de periodontal olarak sağlıklı (n=40) olmak üzere üç grupta *P. gingivalis*'e karşı oluşan antikorların titrelerini ve *P. gingivalis* seropozitif olan RA'lı hastalarda C-reaktif protein, anti-CCP ve romatoid faktör seviyeleri ile *P. gingivalis* titreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. RA'lı hastalarda, *P. gingivalis*'in belirgin olarak arttığını ve *P. gingivalis*'e bağlı enfeksiyon ile anti-CCP antikorları ve CRP arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, subgingival plak örneklerinde mikrobiyolojik analizler yapılmamıştır. Bu nedenle, plak indeksindeki anlamlı azalmanın, RA'nın klinik ve biyokimyasal bulguları üzerindeki olası etkisinin *P. gingivalis* ile ilişkilendirilmesi mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda cerrahisiz periodontal tedavinin romatoid artrit klinik ve biyokimyasal bulguları üzerindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Romatoid artrit nedeniyle çeşitli ajanları kullanan hastalarda periodontal durumun değerlendirildiği araştırmalar da bulunmaktadır. Miranda ve ark. (102), romatoid artrit tedavisinin periodontal enflamasyon üzerindeki etkilerini ortalama romatoid artrit süresi 12,1 yıl olan 17 hasta ile cinsiyet, yaş, klinik periodontal durum ve sigara yönünden eşleştirilmiş sistemik sağlıklı bireylerde değerlendirmişlerdir. Periodontal enflamasyonu değerlendirmek amacıyla, klinik periodontal ölçümlerin yanı sıra dişeti oluşu sıvısı IL-1 β , IL-18 ve elastaz seviyeleri de incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 88,2'si prednol, % 76,5'i metotreksat, % 76,5'i non-steroid antienflamatuvar ilaç, % 23,5'i ise sulfasalazin kullanmakta olduğunu bildirmiştir.

Dişeti oluğu sıvısı IL-1 β ve elastaz seviyelerinin romatoid artritli grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar, DOS’da incelenen sitokin seviyelerinin romatoid artritli bireylerde daha düşük olmasının kullanılan ilaçların sitokinler ve nötrofiller üzerindeki etkilerine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Grubumuz tarafından daha önce gerçekleştirilen bir çalışmada (16), uzun süreli kortikosteroid ve metotreksat tedavisi altında olan romatoid artritli bireylerle, yaş, cinsiyet ve periodontal durum bakımından eşleştirilmiş periodontal hastalığı olan sistemik sağlıklı bireylerde dişeti oluğu sıvısı prostaglandin E₂, doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA), plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAI-2) ve IL-1 β seviyeleri değerlendirilmiştir. Anılan çalışmada, romatoid artritli ve sistemik sağlıklı gruplar arasında klinik periodontal değişkenler ve DOS’da değerlendirilen mediyatör seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grubumuz tarafından gerçekleştirilen diğer bir araştırmada (17) ise DOS MMP-8, -13 ve TIMP-1 seviyelerinin gingivitis ve periodontitisi olan romatoid artritli bireylerle, sistemik olarak sağlıklı ve benzer periodontal duruma sahip bireylerde benzer olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, romatoid artrit tedavisi amacıyla kullanılan ilaçların etkilerine bağlı olabilir. Glukokortikoidler, enflamasyonda rol alan hücresel ve sıvısal bütün mekanizmalar üzerinde etkilidir. Etki mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, IL-1, -8 ve TNF- α gibi pro-enflamatuvar ve kemotaktik sitokinlerin baskılanmasında rol alırlar (102, 79, 86, 27). Metotreksat (MTX) ise nötrofil süperanyon oluşumu ve adezyonu, sitokin cevabının yönlendirilmesi ve aktive edilmiş lenfositlerin apoptozunun azaltılması gibi etkilere sahiptir (31,32). RA’lı hastalarda MTX ve prednolün kombine kullanımı sonucu kanda IL-1 β ve -6 seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (107). Bozkurt ve ark. (19) RA’lı bireylere ait DOS örneklerindeki IL-6 seviyelerini, benzer periodontal duruma sahip

sistemik sağlıklı bireylerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, DOS IL-6 seviyelerinin RA'lı grupta daha yüksek olmasına karşın farkın anlamlı dereceye ulaşmadığını bildirmişlerdir. Aynı alışma grubu, sondalanan cep derinliği seviyelerine göre iki farklı gruba dahil edilen romatoid artrit hastalarına ait DOS örneklerinde anti-enflamatuvar sitokinler IL-4 ve IL-10 seviyelerini, sistemik sağlıklı periodontitis grubu ile sistemik ve periodontal sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır (20). Bu araştırmanın bulguları RA'lı gruplarda ve sistemik sağlıklı kronik periodontitis grubunda bu anti-enflamatuvar sitokin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde romatoid artritin tedavisi amacıyla TNF- α 'yı baskılayan ilaçlar kullanılmaktadır. MTX ve TNF- α baskılayıcı ajanın birlikte kullanımının RA'da eklem harabiyetini geciktirdiği bildirilmiştir (83). Assuma ve ark. (11) periodontitiste IL-1 ve TNF'nin rolünü değerlendirmek amacıyla deneysel olarak periodontitis oluşturulmuş maymunlarda periodontal yıkım olan bölgelere IL-1 ve TNF baskılayıcı ajanları lokal olarak uygulamışlar ve bu enflamatuvar sitokinlerin baskılanmasının osteoklast oluşumunu % 67 oranında azalttığını bildirmişlerdir. Verzeletti ve ark. (147) ise tek başına MTX kullanımının deneysel periodontitis oluşturulmuş Wistar sıçanlarında alveol kemiği kaybı üzerinde etkili olmadığını bildirmişlerdir (147). Pers ve ark. (P117) romatoid artritli 40 hastada yaptıkları araştırmada TNF- α baskılayıcı ilaçların romatoid artrite eşlik eden periodontitis üzerindeki klinik etkilerini değerlendirmişlerdir. Periodontal değerlendirme en erken 22 ay sonra yapılmıştır. Altı haftada bir TNF- α baskılayıcı ilaç (infliksimab) kullanan 20 birey ilk grubu oluştururken, ikinci gruptaki 20 birey periodontal değerlendirmeyi takiben ilaç tedavisine başlatılmışlardır. İkinci grupta yer alan periodontitisli hastalar toplam 9 doz ilaç kullanımından sonra periodontal değerlendirmeler tekrarlanmışlardır. Her iki grupta da ilaç kullanımı sonrası modifiye gingival ve papiller kanama

indeksleri ile belirlenen dişeti iltihabında artma olduğu gözlenmiştir. Plak indeksinde değişiklik olmaksızın, iki grupta da ataşman kaybının azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, enflamasyon ve klinik ataşman kaybının periodontal hastalığın birbiri ile ilgili fakat ayrı bileşenleri olduğunu ve TNF- α baskılayıcı ilaçların periodontitis tedavisinde kemik kaybını engelleyerek faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu ilaçların periodontal dokular üzerindeki etkilerini değerlendiren başka bir çalışmada (90) ise TNF- α baskılayıcı bir ilaç (fliksimab) kullanan RA'lı hastalar ve anti-TNF ilaç dışında ilaçlarla tedavi edilmekte olan RA hastaları ile sistemik olarak sağlıklı bireylerde plak indeksi, gingival indeks, sondalanan cep derinliği, klinik ataşman kaybı ile DOS örneklerindeki TNF- α miktarı değerlendirilmiştir. Grupların plak indeksi seviyeleri benzer olmasına karşın, TNF- α baskılayıcı ilaç kullanan grupta sondalamada kanama diğer gruplardan daha az olarak bildirilmiştir. Bu grupta sondalanan cep derinliği ve klinik ataşman kayıpları da daha düşük bulunmuştur. DOS TNF- α seviyeleri beklenildiği gibi TNF- α baskılayıcı ilaç kullanan grupta diğer gruplardan daha düşük saptanmış ve klinik ataşman kaybı ile anlamlı ilişki göstermiştir. Araştırmacılar, pro-enflamatuvar sitokinlerin baskılanmasının periodontal hastalıkların da baskılanmasında faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlardan yola çıkılarak periodontal hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımların gündeme gelebileceğini düşündürmektedir.

Romatoid artrit ve periodontitiste meydana gelen kemik ve bağ dokusu kaybı esas olarak doku yapım ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasına bağlıdır (104). Pro-enflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-1, her iki hastalıkta da kemik yıkımının başlıca öncülerindendir. TNF- α , lokal olarak enflamasyon bölgesinde bulunmanın yanı sıra dolaşımda da bulunarak sistemik enflamatuvar yanıtta da rol oynar (21).

Dolaşımdaki TNF- α 'nın kaynağı enflamatuvar eklem bölgesindeki makrofajlar ve T hücreleri ile dolaşımdaki mononükleer hücrelerdir. RA'lı bireylerde temporomandibuler eklemdaki kemik kaybına ait radyografik bulgular ile yüksek TNF- α plazma seviyeleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (106, 148). TNF- α periodontitisin ilerlemesinde ve matris metaloproteinazların üretimini artırma yolu ile periodontal doku yıkımında önemli rol oynamaktadır (105). RA ve periodontitis benzer patojenik mekanizmaların etkili olduğu iki kronik hastalık olmasına karşın RA tedavisinde kullanılan anti-enflamatuvar ilaçların maskeleyici etkileri klinik olarak iki hastalık arasında ilişki saptanmasını güçleştirmektedir. Ramamurthy ve ark. (121), sıçanlarda deneysel artrit oluşturarak artrit dişeti dokusundaki etkilerini, artrit tedavisinin periodontal hastalık verileri üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Deney hayvanlarında artrit eklem dokusunda matris metaloproteinazlar, TNF- α ve IL-1 β seviyelerinin ölçülmesi ile belirlenmiştir. Dişeti dokusunda jelatinaz, kollagenaz, IL-1 α ve IL-1 β seviyelerinin arttığı, periodontal kemik kaybı seviyesi ve diş mobilitatesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Matris metaloproteinazların doku inhibitörlerine yönelik (TIMP-4) gen terapisini takiben bütün değişkenlerde iyileşme gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda serum ve DOS TNF- α ve IL-1 β seviyeleri, başlangıç ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda tekrarlanan örneklemelerle değerlendirilmiştir. Romatoid artritli periodontitis, sistemik sağlıklı periodontitis ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum IL-1 β seviyeleri bakımından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmaya dahil edilen romatoid artritli periodontitis hastalarının serum IL-1 β seviyeleri ile sondalanan cep derinliği, klinik ataşman kaybı değerleri, plak ve kanama indeksleri arasında ilişki görülmemiştir. Serum TNF- α seviyeleri

başlangıçta sistemik sağlıklı periodontitis grubunda romatoid artritli periodontitis grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası her iki grupta da serum TNF- α seviyelerinde azalma gözlenmiş ve tüm kontrol zamanlarında sistemik sağlıklı periodontitis grubunda romatoid artritli periodontitis grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Romatoid artritli periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis gruplarında serum TNF- α seviyeleri ile klinik periodontal veriler arasında ilişki görülmemiştir. Nilsson ve ark. (104)'nın romatoid artritli 19 hastada yaptıkları araştırmada serum IL-1 β , TNF- α , PGE₂, serotonin seviyeleri ile periodontitis arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada romatoid artritli hastalarda dolaşımdaki IL-1 β seviyeleri ile klinik periodontal durum arasında bir ilişki olmadığını fakat serum TNF- α seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir. Havemose-Poulsen ve ark. (58) ise tam kan ve kan hücre kültürü ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında romatoid artritli hastalarda, agresif periodontitis tanısı konmuş hastalara göre IL-1 β seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda DOS hacmi cerrahisiz periodontal tedavi sonrasında romatoid artritli periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis gruplarında başlangıca göre anlamlı şekilde azalmıştır. Her iki grubun başlangıçtaki DOS hacmi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Farklı zamanlarda DOS hacminde meydana gelen azalmanın miktarı gruplar arasında benzerdir. Her iki grupta da plak ve kanama indekslerindeki azalma ile DOS hacmindeki azalmanın paralel olması, romatoid artritli hastalarda cerrahisiz periodontal tedaviye verilen yanıtın sistemik sağlıklı bireylerle benzer olduğunu düşündürmektedir.

Araştırmamızda, DOS IL-1 β total miktarları, romatoid artritli periodontitis grubunda ve sistemik sağlıklı periodontitis grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası, her iki grupta da DOS IL-1 β total miktarlarında azalma gözlenmiş, fakat bu fark romatoid artritli periodontitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı dereceye ulaşmamıştır. Başlangıçta ve cerrahisiz periodontal tedaviyi takip eden farklı kontrol zamanlarında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Grubumuz tarafından gerçekleştirilen kesitsel bir başka çalışmada ortalama 16 yıldır non-steroid anti-enflamatuvar ve kortikosteroid kullanmakta olan romatoid artritli gingivitis ve periodontitis hastalarında DOS IL-1 β miktarının klinik periodontal durum bakımından eşleştirilmiş sistemik sağlıklı gruba benzer seviyelerde olduğu bulunmuştur (16). Miranda ve ark. (102), ise romatoid artrit nedeniyle ortalama 12 yıl süre ile tedavi altında olan romatoid artritli hastalarla, benzer periodontal duruma sahip sistemik sağlıklı bireylerin DOS IL-1 β ve IL-18 miktarlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, romatoid artritli gruba ait DOS örneklerinde IL-1 β miktarlarının, sistemik olarak sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızın bulguları bu çalışmalara ait sonuçları desteklemektedir. Miranda ve ark. (99), başka bir çalışmada juvenil idiyopatik artrit tanısı konmuş bireylerde kontrol grubuna göre yeni başlamakta olan ataşman kaybının daha fazla olduğunu bildirmişler, ardından aynı çalışma grubundan yüksek serum IL-1 β , IL-18 ve CRP seviyeleri ile eklemlerde ağrı, ödem ve hareket kısıtlılığı bulguları gösteren bireylerde periodontal ataşman kaybının meydana geldiğini gözlemlemişlerdir (100). İlk muayeneden 2 yıl sonra artrit nedeniyle tedavi görmekte olan juvenil idiyopatik artritli hastaların romatolojik durumları ile birlikte DOS IL-1 β total miktarlarının da azalma gösterdiğini

bildirmişlerdir (101). Araştırmacılar dişeti iltihabının derecesinde bir azalma olmamasına karşın 2 yılın sonunda DOS IL-1 β total miktarlarında meydana gelen azalmanın hastaların artrit tedavisi amacıyla kullandıkları ilaçlara bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. IL-1 β romatoid artrit ve periodontitiste yıkım olaylarına katılan önemli bir proenflamatuvar sitokindir. Birçok çalışmada periodontitisli bölgelerden elde edilen DOS örneklerindeki IL-1 β seviyelerinin, sağlıklı bölgelere oranla anlamlı şekilde fazla olduğu gösterilmiştir (41, 62). Ayrıca RA'lı hastalarda serum ve sinoviyal sıvıda IL-1 β 'nın artmış olduğu bildirilmiştir (6, 80). Buna rağmen, RA'lı periodontitis hastalarının sistemik sağlıklı periodontitis hastaları ile benzer DOS IL-1 β seviyesine sahip olmaları hastaların romatoid artritin tedavisi nedeniyle kullanmakta oldukları ilaçlardan kaynaklanabilir.

DOS TNF- α miktarları karşılaştırıldığında, romatoid artritli periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis gruplarında cerrahisiz periodontal tedavi sonrası kontrol zamanlarında başlangıca göre anlamlı azalma gözlenmiştir. Romatoid artritli periodontitis grubunun kendi içinde farklı kontrol zamanları arasında karşılaştırma yapıldığında başlangıçla 6. ay kontrol arasındaki azalmanın anlamlı olduğu, diğer kontrol zamanlarında başlangıca göre meydana gelen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı boyutta olmadığı gözlenmiştir. Sistemik sağlıklı periodontitis grubunda ise, kontrol zamanlarında başlangıca göre azalma anlamlı iken, farklı kontrol zamanları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. DOS TNF- α total miktarları başlangıçta romatoid artritli periodontitis grubu ile sistemik sağlıklı periodontitis grubunda birbirlerine benzer, sağlıklı kontrol grubundan ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sistemik sağlıklı kontrol grubunda DOS TNF- α miktarının romatoid artritli periodontitis grubuna göre az da olsa daha yüksek olması RA'lı hastaların

kullandıkları ilaçlara bağlı olabilir. Yapılan literatür taramasında DOS TNF- α miktarının değerlendirildiği tek çalışmaya rastladık (90). TNF- α baskılayıcı ajanları kullanan ve kullanmayan RA hastalarında gerçekleştirilen bu çalışmada, TNF- α baskılayıcı ajanları kullanan RA'lı hastaların DOS TNF- α miktarları, bu ajanları kullanmayan RA'lı hastalara ve sistemik sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (99). Bizim alışmamızda romatoid artritli periodontitis grubundan yalnızca bir hasta TNF- α baskılayıcı ajan kullanmakta olduğundan, romatoid artritli periodontitis grubunda DOS TNF- α miktarında gözlenen azalmanın doğrudan bu ilaçların etkisi ile ilişkilendirilemeyeceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız, romatoid artritli hastalarda cerrahisiz periodontal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, romatoid artrit aktivitesini belirlemek üzere DAS 28'in kullanıldığı ve hem serum hem DOS'ta yapılan biyokimyasal analizlerle cerrahisiz periodontal tedavinin sistemik ve lokal yansımalarının aynı anda değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

BÖLÜM V

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şöyle özetlenebilir;

1. Sistemik sağlıklı periodontitis grubuna ait DOS örneklerinde başlangıç pro-enflamatuvar sitokin seviyelerinin romatoid artritli gruba göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu durumun, romatoid artritin tedavisi amacıyla kullanılan ilaçların lokal etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Buna karşın, başlangıç klinik periodontal verileri değerlendirildiğinde, romatoid artritli periodontitis ve sistemik sağlıklı periodontitis grupları arasında fark gözlenmemiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak, romatoid artritli bireylerin periodontal dokularında mikrobiyal dental plağa bağlı olarak gelişen cevabın artmış olabileceği fakat kullanılan ilaçların bu etkiyi maskeleyişi söylenebilir. Romatoid artritli periodontitis grubu ile sistemik sağlıklı periodontitis gruplarına ait serum ve DOS örneklerinde IL-1 β ve TNF- α seviyelerinin, sistemik ve periodontal olarak sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgu, kronik enflamatuvar hastalığı olan bireylerde pro-enflamatuvar sitokin seviyelerinin sağlıklı bireylere göre lokal ve sistemik olarak artmış olduğunu göstermektedir. Başlangıç serum IL-1 β konsantrasyonu romatoid artritli periodontitis grubunda ve sistemik olarak sağlıklı periodontitis gruplarında benzerken, serum TNF- α konsantrasyonları romatoid artritli periodontitis grubunda sistemik olarak sağlıklı periodontitis grubuna göre daha azdı. Romatoid artrit ile kronik periodontitis

arasındaki ilişkinin ve mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara gereksinim vardır.

2. Romatoid artritli hastalar, sistemik olarak sağlıklı periodontitis hastaları ile cerrahisiz periodontal tedaviye verdikleri yanıt yönünden karşılaştırıldıklarında klinik iyileşmenin gruplar arasında benzer olduğu gözlemlendi. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1, 3 ve 6. aylardaki klinik periodontal ölçümler çalışma gruplarında benzer bulundu. Klinik periodontal verilere dayanarak, cerrahisiz periodontal tedavinin, romatoid artritli kronik periodontitis hastalarında sistemik olarak sağlıklı bireylerle aynı seviyede iyileşme sağladığı söylenebilir. Romatoid artritli periodontitis hastalarının plak indekslerindeki değişimin sistemik olarak sağlıklı bireylerle benzer olması, romatoid artrit sonucu gelişebilen deformasyonlara bağlı fonksiyonel yetersizliğin plak kontrolünü ve dolayısıyla periodontal tedavinin sonuçlarını olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir.

3. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası romatoid artritli ilgili biyokimyasal veriler olan ESH ve RF değerlerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. CRP değerleri 1. ve 3. ayda başlangıca göre anlamlı olarak azalmıştır. Hastalık aktivitesindeki değişim DAS28 ile değerlendirildiğinde 1. ayda başlangıca göre anlamlı azalma izlenmiş ve DAS28 değerlerindeki iyileşmenin 3. ve 6. aylarda da 1. aya benzer seviyeleri koruduğu gözlenmiştir. Bulgularımıza göre, cerrahisiz periodontal tedavinin romatoid artrit üzerinde olumlu etki sağladığı düşünülebilir. Cerrahisiz periodontal tedavinin romatoid artrit üzerindeki etkilerinin daha açık şekilde ortaya konabilmesi için uzun süreli takip çalışmalarına gereksinim vardır.

BÖLÜM VI

ÖZET

Romatoid Artritli Kronik Periodontitis Hastalarında Cerrahisiz Periodontal Tedavi Etkinliğinin Klinik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi

Periodontal hastalık ve romatoid artrit, benzer patogenezi paylaşan kronik enflamatuvar hastalıklardır. Klinik olarak, her iki hastalıkta da enflamatuvar hücrelerden sitokin ve matris metaloproteinazların salımı sonucu sert ve yumuşak doku kaybı meydana gelmektedir. Literatürde iki hastalık arasındaki olası ilişki ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmamız, romatoid artrit ile periodontitis arasındaki olası ilişkinin varlığı ve mekanizmaları ile cerrahisiz periodontal tedavinin klinik ve biyokimyasal etkilerini romatoid artritli kronik periodontitis ve sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastalarında karşılaştırmalı olarak değerlendirmek amaçlarıyla planlanmıştır.

Tek merkezli, klinik bir çalışma olarak planlanan çalışmamıza romatoid artrit ve kronik periodontitis tanısı konan 15 birey, sistemik olarak sağlıklı ve kronik periodontitisi olan 15 birey ile sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 15 gönüllü birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen kronik periodontitisli hastalara aynı yöntemle

cerrahisiz periodontal tedavi uygulandı. Başlangıçta ve cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda klinik periodontal ölçümlerle birlikte dişeti oluğu sıvısı ve venöz kan örnekleri alındı ve biyokimyasal incelemeler gerçekleştirildi. Cerrahisiz periodontal tedaviyi takiben yapılan kontrollerde her iki periodontitis grubunda da klinik periodontal ölçümlerde anlamlı iyileşmeler gözlenirken gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Romatoid artritli periodontitis grubunda DAS28 değerleri cerrahisiz periodontal tedavi sonrası anlamlı olarak azaldı. Periodontal tedavi sonrasında DOS TNF- α , IL-1 β miktar ve konsantrasyonları her iki grupta da anlamlı olarak azaldı, farklı zamanlarda gözlenen değişim miktarları bakımından ise gruplar arasında fark gözlenmedi. Başlangıç serum TNF- α konsantrasyonu sistemik sağlıklı periodontitis grubunda romatoid artritli periodontitis ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti, periodontal tedavi sonrası her iki periodontitis grubunda da anlamlı olmasa da azalma görüldü. Serum IL-1 β konsantrasyonu başlangıçta ve periodontal tedavi sonrası gruplar arasında fark göstermedi.

Sonuç olarak, bulgularımız romatoid artritli periodontitis hastalarının cerrahisiz periodontal tedaviye verdikleri yanıtın sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitis hastaları ile benzer olduğunu göstermektedir. Cerrahisiz periodontal tedavi sonrası romatoid artritli periodontitis hastalarında DAS28 değerlerinde iyileşme gözlenmesi nedeniyle periodontal tedavinin romatoid artrit üzerinde olumlu etkisi olabileceği söylenebilir.

ABSTRACT

Clinical and Biochemical Evaluation of Non-Surgical Periodontal Therapy on Rheumatoid Arthritis Patients

Rheumatoid arthritis and periodontal disease are chronic inflammatory diseases which share similar pathogenic characteristics. Clinically, both diseases are characterized by the local destruction of hard and soft tissues as a consequence of release of cytokines and matrix-metalloproteinases from inflammatory cells. Data from the studies addressing the existence of a relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis are still controversial. This study was conducted; 1. to evaluate if there is a relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis, 2. to compare the clinical and biochemical outcomes of non-surgical periodontal therapy between rheumatoid arthritis patients with periodontitis and systemically healthy counter-parts.

Fifteen rheumatoid arthritis patients with periodontitis, fifteen systemically healthy patients with chronic periodontitis and both systemically and periodontally healthy volunteer subjects were enrolled in this single-centred, clinical trial. Non-surgical periodontal treatment was performed in all chronic periodontitis patients. Gingival crevicular fluid and blood samples were collected for biochemical analyses at baseline and at 1st, 3rd and 6th months following completion of non-surgical

periodontal treatment. Improvements in all clinical periodontal variables were observed after non-surgical periodontal treatment but there was no significant difference between the groups. DAS28 scores were decreased significantly after the completion of non-surgical periodontal therapy in rheumatoid arthritis group with periodontitis. Gingival crevicular concentrations and total amounts of TNF- α , IL-1 β were decreased significantly after periodontal treatment whereas there was no significant difference between the groups. At baseline, serum concentrations of TNF- α in systemically healthy periodontitis group were significantly higher than rheumatoid arthritis periodontitis group and healthy control group. No significant differences were observed in serum IL-1 β concentrations between the study groups either at baseline or after periodontal treatment.

As a conclusion, rheumatoid arthritic and systemically healthy chronic periodontitis patients responded similarly to non-surgical periodontal treatment. Since, significant decrease in DAS28 scores were observed after periodontal treatment, it may be speculated that successful treatment of periodontitis in rheumatoid arthritis patients may also help to improve the rheumatoid status.

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. Akar, S., Birlik, M., Gurler, O., Sari, I., Onen, F., Manisali, M., Tirpan, K., Demir, T., Meral, M., Akkoc, N. (2004). The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of İzmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*, 22(4): 416-20
2. Akil, M., Amos, R.S. (1995). ABC of Rheumatology: Rheumatoid arthritis-I: Clinical features and diagnosis. *BMJ*, 310: 587-590
3. Al-Katma, M.K., Bissada, N.F., Bordeaux, J.M., Sue, J., Askari, A.D. (2007). Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*, 13: 134-137
4. Alamanos, Y., Drosos, A.A. (2005). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 4: 130-136
5. Alfano, M.C. (1974). The origin of gingival fluid. *J Theor Biol*, 47(1): 127-136
6. Altomonte, L., Zoli, A., Mirone, L., Scolieri, P., Magaro, M. (1992). Serum levels of interleukin-1b, tumour necrosis factor-a and interleukin-2 in rheumatoid arthritis. Correlation with disease activity. *Clin Rheumatol*, 11: 202-205

7. American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. (2002). *Arthritis & Rheumatism*, 46(2): 328-346
8. Armitage, G.C., (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions, *Ann Periodontol*, 4: 1-6. Review
9. Arneberg, P., Bjertness, E., Stürhaug, K., Glennas, A., Bjerkhoel, F. (1992). Remaining teeth, oral dryness and dental health habits in middle-aged Norwegian rheumatoid arthritis patients. *Community Dent Oral Epidemiol*, 20: 292-296
10. Arnett, F.C., Edworth, S.M., Bloch, D.A., McShane, D.J., Fries, J.F., Cooper, N.S., Healey, L.A., Kaplan, S.R., Liang, M.H., Luthra, H.S. ve ark. (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 31(3): 315-324
11. Assuma, R., Oates, T., Cochran, D., Amar, S., Graves, D.T. (1998) IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol*, 160: 403-409
12. Badersten, A., Nilveus, R., Egelberg, J. (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis, *J Clin Periodontol*, 11: 63-76
13. Bang, J.S., Cimasoni, G. (1971). Total protein in human crevicular fluid. *J Dent Res*, 50: 1683
14. Bartold, P.M. (1991). Connective tissues of the periodontium. Research and clinical implications. *Aust Dent J*, 136: 255-261

15. Beck, J., Garcia, R., Heiss, G., Vokanos, P.S., Offenbacher, S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*, 67: 1123-1137
16. Bıyıkoğlu, B., Buduneli, N., Kardeşler, L., Aksu, K., Öder, G., Kütükçüler, N. (2006). Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 33: 605-611
17. Bıyıkoğlu, B., Buduneli, N., Kardeşler, L., Aksu, K., Pitkala, M., Sorsa, T. (2009). MMP-8, MMP-13 and TIMP-1 levels in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with inflammatory periodontal disease. *J Periodontol*, 80(8): 1307-1314
18. Bongio, S.M., Manetti, R., Melchiorre, D., Turchini, S., Boccaccini P, Vanni, L., Maggi, E. (2004). Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis anti-CCP and bone damage in RA. *Autoimmunity*, 37(6-7): 495-501
19. Bozkurt, F.Y., 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(11): 1756-1760
20. Bozkurt, F.Y., Yetkin Ay, Z., Berker, E., Tepe, E., Akkuş, S. (2006). Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine*, 35(3-4): 180-185
21. Bradley, J. (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*, 214: 149-160

22. Brayer, W.K., Mellonig, J.T., Dunlap, R.M., Marinak, K.W., Carson, R.E. (1989). Scaling and root planning effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. *J Periodontol*, 60: 67-72
23. Brennan, F.M. (1994). Role of cytokines in experimental arthritis. *Clin Exp Immunol*, 97:1-3
24. Brown, L.J., Brunelle, J.A., Kingman, A. (1996). Periodontal status in the United States, 1988- 91: prevalence, extent and demographic variation, *J Dent Res*, 75: 672-683
25. Çalgüneri, M. (2003). Romatoid Artrit. *Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı Ankara: Prestij Basımevi*, sy:1477-1495
26. Claffey, N., Polyzois, I., Ziaka, P. (2004). An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000*, 36: 35-44
27. Conn, D.L. (2001). Resolved: Low-dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 45: 462-467
28. Costanbaher, K.H., Karlson, E.W. (2006). Epstein-Barr virüs and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Research & Therapy*, 8(204): 1-7
29. Criswell, L.A., Merlino, L.A., Cerhan, J.R., Mikuls, T.R., Mudano, A.S., Burma, M., Folsom, A.R., Saag, K.G. (2002). Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women:results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med*, 112(6): 465-471
30. Curis, E., Nicolis, I., Moinard, C., Osowska, S., Zerrouk, N., Benazeth, S., Cynober, L. (2005). Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids*, 29(3): 177-205

31. Curtis, M.A., Griffiths, G.S., Price, S.J., Coulthurst, S.K., Johnson, M.W. The total protein concentration gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation. *J Clin Periodontol*, 15: 628-632
32. Davidson, A., Keiser, H., del Puente, A., Bennett, P.H., Schrohenloher, R., Koopman, W.J. (1994). Expression of RF idiotypes 17.109, 636 and 419 in the sera of PIMA Indians. *Autoimmunity*, 18: 251-258
33. De Nardin, A., Sojar, H., Grossi, S., Christersson, L.A., Genco, R.J. (1991). Humoral immunity of older adults with periodontal disease to *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun*, 59: 4363-4370
34. de Pablo, P., Chapple, I.L.C., Buckley, C.D., Dietrich, T. (2009). Periodontitis in systemic rheumatic diseases, *Nat. Rev. Rheumatol*, 5: 218-224
35. De Stefano, F., Anda, R., Kahn, H., Williamson, D., Russell, C. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*, 306: 688-691
36. Deodhar, A.A., Woolf, A.D. (1996). Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*, 35: 309-322
37. Di Paola, R., Mazzon, E., Muia, C., Crisafulli, C., Terrana, D., Greco, S., Britti, D., Santori, D., Oteri, G., Cordasco, G., Cuzzocrea, S. (2007). Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br J Pharmacol*, 150: 286-297
38. Dugowson, C.E., Nelson, J.L., Koepsell, T.D. (1990). Evaluation of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis in a cohort of newly diagnosed female patients. *Arthritis Rheum*, 33: 1042-1046

39. Ebersole, J.L., Singer, R.E., Steffensen, R., Filloon, T., Kornman, K.S. (1993). Inflammatory mediators and immunoglobulin's in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Periodontol Res*, 28: 543-546
40. Feldmann, M, Brennan, F., Maini, R. (1996). Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*, 397-440
41. Figueredo, C.M., Ribiero, M.S., Fischer, R.G., Gustafsson, A. (1999). Increased interleukin-1 beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol*, 70: 1457-1463
42. Firestein, G.S. (2008). Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Kelley's Textbook of Rheumatology. W.B. Saunders Pub, Eighth edition, p:1035-1086
43. Firestein, G.S., Xu, W., Townsend, K., Broide, D., Alvaro-Gracia, J., Glasebrook, A., Zvaifler, N.J. (1988). Cytokines in chronic inflammatory arthritis. I. Failure to detect T-cell lymphokines (IL-2 and IL-3) and presence of macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and a novel mast cell growth factor in rheumatoid arthritis. *J Exp Med*, 168(5): 1573-1586
44. Flemmig, T.F. (1999). Periodontitis, *Ann Periodontol*, 4 (1): 32-38
45. Gabriel, S.E. (2001). The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 27: 269-281
46. Gargiulo, A.V. Jr., Robinson, J., Toto, P.D., Gargiulo, A.W. (1982). Identification of rheumatoid factor in periodontal disease. *J Periodontol*, 53: 569-577

47. Genovese, M.C. (2008). Treatment of rheumatoid arthritis. Kelley's Textbook of Rheumatology. W.B. Saunders Pub, Eighth edition, p:1119-1143
48. Geraci, J., Wilson, J. (1982). Symposium on infective endocarditis III. Endocarditis due to Gram negative bacteria report of 56 cases. *Mayo Clin Proc*, 57: 145-148
49. Golub, L.M., Iacono, V.I., Nicoll, G., Ramamurthy, N., Kaslick, R.S. (1981). The response of human sulcular leukocytes to a chemotactic challenge. A new in vivo assay. *J Periodontol Res*, 16: 171-179
50. Grbic, I.T., Singer, R.E., Jans, H.H., Celenti, R.S., Lamster, I.B. (1995). Immunoglobulin isotypes in gingival crevicular fluid: possible protective role of IgA. *J Periodontol*, 66: 55-61
51. Greenwald, R., Kirkwood, K. (1999). Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 26: 1650-1653
52. Griffiths, G.S., Wilton, J.M.A., Curtis, M.A., ve ark. (1988). Detection of high risk groups and individuals for periodontal diseases, *J Clin Periodontol*, 15: 403-410
53. Gustafsson, A., Asman, B., Bergstrom, K. (1994). Elastase and lactoferrin in gingival crevicular fluid: possible indicators of a granulocyte- associated specific host response. *J Periodontal Res*, 29: 276-282
54. Halla, J.T., Schrohenloher, R.E., Koopman, W.J. (1992). Local immune responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 51: 698-701

55. Hara, Y., Kaneko, T., Yoshimura, A., Kato, I. (1996). Serum rheumatoid factor induced by intraperitoneal administration of periodontopathic bacterial lipopolysaccharide in mice. *J Periodontol Res*, 31(7): 502-507
56. Harris, E.D. Jr. (1990). Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Eng J Med*, 322: 1277-1289
57. Harris, E.D. Jr., Firestein, G.S. (2008). Clinical features of rheumatoid arthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Eighth edition, p: 1104
58. Havemose-Poulsen, A., Sorensen, L.K., Bendtzen, K., Holmstrup, P. (2007). Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 78(3): 475-492
59. Havemose-Poulsen, A., Westergaard, J., Stoltze, K., Skjodt, H., Danneskiold-Samsoe, B., Locht, H., Bendtzen, K., Holmstrup, P. (2006). Periodontal and haematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 77(2): 280-288
60. Hirsch, H.Z., Tarkowski, A., Koopman, W.J., Mestecky, J. (1989). Local production of Ig-A and Ig-M-rheumatoid factors in adult periodontal disease. *J Clin Immunol*, 9: 273-278
61. Hirschfeld, L., Wasserman, B. (1978). A long-term survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *J Periodontol*, 225-237

62. Hou, L.T., Liu, C.M., Liu, B.Y., Lin, S.J. Liao, C.S., Rossomando, E.F. (2003). Interleukin 1b, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontol Res*, 38: 247-254
63. Howell, T.H. (1993). Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. *J Periodontol*, 64: 828-833
64. Howell, T.H., Williams, R.C. (1993). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med*, 4: 177-196
65. Hugoson, A., Laurell, L. (2000). A prospective longitudinal study on periodontal bone height changes in a Swedish population, *J Clin Periodontol*, 27: 665-674
66. Huizinga, T.W. (2003). Genetics in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17(5): 703-16
67. Kang, C.P., Lee, K.W., Yoo, D.H., Kang, C., Bae, S.C. (2005). The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxf)*, 44: 547
68. Katz, J., Peretz, B., Sgan-Cohen, H.D., Horev, T., Eldad, A. (2000). Periodontal status by CPITN, and associated variables in an Israeli permanent force military population. *J Clin Periodontol*, 27:319-324

69. Katz, J., Peretz, B., Sgan-Cohen, H.D., Horev, T., Eldad, A. (2000). Periodontal status by CPITN, and associated variables in an Israeli permanent force military population. *J Clin Periodontol*, 27; 319-324
70. Kavanaugh, A. (2007). Interleukin-6 inhibition and clinical efficacy in rheumatoid arthritis treatment. *NYU Hospital for Joint Diseases*, 65(1): 16-20
71. Kinane, D.F., Berglundh, T., Lindhe, J. (2003). Host parasite interactions in periodontal disease, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Munsgaard Pub. Third edition, p: 150-178
72. Kinane, D.F., Lindhe, J., Trombelli, L. (2008). Chronic periodontitis. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Munksgaard Pub. Fifth edition, p: 420
73. Kinne, R.W., Brauer, R., Stuhl Müller, B., Kinne, E.P., Burmester, G.R. (2000). Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2: 189-202
74. Krall, E.A. (2006). Osteoporosis and the risk of tooth loss. *Clin Calcium*. 16: 287-290
75. Lafuente, R.A., Gutierrez, B.F., Miguel, S.D., Jover, J.A., Rollin, R., Loza, E., Clemente, D., Lamas, J.R. (2005). Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis*, 64:1357-1359
76. Lamster, I., Novak, M.J. (1992). Host mediators in gingival crevicular fluid. Implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Bio Med*, 3: 31-60

77. Lamster, I.B. (1989). Application of new methodology to the study of gingival crevicular fluid, *New Biotechnology in Oral research*, Basel, Switzerland. p: 90-117
78. Lamster, I.B., Oshrain, R.L., Gordon, J.M. (1986). Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites. *J Clin Periodontol*, 13: 799-804
79. Lee, S.W., Tsou, A.P., Chan, H., Thomas, J., Petrie, K., Eugui, E.M., Allison, A.C. (1988). Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin 1 beta gene and decrease the stability of interleukin 1 beta mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85(4):1204-1208
80. Lettesjo, H., Nordstrom, E., Strom, H., Nilsson, B., Glinghammar, B., Dahlstedt, L., Möller, E. (1998). Synovial fluid cytokines in patients with rheumatoid arthritis or other arthritic lesions. *Scand J Immunol*, 48: 286-292
81. Linos, A., Worthington, J.W., O'Fallon, W.M., Kurland, L.T. (1980.) The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and mortality. *Am J Epidemiol*, 111(1): 87-98
82. Lipsky, P.E. (2005). Rheumatoid Arthritis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, p. 1968-1977
83. Lipsky, P.E., van der Heijde, D.M., St Clair, E.W., Furst, D.E., Breedveld, F.C., Kalden, J.R., Smolen, J.S., Weisman, M., Emery, P., Feldmann, M., Harriman, G.R., Maini, R.N. ; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. (2000). Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-

Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Eng J Med*, 343(22): 1594-1602

84. Löe, H. (1993). Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 16: 329-334
85. Löe, H., Anerud, A., Boysen, H., Morrison, E. (1986). Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Periodontol*, 13: 431-445
86. Loetscher, P., Dewald, B., Baggiolini, M., Seitz, M. Monocyte chemoattractant protein 1 and interleukin 8 production by rheumatoid synoviocytes. Effects of anti-rheumatic drugs. *Cytokine*, 6: 162-170
87. Lotz, M., Blanco, F.J., von Kempis, J., Dudler, J., Maier, R., Villiger, P.M., Geng, Y. (1995). Cytokine regulation of chondrocyte functions. *J Rheumatol*, 43: 104-108
88. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo, M., Kaprio, J., Aho, K., Silman, A.J. (2000). Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*, 43(1): 30-7
89. Marotte, H., Farge, P., Gaudin, P., Alexandre, C., Mougin, B., Miossec, P. (2006). The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis*, 65(7): 905-909
90. Mayer, Y., Balbir-Gurman, A., Machtei, E.E. (2009). Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 80(9): 1414-1420

91. McFall, W. (1982). Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. *J Periodontol*, 53: 539-549
92. McGraw, W.T., Potempa, J., Farley, D., Travis, J. (1999). Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginin deiminase. *Infect Immun*, 67: 3248-3256
93. Mercado, F., Marshall, R.I., Klestov, A.C., Bartold, P.M. (2000). Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol*, 27: 267-272
94. Mercado, F., Marshall, R.I., Klestov, A.C., Bartold, P.M. (2001). Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*, 72: 779-787
95. Mercado, F.B., Marshall, R.I., Bartold P.M. (2003). Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol*, 30: 761-772
96. Michalek, S.M., Katz, J., Childers, N.K., Martin, M., Balkovetz, D.F. (2002). Microbial/host interactions: mechanisms involved in host responses to microbial antigens. *Immunol Res*, 26: 223-234 (perio 2000 2007 sy 76-94, 94)
97. Mikuls, T.R., Payne, J.B., Reinhardt, R.A., Geoffrey, M.T., Maziarz, E., Cannella, A.C., Holers, M., Kuhn, A.K., O'Dell, J. (2009). Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol*, 9(1): 38-42

98. Miller, I., Manwell, M., Newbold, D. (1992). The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol*, 63: 843-848
99. Miranda, L.A., Braga, F., Fischer, R.G., Sztajn bok, F.R., Figueredo, C.M.S, Gustafsson, A. (2006). Changes in periodontal and rheumatological conditions after 2 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Periodontol*, 77: 1695-1700
100. Miranda, L.A., Fischer, R.G., Sztajn bok, F.R., Figueredo, C.M.S, Gustafsson, A. (2003). Periodontal conditions in juvenile idiopathic arthritis patients. *J Clin Periodontol*, 30: 969-974
101. Miranda, L.A., Fischer, R.G., Sztajn bok, F.R., Johansson, A., Figueredo, C.M.S, Gustafsson, A. (2005). Increased interleukin-18 in patients with juvenile idiopathic arthritis and early attachment loss. *J Periodontol*, 76:75-82
102. Miranda, L.A., Islabao, A.G., Fischer, R.G., Figueredo, C.M.S., Oppermann, R.V., Gustafsson, A. (2007). Decreased interleukin-1 β and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 78: 1612-1619
103. Miyasaka, N., Sato, K., Goto, M., Natsuyama, M., Inoue, K., Nishioka, K. (1988). Augmented IL-1 production and HLA_DR expression in the synovium of rheumatoid arthritis patients: possible involvement in joint destruction. *Arthritis Rheum*, 31(4):480-486
104. Nilsson, M., Kopp, S. (2008). Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 79: 1689-1696

- 105.Nishikawa, M., Yamaguchi, Y., Yoshitake, K., Sacki, Y. (2002). Effects of TNF alpha and prostaglandin E2 on the expression of MMP's in human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol Res*, 37: 167-176
- 106.Nordahl, S., Alstergen, P., Eliasson, S., Kopp, S. Interleukin-1beta in plasma and synovial fluid in relation to radiographic changes in arthritic temporomandibular joints. *Eur Oral Sci*, 106: 559-563
- 107.Nowak, D., Lewandowicz, J., Dbkowska, B., Marczak, J. (1999). Combination of methotrexate and prednisone decreases circulating concentrations of interleukin 1 beta and interleukin 6 in patients with rheumatoid arthritis. Poor correlation of cytokine suppression with clinical improvement. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 12: 13-21
- 108.O'Sullivan, J., Cathart, E. (1972). The prevalence of rheumatoid arthritis: follow-up evaluation of the effect of criteria on rates in Sudbury, Massachusetts. *Ann Intern Med*, 76: 573-577
- 109.Offenbacher, S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Annals of Periodontology*, 3:109-120
- 110.Öğrendik, M., Kokino, S., Özdemir, F., Bird, P.S., Hamlet, S. (2005). Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *MedGenMed*, 7: 2-10
- 111.Olsen, N.J., Kovacs, W.J. (2002). Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *J Gend Specif Med*, 5(4): 28-37
- 112.Ortiz, P., Bissada, N.F., Palomo, L., Han, Y.W., Al-Zahrani, M.S., Panneerselvam, A. (2009). Periodontal therapy reduces the severity of active

rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*, 80: 535-540

- 113.Özsoy, M.H., Altınel, L., Başarır, K., Çavuşoğlu, A.T., Dinçel, V.E. (2006). Romatoid Artritte eklem hastalığının patogenezi. *TOTBİD Dergisi*, 5(3-4): 104-110
- 114.Page, R.C., Kornman, K.S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*, 14:9-11
- 115.Page, R.C., Schroeder H.E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*, 34(3): 235-249
- 116.Park, J.Y., Pillinger, M.H. (2007). Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *NYU Hospital for Joint Diseases*, 65(1): 4-10
- 117.Pers, J.O., Saraux, A., Pierre, R., Youinou, P. (2008). Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 79(9): 1645-1651
- 118.Pincus., T., Marcum, S., Callahan, L. (1992a). Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices. II. Second-line drugs and prednisone. *J Rheumatol*, 19: 1885-1894
- 119.Pischon, N., Pischon, T., Kröger, J., Gülmez, E., Kleber, B.M., Bernimoulin, J.P., Landau, H., Brinkmann, P.G., Schlattmann, P., Zernicke, J., Buttgereit, F., Detert, J. (2008). Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*, 79(6): 979-986

- 120.Rai, B., Kharb, S., Jain, R., Anand, S.C. (2008). Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *J Oral Sci*, 50: 53-56
- 121.Ramamurthy, N.S., Greenwald, R.A., Çeliker, M.Y., Shi, E.Y. (2005). Experimental arthritis in rats induces biomarkers of periodontitis which are ameliorated by gene therapy with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases. *J Periodontol*, 76: 229-233
- 122.Ribeiro, J., Leao, A., Novaes, A.B. (2005). Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*, 32: 412-416
- 123.Roins, C.P., Noble, S., Faulds, D. (1995). Sulfosalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug*, 50: 137-156
124. Rosenstein, E.D., Greenwald, R.A., Kushner, R.J., Weissmann, G. (2004). Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*, 28: 311-318
- 125.Schellekens, G.A., de Jong, B.A.W., van den Hoogen, F.H.J., van de Putte, L.B.A., van Venroij, W.J. (1998). Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific antibodies. *J Clin Invest*, 101: 273-281
- 126.Schett, G., Redlich, K., Xu, Q., Bizan, P., Gröger, M., Tohidast-Akrad, M., (1998). Enhanced expression of heatshock protein 70 (hsp 70) and heatshock factor 1 (HSF1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue: Differential regulation of expression and hsf1 activation in synovial fibroblasts by proinflammatory cytokines, shear stress and anti-inflammatory drugs. *J Clin Invest*, 102: 302-311

- 127.Scott, D.L., Kingsley, M.B. (2006). Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 355:704-712
- 128.Short, C.L. (1974). The antiquity of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 17: 193-205
129. Siman, A.J., Pearson, J.E. (2002). Epidemiology and genetics in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 4(suppl 3): 265-72.
- 130.Strand, V., Kavanaugh, A.F. (2004). The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxf)*, 43(Suppl-3): III10-III16
- 131.Symmons, D.P. (2002). Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 16: 707-722
- 132.Synderman, R., McCarty, G.A. (1982). Analogous mechanisms of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. Host-parasite interactions in periodontal disease. American Society for Microbiology, Washington DC. p: 354:362
- 133.Taubman, M.A., Kawai, T. (2001). Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med*, 12: 125-135 (perio 2000 2007 sy 76-94, 122)
- 134.Teng, Y.T. (2002). Mixed periodontal Th1-Th2 cytokine profile in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-specific osteo-protegerib ligand (or RANK-L)-mediated alveolar bone destruction in vivo. *Infect Immun*, 70: 5269-5273 (perio 2000 2007 sy 76-94, 125)

- 135.The, J., Ebersole, J. (1991). Rheumatoid factor (RF) distribution in periodontal disease. *J Clin Immunol*, 11: 132-142
- 136.The, J., Ebersole, J. (1996). Rheumatoid factor from periodontitis patients cross-reacts with epitopes on oral bacteria. *Oral Dis*, 2: 253-262
- 137.Travis, J., Pike, T., Imamura, T., Potempa, J. (1997). *Porphyromonas gingivalis* proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *J Periodont Res*, 32:120-125
- 138.Treister, N., Glick, M. (1999). Rheumatoid Arthritis: A Review and suggested dental care considerations, *JADA*, 130: 689-698
- 139.Turesson, C., O'Fallon, W.M., Crowson, C.S., Gabriel, S.E., Matteson, E.L. (2003). Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*, 62: 722-727
- 140.Vallbracht I, Rieber J, Oppermann F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1079-1084.
- 141.van der Heijde, D.M.F.M., van 't Hof, M.A., van Riel, P.L.C.M., Theunisse, H.A.M., Lubberts, E.W., van Leeuwen, M.A., van Rijswijk, M.H., van de Putte, L.B.A. (1990). Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis. First step in the development of a 'disease activity score'. *Ann Rheum Dis*, 49: 916-920
- 142.van der Heijde, D.M.F.M., van't Hof, M.A., van Riel, P.L.C.M., van Leeuwen, M.A., van Rijswijk, M.H., van de Putte, L.B.A. (1992). Validity of single

variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 51: 177-181

143. van der Helm-van Mil, A.H., Verpoort, K.N., Breedveld, F.C., Toes, R.E., Huizinga, T.W. (2005). Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 7(5): R949-58
144. Van Ede, A.E., Laan, R.F., Blom, H.J., De Abreu, R.A., Van de Putte, L.B. (1998). Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanism involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum*, 27: 277-292
145. van Riel, P.L.C.M. (1992). Provisional guidelines for measuring disease activity in RA clinical trials. Editorial. *Br J Rheumatol*, 31: 793-794
146. van Venroij, W.J., Pruijn, G.J. (2004). Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2: 249-251
147. Verzeletti, G.N., Gaio, E.J., Rösing, C.K. (2007). Effect of methotrexate on alveolar bone loss in experimental periodontitis in Wistar rats. *Acta Odontol Scand*, 65: 348-351
148. Voog, U., Alstergen, P., Eliasson, S., Leibur, E., Kallikorm, R., Kopp, S. Progression of radiographic changes in the temporomandibular joints of patients with rheumatoid arthritis in relation to inflammatory markers and mediators in the blood. *Acta Odontol Scand*, 62: 7-13
149. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in

rheumatoid arthritis: Results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190-192

150. Vossenaar, E.R., Zendman, A.J., van Venroij, W.J., Pruijn, G.J. (2003). PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays*, 25: 1106-1118
151. Wagner, W., Khanna, P., Furst, D.E. (2004). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. *Basic & Clinical Pharmacology* New York: McGraw Hill, p: 576-603
152. Walsh, N.C., Crotti, T.N., Goldring, S.R., Gravallase, E.M. (2005). Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev*, 208: 228-251
153. Woolley, D.E. (2003). The mast cell in inflammatory arthritis. *N Eng J Med*, 348: 1709-1711
154. Yavuzylmaz, E., Yamalik, N., Çalgüner, M., Ersoy, F., Baykara, M., Yeniay, I. (1992). Clinical and immunological characteristics of patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Nihon Univ Sch Dent*, 34(2): 89-95

ÖZGEÇMİŞ

12.08.1979 tarihinde SİVAS'ta doğdum. İlköğrenimi Gazi Osman Paşa ilkokulunda tamamladıktan sonra orta ve lise eğitimimi Bornova Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1998 yılında Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesinde eğitim almaya hak kazandım. 2003 yılında mezun olduğum fakültenin Periodontoloji Doktora Eğitim Programına kabul edildim. Doktora eğitimim boyunca yaptığım bilimsel çalışmalar sonucunda, araştırma grubunda bulunduğum 4 adet makale SCI kapsamındaki dergilerde yayınlandı. Uluslararası toplantılarda 3, ulusal toplantılarda 3 bildiri sundum.