

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**ROMATOİD ARTRİT ve KRONİK PERİODONTİTİS
HASTALARINDA PROENFLAMATUAR (TNF- α , IL-1 β) ve
ANTIENFLAMATUAR (IL-10, IL-4) SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Burcu Çetinkaya

Ankara, 2009

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİODONTOLOĞİ ANABİLİM DALI



**ROMATOİD ARTRİT ve KRONİK PERİODONTİTİS
HASTALARINDA PROENFLAMATUAR (TNF- α , IL-1 β) ve
ANTIENFLAMATUAR (IL-10, IL-4) SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Burcu Çetinkaya

Danışman: Prof.Dr. Şule Bulut

Ankara, 2009

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca desteğini her zaman hissettiğim ve tezimin hazırlanmasında hiç bir zaman yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Şule Bulut'a, doktora eğitimim süresince sevgisi ve sabrı ile zamanını ayırarak bilgilerini paylaşan, desteği ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan değerli hocalarım Doç.Dr. Emine Elif Alaaddinoğlu'na, Doç.Dr. Bayazıt Bağcı'ya ve Yrd. Doç.Dr. Bahar Füsün Oduncuoğlu'na, tezimin oluşumunda bilgi ve fikirleriyle desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Ezel Berker'e,tezimin en önemli aşamalarında yardım ve desteğini esirgemeyen Dr.Dt. Esra Güzeldemir'e ve Dr.Dt. Adil Başman'a, tezimin labaratuvar aşamasında sağladığı yardımlardan ötürü B.Ü Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Ecz. Ayşegül Haberal'a ve yardımlarını esirgemeyen biyokimya labaratuvarı personeline, doktora hayatım boyunca yanımda olan sevgileri ve yardımları ile bana destek veren asistan arkadaşlarıma ve klinik teknisyenlerine içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde ve her konuda bana sınırsız destek veren, beni cesaretlendiren ve hep yanımda olan canım aileme minnettarım.

ÖZET

Periodontitis periodontal ligament ve alveoler kemik kaybından sorumlu kronik enflamatuar bir hastalıktır ve diş kaybının ana sebeplerinden biridir. Romatoid artrit (RA) ise eklem dokularında yıkımla sonuçlanan sinoviyal enflamasyonla karakterize kronik enflamatuar bir hastalıktır. Kronik periodontitis (KP), koroner arter hastalığı, osteoporoz ve düşük doğum ağırlığı gibi çeşitli medikal problemlerle ilişkilidir. Çoğu durumda belirgin ortak hastalık mekanizması bulunmazken, C reaktif protein gibi bazı ortak ve potansiyel patojenik ilişkiler saptanmıştır. Diğer yandan, kronik periodontitis ve romatoid artrit, klinik özelliklerin yanında, patofizyolojik, epidemiyolojik ve teröpatik özellikleri de paylaşan paralel hastalık süreçleridir.

Periodontitiste kemik ve bağ doku yıkımıyla, RA'da sinoviyal eklemdaki yıkım, doku yapım ve yıkımındaki dengenin bozulması sonucu gelişen artmış doku yıkımına bağlıdır. Sitokinler bu sürecin düzenlenmesine katılırlar. Her iki hastalıkta da pro-enflamatuar sitokinler; tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) kemik yıkımını düzenlerler. Buna ilave olarak, RA'lı eklemlerde kronik sinovitis sırasında enflamasyonun başlaması ve ilerlemesinde anti-enflamatuar sitokinlerin bulunmaması rol oynar. Pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki denge, hem RA hem de KP'nin immunopatolojisinin belirlenmesinde çok önemlidir.

Bu nedenle, bu çalışmanın amacı KP ve RA hastalarında dişeti oluşu sıvısı (DOS)'nda ve serumda pro-enflamatuar (IL-1 β and TNF- α) ve anti-enflamatuar sitokin (IL-4 and IL-10) seviyelerinin incelenmesidir. Ayrıca, klinik parametreler ve sitokinler arasındaki korelasyonlar ve pro-enflamatuar/anti-enflamatuar sitokin oranları da değerlendirilmiştir. 17 RA, 16KP ve 16 kontrolden oluşan 49 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm ağız klinik parametreler; sondalama derinliği (SD), gingival indeks (GI), plak indeksi (PI), dişeti çekilmesi (DÇ) ve klinik ataşman kaybı (KAK), tüm dişlerin altı bölgesinden yapıldı. DOS örnekleri, hastaların maksiller ön altı bölgesinden alındı ve IL-1 β , TNF- α , IL-4 and IL-10 için analizleri ELISA (enzyme-linked

immunosorbent assay) yöntemi ile yapıldı. Tüm hastalardan 5 cc kan örneği alındı ve santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinin analizi, IL-1 β ve IL-10 için ELISA yöntemi ile yapıldı.

Kontrol grubunda, RA ve KP gruplarına göre daha düşük IL-1 β ve IL-4 DOS total miktarları saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubunda diğer gruplara kıyasla, daha yüksek IL-10 DOS konsantrasyonu olduğu görülmüştür. TNF- α 'nın DOS total miktarı RA grubunda diğer gruplara oranla daha düşük bulunmuştur. IL-1 β 'nin serum konsantrasyon ve total miktarı RA grubunda fazlayken IL-10'un serum konsantrasyonu gruplar arası farklılık göstermemiştir.

Pro-enflamatuar (IL-1 β +TNF- α)/anti-enflamatuar (IL-4+IL-10) sitokinlerin DOS değerleri oranı gruplararası farklı bulunmazken, kontrol grubunda IL-1 β / IL-10 DOS değerleri oranı diğer gruplardan daha düşüktür. Ancak, en düşük IL-1 β / IL-10 serum konsantrasyonu RA grubunda saptanmıştır. IL-1 β / IL-4 ile TNF- α / IL-10 DOS konsantrasyonu oranı üç grup arasında farklılık göstermemiştir. KP grubunda TNF- α /IL-4 DOS oranı diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur.

RA grubunda, tüm ağız plak indeksi ve IL-4 DOS konsantrasyon ve total miktarı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca Pro-enflamatuar (IL-1 β +TNF- α)/anti-enflamatuar (IL-4+IL-10) sitokinlerin DOS değerleri oranı ile plak indexinin pozitif yönde korele oldukları gözlenmiştir. KP grubunda, sondalama derinliği ile IL-4 DOS konsantrasyonları arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Pro-enflamatuar anti-enflamatuar sitokinlerin arasındaki dengenin bozulması her iki hastalıkta önemli rol oynamaktadır. Gelecek çalışmalarda, hem KP hem RA hastalarında periodontal lezyonların farklı seviyelerinde moleküler ve hücresel düzeyde pro-enflamatuar anti-enflamatuar sitokinlerin ilişki mekanizmasının incelenmesi amaçlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik periodontitis, romatoid artrit, interlökin-1beta, tümör nekrotizan faktör-alfa, interlökin-4, interlökin-10, dişeti oluşu sıvısı.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disease characterized by loss of the periodontal ligament and alveolar bone, and is a major cause of tooth loss. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by synovial inflammation that results in destruction of joint tissues. Chronic periodontitis (CP) has been linked to a variety of systemic medical disorders, including coronary artery disease, osteoporosis and low birth weight, in most cases there is no obvious common disease mechanism even though some shared and potentially pathogenic associations, such as C-reactive protein, have been identified. On the other hand, chronic periodontitis and rheumatoid arthritis are remarkably parallel disease processes that share not only same clinical features, but also pathophysiologic, epidemiological and therapeutic features. The loss of bone and connective tissue in periodontitis, as well as in the synovial joint with RA, is mainly consequence of increased local tissue destruction, for instance, a disturbed balance between tissue formation and degradation. Cytokines participate in the regulation of this process. The pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin (IL)-1 β are important promoters of bone resorption in both diseases. In addition to that, the lack of anti-inflammatory cytokines such as IL-4 and IL-10 may contribute the initiation and progression of inflammation during chronic synovitis in RA joints. The balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines may be crucial for determining the immunopathology of KP and RA.

Therefore, this study aimed to investigate the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) and anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10) in gingival crevicular fluid (GCF) and serum in CP and RA patients. Furthermore, the correlations between the clinical parameters and the levels of cytokines and the pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokine ratio have been evaluated. Forty nine subjects including 17 RA, 16 CP and 16 controls were enrolled. Full mouth periodontal parameters including probing depths (PD), gingival index (GI), plaque index (PI), gingival recession (REC) and clinical

attachment loss (CAL) were measured at six sites for each tooth. GCF samples were collected from six maxillary anterior sites per patients and analyzed for IL-1 β , TNF- α , IL-4 and IL-10 by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 5cc blood samples were obtained from all participants and serum was aliquoted after centrifugation. Serum samples were analyzed for IL-1 β and IL-10 by an enzyme-linked immunosorbent assay.

Control subjects exhibited lower total amounts of IL-1 β and IL-4 in GCF samples compared with both RA and CP groups. Moreover, the control group had significantly higher concentrations IL-10 compared to other groups. The total amount of TNF- α in GCF was lower in RA subjects. The serum concentration and the total amount of IL-1 β were higher in RA group, while the serum concentrations of IL-10 were not different among the groups.

The pro-inflammatory (IL-1 β +TNF- α)/anti-inflammatory (IL-4+IL-10) GCF ratio did not differ among the groups, where the IL-1 β / IL-10 GCF ratio was lower in the control group. However, in serum concentrations the lowest IL-1 β / IL-10 ratio was detected in RA group. IL-1 β / IL-4 and TNF- α / IL-10 GCF ratios were not significantly different among the three groups. The TNF- α / IL-4 GCF ratio was lower in the CP group compared with RA and control groups.

In RA group, negative correlation was found between full mouth plaque index and IL-4 GCF concentrations and IL-4 GCF total amounts. Also strong positive correlations between pro-inflammatory (IL-1 β +TNF- α)/anti-inflammatory (IL-4+IL-10) GCF ratio and plaque index were found in this group. In CP group, negative correlation between probing depth and IL-4 GCF concentration was found.

An imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines plays an important role in both diseases. Future studies should aim to investigate the mechanism of interactions between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine production at molecular and cellular levels at different stages of periodontal lesions in both CP and RA patients.

Key Words: Chronic periodontitis, rheumatoid arthritis, interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-4, interleukin-10, gingival crevicular fluid.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	iii
Özet	iv
İngilizce Özet	vi
İçindekiler Dizini	ix
Kısaltmalar dizini	xii
Şekiller Dizini	xiv
Tablolar Dizini	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Periodontitis	4
2.1.1. Kronik Periodontitisin Patogenezi	6
2.2. Sitokinler	9
2.2.1 Periodontal hastalık patogenezinde sitokinlerin rolü	11
2.2.1.1. Interkøkin-1 (IL-1)	11
2.2.1.2. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)	14
2.2.1.3. Interlökin-4 (IL-4)	16
2.2.1.4. Interlökin-10 (IL-10)	17
2.2.1.5. Interlökin-6 (IL-6)	19
2.2.1.6. Interlökin-2 (IL-2)	19
2.2.1.7. Interlökin-8 (IL-8)	20
2.2.1.8. Interlökin-12 (IL-12)	20
2.2.1.9. İnterlökin-17 (IL-17)	20

2.2.1.10. İnterlökin-11 (IL-11)	21
2.3. Romatoid Artrit	21
2.3.1. Romatoid Artrit Patolojisi ve Patogenezi	24
2.3.2. RA'nın Tanısı ve Tedavisi	26
2.4. Periodontal Hastalık ve Romatoid Artrit İlişkisi	27
2.4.1. RA' nın Sebeplerinden Biri Olarak Periodontitis	30
2.4.2. Periodontitisin Bir Etkeni Olarak RA	31
2.4.3. Ortak Patogenez- Doku Yıkımı	33
2.4.4. Ortak Tedavi Yöntemleri	36
2.4.4.1. Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAII)	36
2.4.4.2. Tetrasiklinler ve analogları	37
2.4.4.3. Bifosfonatlar	37
2.4.4.4. Ornidazol	38
2.4.4.5. Osteoprotegrin	38
2.4.4.6. Anti-TNF- α tedavisi	38
2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)	39
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	43
3.1. Çalışma Grupları	43
3.2. Periodontal Ölçümler	44
3.3. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi	44
3.4. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi	45
3.5. Labaratuar Çalışmaları	45
3.5.1. DOS ve Serum IL-1- β Seviyelerinin Belirlenmesi	45
3.5.2. DOS ve Serum IL-10 Seviyelerinin Belirlenmesi	46
3.5.3. DOS IL-4 Seviyelerinin Belirlenmesi	47

3.5.4. DOS TNF- α Seviyelerinin Belirlenmesi	49
3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler	51
4. BULGULAR	52
4.1. Bireylerin Cinsiyet Ve Yaş Dağılımı	52
4.2. Romatoid Artrit Grubuna Ait Laboratuvar Bulguları	53
4.3. Klinik parametreler	54
4.4. Laboratuvar Bulguları	58
4.4.1. DOS Hacmi	58
4.4.2. DOS IL-1 β Değerleri	59
4.4.3. DOS IL-10 Değerleri	61
4.4.4. DOS IL-4 Değerleri	61
4.4.5. DOS TNF- α Değerleri	63
4.4.6. Serum IL-1 β ve IL-10 Değerleri	64
4.4.7. Pro-Enflamatuar Anti-Enflamatuar Sitokin Değerlerinin Oranları	66
4.4.7.1. IL-1 β / IL-10 DOS ve Serum Değerleri Oranı	66
4.4.7.2. IL-1 β / IL-4 DOS Değerleri Oranı	68
4.4.7.3. TNF α /IL-10 DOS Değerleri Oranı	69
4.4.7.4. TNF α /IL-4 DOS Değerleri Oranı	69
4.4.8. İncelenen Parametreler Arasındaki Korelasyonlar	70
4.4.8.1. Romatoid Artrit Grubu Korelasyonları	70
4.4.8.2. Kronik Periodontitis Grubu Korelasyonları	72
4.4.8.2. Kontrol Grubu Korelasyonları	72
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	90
7. KAYNAKLAR	92

KISALTMALAR

KP	Kronik Periodontitis
RA	Romatoid Artrit
DOS	Dişeti Oluğu Sıvısı
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör
LPS	Lipopolisakkarit
IL	Interlökin
Ig	İmmüoglobulin
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
IFN	İnterferon
MMP	Matriksmetalloproteinaz
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
SD	Sondalama Derinliği
GI	Gingival İndeks
PI	Plak İndeksi
KAS	Klinik Ataşman Seviyesi
PGE ₂	Prostaglandin E 2
OPG	Osteoprotegrin
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü
NO	Nitrik Oksit
CRP	C Reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
RF	Romatoid Faktör
COX	Siklooksijenaz
NSAI	Nansteroidal Antienflamatuar İlaçlar

ILA	Insan lökosit antijeni
GM- CSF	Granülosit Monosit Koloni Stimule Edici Faktör
TPC	Trombosit Partikül Konsantrasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. RA ve Periodontitistn ortak patogenezi	29
Şekil 2.2. RA ve Periodontitis arasındaki patolojik ve genetik ilişki	35
Şekil 3.1. 50µl lik stop solüsyonunun kuyucuklara koyulması	48
Şekil 3.2. IL-4 ve TNF-α mikrotitrasyon plaklarının işlem sonrası görünüşleri	50
Şekil 4.1. Gruplara ait diş sayısı ortalamaları	55
Şekil 4.2. Tüm Ağız Klinik Parametreler	56
Şekil 4.3. Örnek Alınan Bölgelerin Klinik Parametreleri	58
Şekil 4.4. IL-1β DOS Total Miktarı	60
Şekil 4.5. IL-10 DOS Konsantrasyonu	62
Şekil 4.6. IL-4 DOS total miktar	63
Şekil 4.7. IL-1β Serum Konsantrasyonu	65
Şekil 4.8. IL-1β/IL-10 DOS Değerleri Oranı	67
Şekil 4.9. IL-1β/IL-10 Serum Değerleri Oranı	68
Şekil 4.10. TNFα/IL-4 DOS Değerleri Oranı	70

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Gruplara ait cinsiyet dağılımı	52
Tablo 4.2. Gruplara ait yaş ortalamaları (Ort. \pm S.S.)	52
Tablo 4.3. RA grubu hastaların laboratuvar bulguları ve hastalık süreleri	53
Tablo 4.4. RA Grubu Hastaların Kullanmakta oldukları ilaçlar ve dozları	54
Tablo 4.5. Gruplara ait diş sayısı ortalamaları	54
Tablo 4.6. Gruplara ait tüm ağız klinik parametrelerin ortalamaları (Ort. \pm S.S.)	56
Tablo 4.7. Örnek alınan 6 dişin klinik parametre ortalamaları (Ort. \pm S.S.)	57
Tablo 4.8. Gruplara ait DOS hacmi	59
Tablo 4.9. IL-1 β DOS total miktar ve IL-1 β DOS konsantrasyonu ortalamaları	60
Tablo 4.10. IL-10 DOS total miktarı ve DOS konsantrasyonu ortalamaları (Ort. \pm S.S.)	61
Tablo 4.11. IL-4 DOS total miktarı ve DOS konsantrasyonu ortalamaları (Ort. \pm S.S.)	62
Tablo 4.12. TNF- α DOS total miktarı ve DOS konsantrasyonu ortalamaları (Ort. \pm S.S.)	64
Tablo 4.13. IL-1 β ve IL-10 serum konsantrasyon ve total miktar ortalaması (Ort. \pm S.S.)	65
Tablo 4.14. IL-1 β +TNF- α / IL-4+ IL-10 DOS değerleri oranı	66
Tablo 4.15. IL-1 β / IL-10 DOS ve serum değerleri oranı	67
Tablo 4.16. IL-1 β / IL-4 DOS değerleri oranı	68
Tablo 4.17. TNF α /IL-10 DOS değerleri oranı	69
Tablo 4.18. TNF α /IL-4 DOS değerleri oranı	69
Tablo 4.19. Romatoid Artrit Grubu Korelasyonları	71

Tablo 4.20. Kronik Periodontitis Grubu Korelasyonları

72

Tablo 4.21. Kontrol Grubu Korelasyonları

73

1.GİRİŞ

Periodontal hastalık, diş yüzeyindeki bakteriyel birikimlere karşı cevap olarak diş destekleyen dokularda gelişen enflamatuvar süreçtir.¹ Günümüzde periodontal hastalığın etiyolojisi ve prognozu hakkında yeterli bilgiler olmasına karşın periodontal yıkımın mekanizmasına yönelik bilgiler henüz tartışmalı ve sınırlı düzeydedir. Konağın savunma mekanizmasının yıkım sürecinde en önemli faktörlerden biri olduğu yönünde görüş birliği vardır.³ Bu nedenle, son yıllardaki çalışmalar konağın savunma mekanizması ve bunu etkileyen sistemik ve lokal faktörlerin incelenmesine yöneliktir.

Romatoid artrit (RA); sinovyumda enflamasyon ile karakterize, eklem destrüksiyonuna yol açan, bir çok organı etkileyen sistemik, kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Sıklığı ırka ve coğrafyaya göre değişmesine rağmen %1 insidansla en sık görülen enflamatuvar artrittir.¹¹⁴ Romatoid artritte sinovyal dokuda ve sinovyal sıvıda değişen oranlarda bir çok sitokin bulunmaktadır. Romatoid artritin etiopatogenezi tam bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık, cinsiyet, enfeksiyöz ajanlar, otoimmünite, hücrel immün mekanizmalar, kontrolsüz apoptoz ve bazı sitokinler suçlanmaktadır.¹⁰⁴

RA ve periodontitisin karakteristikleri arasında hastalığın seyri, genetik yatkınlık, patogenez gibi birçok ortak özellik bulunmaktadır. Bu özellikleri gözönünde bulundurularak son yıllarda yapılan çalışmalar bu iki hastalığın ilişkisi üzerine yoğunlaşmaktadır. Hem RA, hem de periodontitis patogenezinde birçok sitokin ve MMP'lerin görev aldığı bilinmektedir ve bu moleküllerin çoğunluğu her iki hastalık için ortaktır. Normal hücrel süreçte sitokinlerin etkileri önemlidir, fakat fazla salınımları veya yetersiz inhibisyonlarıyla patofizyolojide aldıkları görevler daha çok dikkati çekmiştir.

Periodontitis ve RA'nın benzer sitokin profilleri vardır; yüksek düzeyde interlökin 1- beta (IL-1 β) ,ümör nekro tizan faktör alfa (TNF- α) gibi pro-enflamatuvar sitokinler, düşük seviyede interlökin-10 (IL-10), transforming growth factor (TGF- β) gibi anti-enflamatuvar sitokinler bulunmaktadır.¹⁵⁵ Bu sitokinler yüksek seviyede matrix metalloproteinazlar (MMP) ve prostaglandinler (PGE2)

ile birlikte periodontitisin aktif fazıyla ilişkilidirler.¹⁵⁸ Aynı şekilde RA'de de yine bu sitokinler, PGE2, nötrofil elastaaz -glukuronidaz MMP'ler ile birlikte RA patogenezinde rol oynamaktadır. IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin düşük olması RA'de kronik sinovitis enflamasyonunun başlaması ve ilerlemesiyle ilişkilidir.¹⁵⁶ Dişeti ve dişetioluğu sıvısında da sitokinlerin bulunması nedeniyle, proenflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimindeki dengesizlik periodontal hastalıklardaki kemik ve kollojen yıkımına neden olmaktadır.

Romatoid artrit ve kronik periodontitis patogenezindeki benzerlikler birçok çalışmada gösterilmiştir. Fakat sitokin benzerliklerini araştırmaya yönelik IL-1 β , IL-4, IL-10 ve TNF- α 'nın beraber değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca romatoid artrit ve periodontiti olan hastaların serum ve dişeti oluğu sıvısındaki IL-1 β , IL-10 seviyelerinin kıyaslandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı romatoid artriti olan kronik periodontiti olan hastaların dişeti oluğu sıvısında bu sitokinlerin seviyeleri ve klinik periodontal parametrelerin beraber değerlendirilmesidir. Çalışmamızın hedefleri şunlardır:

1. Romatoid artrit ve kronik periodontitisli hastaların dişeti oluğu sıvısındaki pro-enflamatuvar (TNF- α , IL-1 β) ve anti-enflamatuvar (IL-10, IL-4) sitokin düzeylerinin incelenmesi
2. Tüm bu bulguların tamamen sağlıklı bireylerin sonuçları ile karşılaştırılması
3. Tüm gruplarda serumdaki IL-1 β , IL-10 seviyelerinin değerlendirilmesi
4. Tüm gruplarda, dişeti oluğu sıvısı ve serumdaki IL-1 β , IL-10 seviyelerinin oranının değerlendirilmesi
5. Sonuçta romatoid artrit ve kronik periodontitisin ortak sitokin profillerinin çıkarılması

2. GENEL BİLGİLER

Periodonsiyum, dişi çevreleyen ve destekleyen dokular bütünüdür ve dişeti, periodontal ligament, kök sementi ve alveoler kemiği içermektedir.¹ Periodontal hastalık ise bu destek dokularda diş yüzeyindeki bakteriyel birikimlere karşı oluşan enflamatuvar cevaptır.² Bakteriyel birikimler nadiren destek dokularda diş kaybına neden olabilecek seviyede yıkıma neden olurlar, genellikle enflamatuvar yıkım sadece dişetinde sınırlı kalır.³

Periodontitis, özel mikroorganizmaların neden olduğu diş destek dokularında enflamasyon, ilerleyen ataşman ve diş kaybıyla sonuçlanan enflamatuvar bir hastalıktır.

Periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında geçmişte birçok farklı sınıflandırma kullanılmış olsa da günümüzde sıklıkla 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisinin düzenlediği “International Workshop for the Classification of Periodontal Diseases” da oluşturulan sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma ana hatlarıyla şu şekildedir:

- Gingival hastalıklar
- Kronik periodontitis
- Agresif periodontitis
- Sistemik hastalıkların yansıması olarak periodontitis
- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Periodonsiyum abseleri
- Endodontik periodontal lezyonlar
- Kazanılmış veya gelişimsel deformiteler ve durumlar

2.1. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis, dişin destek dokularında enflamasyon ve ilerleyen tarzda ataşman ve kemik kaybıyla sonuçlanan enfeksiyöz bir hastalıktır. Cep oluşunu ve/veya dişeti çekilmesiyle karakterizedir. Genel olarak yavaş ilerleyen bir hastalıktır, fakat plak birikimine karşı oluşan konak yanıtını değiştiren çevresel veya sistemik faktörlerin varlığında daha şiddetli bir yıkıma neden olabilir.

Kronik periodontitis, eski adıyla erişkin periodontitisi, periodontitis olgularının en sık izlenen formudur. Yapılan araştırmalarda her dört kişiden üçünde periodontal hastalık varlığı tespit edilirken⁴, yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da periodontal hastalık ve periodontal doku kaybının kadınlara oranla erkeklerde daha fazla olduğu rapor edilmiştir.⁵ Ayrıca irksal farklılıkların da periodontitisin oluşumunda etkili olduğu ve periodontitisin görölme sıklığının siyahlarda beyazlara oranla daha fazla olduğu belirtilmiştir. Kronik periodontitis her yaşta görülebilmekle beraber en sık erişkin bireyleri etkiler. Periodontal dokuların kronik plak birikimine maruz kalma süresinin artması nedeniyle; bireyin yaşı, periodontal hastalık prevalansını arttıran faktörler arasında bulunmaktadır. Aynı çalışmalarda, periodontal hastalığın prevalansının, periodontal olarak etkilediği bölge genişliğinin ve periodontal ataşman kaybı şiddetinin yaşla doğru orantılı olarak arttığı açıkça gösterilmiştir.⁷

Kronik periodontitisin klinik bulguları; dişetinde enflamasyon, sondalamada kanama, periodontal dokuların sondalamaya karşı dirençlerinde azalma, klinik ataşman ve alveoler kemik kaybı olarak sayılabilir. Ayrıca bazı vakalarda dişeti büyümesi veya dişeti çekilmesi, kök ve furkasyon bölgelerinin açığa çıkması, artmış diş mobilitesi de görülebilmektedir.⁶

Kronik periodontitisin teşhisi; marjinal dişetinde kronik enflamatuar değişiklikler, periodontal cep varlığı ve klinik ataşman kaybının yanısıra radyografik olarak kemik kaybının belirlenmesiyle de konabilir. Bu bulgular agresif periodontitis bulgularıyla benzer olmakla birlikte hastanın yaşı, hastalığın ilerleme hızı, agresif periodontitisin olası ailesel yapısı ve agresif periodontitiste

lokal faktörlerin nispeten az oluşu bu iki hastalığın en önemli farklılıkları arasındadır.

Kronik periodontitis bölgesel özellik gösterebilen enflamuar bir hastalıktır. Subgingival plak birikimine bağlı olarak görülen klinik bulgular, dişin bir bölgesinde gözlenirken, plak birikimine maruz kalmayan diğer bölgelerde normal ataşman seviyesi izlenebilmektedir.

Kronik periodontitis hastalığının şiddetine ve etkilenen bölgelerin oranına göre sınıflandırılmaktadır. Hastalığın şiddetine göre yapılan sınıflandırmada ataşman kaybı miktarı dikkate alınmaktadır. Klinik ataşman kaybı 1-3 mm arasında ise hafif şiddetli, 3-5 mm arasında ise orta şiddetli, 5 mm veya daha fazla ise şiddetli olarak sınıflandırılır. Ağız içerisinde etkilenen bölgelerin oranı tüm dişlerin %30'undan az ise lokalize kronik periodontitis, %30'undan fazla ise generalize kronik periodontitis olarak sınıflandırılmaktadır.

Genel olarak, kronik periodontitisin gelişimi yavaştır, fakat sistemik, çevresel ve davranışsal faktörlerin etkisiyle bu ilerleme hızı artış gösterebilmektedir. Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilmekte, yavaş ilerlemesi sebebiyle genellikle otuzlu yaşların ortasında klinik olarak farkedilebilir düzeye gelmektedir. Ayrıca ağız içindeki tüm etkilenmiş alanlarda aynı hızla yıkım izlenmeyebilir, bazı bölgelerde hastalık uzun süre aynı seviyede kalırken, bazı bölgelerde yıkım çok hızlı olabilmektedir. Plak birikiminin yoğun olduğu ve plağın uzaklaştırılmadığı arayüz, furkasyon ve taşkın restorasyonların bulunduğu bölgelerde periodontal yıkım genellikle daha fazladır.

Kronik periodontitisin ana etkeni mikrobiyal dental plaktır. Bu plağın içeriği supra ve subgingival alanlarda farklılık göstermektedir. Hastalıklı subgingival bölgeden alınan plağın mikroskopik incelemesinde, yüksek düzeyde anaerobik (%90) gram negatif (%75) bakteri türlerine rastlanmıştır.^{7,8} Günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* ve

spiroketler periodontitis ile doğrudan ilişkili bulunmuş ve bu yüzden temel periodontopatojenler olarak tanımlanmışlardır.^{9,10}

Risk faktörleri, varlıkları durumunda bir bireyin hastalığa yakalanma olasılığını arttıran çevresel, davranışsal veya biyolojik faktörlerdir. Periodontal hastalıklar için belirlenmiş risk faktörleri arasında: sigara içimi^{11,12}, diyabet, patojenik bakteriler¹³ ve dişler üzerindeki mikrobiyal eklentiler sayılabilir. Plak birikimi periodontal yıkımın birincil nedeni olduğundan plak tutulumuna neden olan veya plağın uzaklaştırılmasını engelleyen değişiklikler hastalığın gelişimini de lokal olarak etkilemektedirler. Bu faktörler arasında diştaşı, subgingival alana uzanan çürük veya restorasyonlar, açığa çıkmış furkasyon bölgeleri, diş çapraşıklıkları, kök yüzeyindeki konkavite ve gelişim olukları sayılabilir.¹

2.1.1. Kronik Periodontitisin Patogenezi

Patogenez terimi genel olarak hastalığın ilerleyişini belirtir. Periodontal hastalığın patogenezi, doğal ve kazanılmış immun cevabı içeren enflamatuvar bir süreçtir.¹⁴ Periodontal hastalık litik enzimlerin aktivasyonu litik enzimlerin üretilmesi ve osteoklastogenezisin uyarılması ile oluşan periodontal dokuların konak cevabına bağlı yıkımıdır.

Periodontitisin oluşması ve ilerlemesi için hastalığa yol açan mikroorganizmaların ortamda bulunması gerekmektedir. Periodontal cepte 500 den fazla türde mikroorganizma tespit edilmiş fakat bunların az bir kısmı etiyolojik ajan olarak tanımlanmıştır. Periodontal mikroorganizmaların patojen özellik gösterebilmeleri için , periodontal dokularda kolonize olabilmeleri, konağın antibakteriyel savunma mekanizmalarını aşabilmeleri, direk doku yıkımını başlatabilecek maddeler salgılayabilmeleri gerekmektedir.

Mikrobiyal enfeksiyonu ortadan kaldırmak ve periodontitis gelişimini önlemek için diş çevresinde birçok mekanizma birlikte rol oynamaktadır. Gingival, sulkuler, birleşim epitelinin bütünlüğü, dokulara bakteri invazyonunu önler. Salya ürünleri ağız boşluğunun düzenli yıkanmasını sağlarken, içeriğindeki aglutinin ve antikorlar sayesinde bakteri ölümüne yol açar. Dişeti oluşu sıvısı da sulkus ve cebin düzenli yıkanmasını sağlamaktadır. Kompleman

proteinleri ve spesifik antikorlar bulunduran serum içeriği sayesinde dişeti oluğu sıvısı (DOS) subgingival plak bakterilerini öldürür. Biyofilm üzerinde biriken nötrofiller plağın apikale ve laterale doğru genişlemesini önler. Epitel ve ekstraselüler matriksteki hızlı deskuamasyon döngüsü hasar görmüş dokuların kısa süre içerisinde yenilenmesini sağlar.^{15,16} Doku içinde bulunan nötrofil, antikor ve kompleman sistemi arasındaki denge periodontal patojenlerin neden olduğu yıkıcı etkilere karşı primer bir savunma yapar. Subgingival plakta bulunan periodontal patojenlerin hastalık başlatmak ve ilerletmek için gerekli olan sayısal seviyeye ulaşmasıyla koruyucu bariyerler geçilmiş olur.¹⁵

Periodontal dokular üzerinde bakterilerin etkileri direkt olarak görülebileceği gibi, dokularda indirekt hasar da oluşabilmektedir. Bakteriyel ürünler, dişeti dokularındaki hücresel yapılara girerek bağ doku ve kemikte yıkıma neden olan hücresel mekanizmaları uyarırlar. Hastalığın erken evrelerinde bakteri ve ürünlerinin direk patolojik etkileri belirgindir. Örneğin P. gingivalis, periodonsiyumda yıkıma neden olan proteaz, kollejenaz, fibrinolizin, fosfolipaz A gibi enzimler salgılamaktadır. Ayrıca oluşan H₂S, NH₃, yağ asitleri gibi metabolik ürünler de çevre hücrelerde toksik etki gösterirler.¹⁷⁻²⁰ Yapılan invitro çalışmalarda lipopolisakkaritler gibi bakteriyel ürünlerin kemik rezorpsiyonunu indüklediği gösterilmiştir.¹⁸ Periodonsiyumun koruyucu elemanları, bakteriyel virulans faktörleriyle aşıldıktan sonra konağa bağlı birçok yıkıcı mekanizma başlatır.

Dental plak, birleşim epitelini boyunca difüzyon gösterebilen çok sayıda metabolit salgılar. Birleşim epitelinden salınan interlökin-1 (IL-1), prostaglandin E₂ (PGE₂) ve matriksmetalloproteinaz (MMP) gibi proinflamatuvar görev yapan aracı moleküller, birleşim epitelini aşip bağdokusuna ulaşır. Bu yolla, dişeti damarları enflame hale gelir, mikrobiyal plağın kemoatraktan sinyalleri ile damardan dokuya doğru lökosit göçü gerçekleşir.¹⁹

Birleşim epitelinde, proinflamatuvar uyarının oluşmasıyla birlikte lokal iltihabi yanıt gerçekleşir. İlk yanıt epitel altındaki venüllerin aktive olması, damar geçirgenliğinin artması, lökosit bağlayan moleküllerin sentezi ve salınımı olarak sıralanabilir. Periodontal iltihabın akut döneminde mikrobiyal tehdide karşı en

önemli lokal yanıt endotellerden göç eden çok sayıda nötrofil tarafından verilir. Enflame damarı terk eden lökosit kemoatraktan yoğunluğunu takip ederek damar epitelinden çıkar, bağ dokusu boyunca ilerler ve gingival sulkusa akarak subgingival plak ve gingival doku arasında bir bariyer oluşturur. Lökosit adezyon yetmezliği sendromu gibi lökosit fonksiyonlarının bozulduğu hastalıklarda hızlı ve şiddetli bir periodontal yıkım gözlenir.²⁰

Akut iltihabi cevabın başlamasından hemen sonra T ve B lenfositler doku infiltratı içinde yoğunlaşmaya başlar. Antijen ve yoğun sitokin varlığında bu hücreler genişleyip çoğalarak CD4+ ve CD8+ T hücrelerini oluştururlar ve B hücreleri de antikör sentezleyen plazma hücrelerine dönüşür.²¹

Makrofajlar, konak cevabını akut iltihabi durumdan bağışıklık sistemine ait aracı moleküllerin konak cevabını şekillendirdiği kronik bir patolojiye dönüştürerek periodontal hastalığın ilerlemesinde anahtar rol oynar . Sağlıklı dokuda az sayıda bulunan makrofajlar, bakteriyel tehditle birlikte antijene özgü olmayan (antijen non-spesifik) mekanizmalarla aktive olurlar. Makrofajlar, doku içinde lipopolisakkaritlerle (LPS) karşılaşarak aktif hücreler haline geldiklerinde, bir grup sitokin ve yüzey reseptörü salgırlar. Bu ürünler patojeni direkt olarak hedef alan, antijene özgü immün cevabı başlatır ve iltihabi yanıtı şiddetlendirir.

Periodontitiste görülen lokal iltihabi ve immün cevap oluşumu şu şekilde özetlenebilir; periodontitise yatkın bireylerde, biyofilmin dişeti oluşunda bulunması diş ve birleşim epitelindeki bağlantıyı bozar. Biyofilm içinde bulunan gram negatif mikroorganizmalardan salınan LPS dişetindeki mikrosirkülasyonu artırır. LPS'lerle aktive olan endotel hücrelerinden interlökin-1 beta (IL-1 β) ve tümör nekrotizan faktör- alfa (TNF- α) gibi sitokinler salınır. Bu sitokinlerin salınımıyla beraber önce nötrofiller, takiben monositler ve lenfositler kan damarlarından çıkarak iltihabi hücre infiltratını oluştururlar. Aktive olan hücrelerden salınan MMP enzimler grubu, kollajen ve bağ dokusu ekstrasellüler matriksinin yıkımına ve periodontal cep oluşumuna neden olurlar. Periodontal lezyon genişledikçe konak hücreleri olan fibroblast, epitel, endotel hücreleri de doku yıkımına neden olan sitokinleri ve enzimleri salgılamaya başlarlar. Aktive

olan makrofajlar ve fibroblastlardan salınan PGE2, IL-1 β , interlökin-6 (IL-6) ve TNF- α sitokinleri alveolar kemik yıkımına yol açar.²²

Periodontal patojenlerin direkt olarak doku hasarına yol açabilen virulans faktörleri olsa da periodontal hastalıkta doku yıkımı, periodontal infeksiyonun tetiklediği konağa ait yıkıcı ve koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Periodontal lezyonlarda izlenen doku kaybının büyük bir kısmı monosit, lenfosit, fibroblast ve diğer konak hücrelerinin aktivasyonu aracılığıyla konak dokuların cevabının bir sonucudur. Bu hücresel elemanların, bakteriyel faktörler, özellikle LPS'nin birleşmesi araşidonik asit metabolitleri ile birlikte prostoglandinler gibi katabolik sitokinlerin ve iltihaba ait aracı moleküllerin üretilmesini uyarır. Açığa çıkan sitokin ve aracı moleküller sayesinde kemik ve ekstrasellüler matriks yıkımına neden olan MMP gibi doku kaynaklı enzimlerin salınımı artmış olur.^{23,24} Bu doku kaynaklı cevap, bakterilerin başlattığı yıkıcı lezyonlardan dokuyu kurtarmak için konak tarafından başlatılır ve kontrol edilir.²⁵

2.2. Sitokinler

Mikroorganizmalarca uyarılan makrofajlar ve diğer hücreler sitokinler olarak tanımlanan ve immunité kapsamında gerçekleşen hücresel reaksiyonları yönlendiren proteinleri salgılar. Geleneksel olarak lökositler tarafından sentezlenmeleri ve lökositlere etki etmeleri göz önüne alınarak, sitokinlerin büyük bölümüne interlökinler denilmiştir. Ancak, günümüzdeki bilgilerin ışığında bu isimlendirmenin doğru olmadığı kabul edilmektedir, çünkü sitokinlerin çoğunun lökositler dışındaki bazı başka hücreler tarafından da sentezlenebildikleri ve etkilerini başka hücreler üzerinde de gösterebildikleri saptanmıştır. Doğal direnç kapsamında ele alınan sitokinlerin büyük bölümü mikroorganizmalarca uyarılan makrofajlarca sentezlenir. Sitokinler hücresel yanıt sırasında da sentezlenebilirler, kazanılmış bağışıklık kapsamında değerlendirilen bu üretim biçiminde, sitokinlerin kaynağı genellikle T lenfositleridir.²⁶

Sitokinler etki gösterdikleri bölgeye göre sınıflandırılabilirler. Sentezledikleri hücreler üzerine gösterdikleri etki otokrin etki, çevreledikleri hücrelere etki etmeleri parakrin etki veya hormonlar gibi dolaşıma karışarak diğer doku ve organlara etki etmeleri endokrin etki olarak isimlendirilmektedir.²⁷ Sitokinlerin biyokimyasal etkileri göz önüne alınarak da sınıflandırılma yapılabilir. Bu sınıflandırmaya göre; enfeksiyöz uyarılara cevap olarak büyük oranda mononükleer fagositlerce sentezlenen proenflamatuar sitokinler; lenfosit ve monositlerin aktivasyonunda, büyüme ve farklılaşmasında görev alan immunoregülatör sitokinler; olgunlaşmamış beyaz kan hücrelerinin büyüme ve gelişimini düzenleyen lökosit gelişimsel sitokinler olarak gruplandırılmaktadır.

Özellikle 1980 lerde hücresel ve moleküler düzeydeki araştırma tekniklerinin gelişimi ve yaygınlaşması ile beraber yapılan çalışmalarda birçok yeni sitokin bulunmuş ve bilinmeyen özellikleri açıklanmıştır. Günümüze kadar 29 interlökin grubu tanımlanmıştır.

Sitokinlerin genel özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

- Hem spesifik hem de spesifik olmayan immün mekanizmalarda salgılanırlar ve immün ve enflamatuar cevabı düzenlerler.
- Sentezlenmeleri kısa, sınırlı ve geçici bir olaydır, genellikle depolanmazlar. Sentezlediklerinde hızlı bir şekilde salgılanırlar.
- Farklı hücre tipleri tarafından sentezlenebilirler ve birçok farklı hücre üzerine etkilidirler.
- Farklı tipteki sitokinler benzer etkileri gösterebilirler.
- Sitokinler, diğer sitokinlerin sentezini ve aktivitelerini etkileyebilirler.
- Diğer polipeptid hormonlar gibi, hedef hücrenin yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.
- Sitokinlere verilen hücresel cevap genellikle yavaştır ve birkaç saat içinde oluşur. Hücre cevabı lokal konsantrasyona, hücre tipine ve diğer hücre düzenleyicilere bağlıdır.

- Birçok hedef hücre için, büyüme faktörleri gibi hücre bölünmesinde düzenleyici etki gösterirler.

2.2.1. Periodontal Hastalık Patogenezinde Sitokinlerin Rolü

Periodontal hastalıklar, diş üzerinde ve gingival sulkusta biriken bakterilerce başlatılsa da, bağ doku ve kemik yıkımında ve hastalığın ilerleyişinde ana rol konak cevabına aittir. Periodontal doku kaybının seviyesi, doku yıkımını stimüle eden ve inhibe eden sitokinlerin arasındaki dengeye bağlıdır. Kemik rezorpsiyonunu başlatan enflamatuar medyatörlerin kritik seviyeye ulaşması IL-1,-6,-11,-17, TNF- α gibi proenflamatuar sitokinlerin salınmasına bağlıdır. Buna karşılık, IL-4,-10, -12, -13, -18, interferon-beta ve – gamma gibi antienflamatuar sitokinler kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler.²⁸

Kısaca, bakteriyel enfeksiyona cevap olarak oluşan doku yıkımı, proenflamatuar sitokinler tarafından yürütülürken, antienflamatuar sitokinler yıkım sürecini kontrol etmeye çalışırlar.²⁹

Periodontal hastalık patogenezinde sitokin cevabının kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Mikrobiyal plağa karşı verilen uygun bir sitokin cevabın, koruyucu bir immün denge ve stabil bir periodontal hastalık durumuyla ilişkili olduğu kabul edilir. Uygun olmayan bir cevabın ise, doku yıkımını arttıracak şekilde immün dengeyi değiştirerek periodontal hastalığın ilerlemesine neden olacağı düşünülmektedir.^{30,32}. Bu etkileri nedeniyle periodontolojide en çok araştırılan sitokinlerin bazıları şunlardır;

2.2.1.1. İnterkökin-1 (IL-1)

Periodontal hastalık patogenezinde en önemli proenflamatuar sitokinlerden biri olan IL-1'in birçok biyolojik aktivitesi bulunmaktadır ve enflamasyonda sentezlenen birçok geni regüle eder.³¹ IL-1, aktive edilmiş mononükleer fagositlerden, dokuda bulunan monosit , makrofaj, lenfosit, nötrofil ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. Bununla beraber, keratinositler, endotelial hücreler de dahil olmak üzere uygun şekilde uyarıldıklarında birçok farklı hücreden de sentezlenebileceği rapor edilmiştir.³² Son yıllarda IL-1

salınımını tetikleyen çok sayıda ajan bulunmuştur, bunlar antijenler, lenfokinler, çeşitli enflamatuar ajanlar, mikroorganizmalar ve onların ürünleri olarak sıralanabilir.³³

Birbirleriyle agonist etkili IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki ana izoformu bulunur. IL-1 α predominant olarak membrana bağlı iken IL-1 β salınımı yapılan primer izoformdur. IL-1 α ve IL-1 β aminoasit düzeyin de sadece %27 oranında benzerlik göstermelerine rağmen ortak biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. IL-1 β , IL-1 α 'dan 10-50 kat daha yüksek düzeyde sentezlenir ve pro-inflamatuar özellikleri daha güçlüdür.³⁴

Ayrıca konak hücre uyarımı gerekmeksizin IL-1 reseptörüne bağlanarak etki gösteren IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) bulunmaktadır. IL-1Ra; IL-1 ailesinin diğer üyeleri gibi monosit, makrofaj, nötrofil ve diğer hücrelerden salgılanan bir glikoproteindir.^{35,36} Bilinen fonksiyonu, IL-1 reseptörlerine bağlanarak, IL-1'i ve IL-1'e bağlı olarak gerçekleşen hücre içine sinyal iletimini engellemektir.³⁷ IL-1Ra ve IL-1 seviyeleri arasındaki denge bölgesel olarak dokuda IL-1'e ait fizyolojik ve patofizyolojik dengeyi etkiler. IL-1Ra'nın, çeşitli iltihap, enfeksiyon ve cerrahi sonrası durumda karaciğerden sentezlenmesi ile dolaşımdaki düzeyinin arttığı gösterilmiştir.³⁸ Bu duruma bağlı olarak dolaşımdan dokulara geçiş yapan IL-1Ra dokuda IL-1Ra'nın IL-1'e oranını dengeler. IL-1Ra'nın reseptör üzerindeki etkisinden dolayı ancak 100 katı ve daha fazla oranda IL-1Ra, IL-1'in hedef hücreler üzerindeki etkilerini baskılamaya yetmektedir. IL-1Ra'nın reseptörler üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, IL-1'in hedef hücreler üzerindeki etkilerini baskılamak için gerekli IL-1Ra düzeyinin, 100 kat veya daha fazla oranda olması gerektiği bildirilmiştir.³⁹ Bu nedenle, IL-1Ra'nın dokuda IL-1 etkilerini baskılayabilmesi için aşırı oranda sentezlenmesi ve salınması gerekmektedir.

Hedef hücreleri üzerinde IL-1 reseptör-1 (IL-1R1) ve IL-1 reseptör-2 (IL-1R2) olmak üzere iki IL-1 reseptörü bulunmaktadır.⁴⁰ IL-1R1, IL-1'e bağlanılarak verilen cevapların çoğunluğuna aracılık ederken, IL-1R2 genellikle aldatıcı reseptör olarak işlem görmektedir.⁴¹⁻⁴³ Fakat bazı çalışmalarda, IL-1R2'nin hücrel aktiviteyi yönlendirdiği ve enflamasyon bölgesinde IL-1 in endojenöz

inhibitörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir.^{42,46} Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-1'in biyolojik etkilerinden bazıları; enflamatuar hücrelerin enfeksiyon alanına girişini sağlamak, kemik rezorpsiyonunu düzenlemek, monosit ve fibroblastlardan salgılanan eikosanoidleri stimüle etmek, ekstrasellüler matriks proteinlerini yıkan matriks metalloproteinazlarının salınımını stimüle etmek ve immun cevabın birçok aşamasına katılmak olarak sayılabilir.

Periodontal hastalık ve IL-1 seviyelerinin ilişkilerini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. IL-1 düzeyinin hem hastalıklı dokuda hem de periodontal yıkım gözlenen dişlerin dişeti oluğu sıvısında (DOS), sağlıklı bölgelere nazaran yüksek seviyelerde bulunmuştur ve dokuda ve DOS da yüksek seviyede bulunmasının aktif hastalıkla ilişkili olduğu hayvan modelinde gösterilmiştir.⁴²⁻⁴⁵ IL-1'in total miktarı ve dokudaki konsantrasyonu ile periodontal hastalıkta görülen iltihap ve yıkım arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, IL-1β'nın hastalıklı gingival dokuda arttığı gözlenmiştir.⁴³ Bu çalışma da ayrıca periodontal yıkımın izlendiği dişlerin gingival indeks, plak indeksi, daha az oranda olmakla birlikte periodontal cep derinliği ile doku IL-1β konsantrasyonu ve bu bölgelerdeki enflamatuar hücre infiltrasyonu yüzdesi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, iltihaplı dokuda saptanan total IL-1β düzeyinin periodontal hastalığın klinik şiddeti ve histopatolojik bulgularıyla uyum gösterdiğini ortaya koymuştur.

IL-1, nötrofil ve monositik hücreler üzerindeki kompleman, Fc reseptörleri, fibroblast ve lökositlerdeki adezyon moleküllerini arttırmaktadır. Böylece iltihabi bölgeye hücrelerin göçünü ve tutunmasını etkileyerek iltihabi infiltratın oluşmasını sağlar. IL-1'in ayrıca konak immun sisteminin modülasyonunda da önemli rolü vardır. T hücre proliferasyonunu stimüle eder, T lenfositlerinden lenfokin sentezini artırır, B hücrelerinden antikor üretimini artırır ve interferon sentezini indükler.⁴⁴⁻⁴⁶

IL-1, kendi etkisini güçlendirmek için bir çok başka hücreden IL-1 salınımını tetikler. IL-1 aktivitesi, IL-1Ra tarafından kontrol edilirken ve IL-1Ra düzeyi, steroidler, IL-4 ve IL-10 gibi anti-enflamatuar sitokinler tarafından baskılanır.⁴⁵ Ayrıca IL-1 diğer sitokinlerin sentezini de arttırmaktadır.

IL-1 α ve IL-1 β , monosit ve fibroblastlardan büyük miktarlarda PGE2 ve MMP salınmasını indükleyerek bağ dokusu katabolizması ve kemik rezorpsiyonunun güçlü aktivatörleri olarak görev yaparlar.⁴⁶ IL-1 ve TNF- α , kronik iltihabi hastalıklardaki anahtar aracı moleküller olup, periodontal hastalıkta görülen kemik kaybı ve doku yıkımını başlatma potansiyeline sahiptirler. IL-1'in fibroblastlarda kollajenaz sentezini artırdığı hücre kültüründe gösterilmiştir.⁴⁷ Kemik demineralizasyonuna neden olduğu bilinen en güçlü molekül IL-1'dir.⁴⁸ TNF- α ile sinerjistik etki göstererek kemik yıkımını stimule eder⁴⁹ ve bağ dokusu değişikliklerine⁵⁰ yol açarlar. DOS'daki kemik yıkım aktivitesini ölçmek için planlanmış bir çalışmada; periodontitis hastaları ve sağlıklı bireylerin DOS örneklerinde IL-1 α , IL-1 β ve PGE2 konsantrasyonları belirlenmiştir. Elde edilen DOS örnekleri, sulandırılarak kültürde bulunan fare kalvarium hücrelerine aktarıldığında bu sitokinlerin osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artıracak aktiviteye sahip olduğu ve bu aktivitenin özellikle IL-1 α ile ilişkili olduğu öne sürülmüş, bununla beraber kültür ortamına eklenen IL-1Ra'nın DOS kaynaklı osteoklastik aktiviteyi tamamen baskıladığı da gösterilmiştir.⁵¹ Kemik rezorpsiyon aktivitesi ölçülen bir başka çalışmada, periodontal olarak açılmalı veya horizontal kemik kaybı gösteren bölgeler ile periodontal olarak sağlıklı bölgeler tedavi öncesi ve sonrasında DOS içeriğindeki IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra konsantrasyonları bakımından karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, periodontitisli bölgelerin tedavi öncesindeki sitokin düzeylerinde, aynı zamanda kemik rezorpsiyon aktivitelerinde tedavi sonrasında göre anlamlı bir yükseklik olduğu tespit edilmiştir. DOS içeriğinde bulunan kemik yıkım aktivitesine eşlik edebileceği belirtilmekle beraber kemik yıkım aktivitesinde IL-1 α , IL-1 β 'nin önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür.⁵²

2.2.1.2. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)

İlk olarak LPS ile tedavi edilen hayvanların serumunda bir tümör nekroz mediatörü olarak tanımlanmıştır. Tümör inhibisyonu yapan ve endotoksinlerin uygulanması sonrası nekroza yol açan bir materyali tanımlamak için bu isim verilmiştir. TNF- α ve lenfotoksin- α olarak da bilinen TNF- β olmak üzere iki alt

grubu vardır.⁵³ TNF'nin yapısal olarak benzer iki ayrı hücre yüzey reseptörü vardır; TNF reseptör-1 (TNFR1) ve TNF reseptör-2(TNFR2).⁵⁴ Bu iki reseptörün farklı sitoplazmik etki alanları vardır bu yüzden farklı sinyal yollarını aktive ederler. Enflamatuar etkilerin çoğunluğu TNFR1 e bağlıdır, TNFR2 ise TNF stimülasyonuna hassasiyeti artırır ve TNFR1 tarafından verilen cevabı geliştirir.^{55,56}

TNF, IL-1 gibi periodontal dokulardaki bir çok hücreden salınmaktadır.Bu hücreler arasında; monositler, polimorfonükleer lökositler, dişeti ve periodontal ligament fibroblastları, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve osteoblastlar sayılabilir.^{57,58} TNF durağan makrofajlar tarafından üretilmez veya depolanmaz, LPS ile stimülasyon sonrası üretilir veya salınır. Çok sayıda hücreden salındığı gibi yine çok sayıda hücreyi etkileyebilmektedir. Genel olarak biyolojik etkileri şunlardır: fibroblastları uyararak kollejenaz salınması için uyarır, vasküler permeabilityi artırır, IL-1 α ve β , IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin ve MMP lerin salınımını indükler, adezyon moleküllerinin üretimini artırır, osteoprotegrin (OPG) ve NF- κ B'nin reseptör aktivatör faktörü gibi osteoklast farklılaşmasında görevli faktörlerin üretimini etkiler, ayrıca IL-1'le sinerjik etki göstererek kemik rezorpsiyonunu artırır.^{59,60}

Yapılan çalışmalarda, matriks üreten hücrelerin apoptozisini indükleyerek periodontal yara iyileşmesini kötü etkilediği gösterilmiştir.^{61,62} Ayrıca, periodontal ligament hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada TNF'nin, fokal adezyon ve stress formasyonunu artırarak hücresel adezyon yeteneğini arttırdığı böylelikle hücre migrasyonunu geciktirdiği gösterilmiştir. Çalışmada bu etkilerinin doza bağımlı olduğu ve önemli etkilerini 10ng/ml konsantrasyonda gösterdiği belirtilmiştir.⁶³

Hayvanlarda yapılan bir deneysel periodontitis çalışmasında, proenflamatuar sitokinlerin, kemiğe yakın bölgelerde enflamatuar cevabı tamamlayıcı rol oynadıkları gösterilmiştir. Bu hayvan deneyinde deneysel periodontitis P.Gingivalis emdirilmiş ipek ligatürlerle oluşturulmuştur. Deney grubu hayvanlarına 6 hafta süresince TNF- α ve IL-1 antagonisti enjekte edilmiştir. Kemiğe yakın bölgelerden alınan bağ doku örneklerinde, deney

grubunda kontrol grubuna oranla kemik kaybının %60 azaldığı, osteoklast formasyonunun %67, enflamatuar hücre birikiminin ise %80 azaldığı gösterilmiştir.⁶⁴

Sigara içen ve içmeyen bireylerde yapılan bir çalışmada, periodontitis hastalarında DOS da TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur.⁶⁵ Bir diğer çalışmada ise, sigara içen ve içmeyen bireylerde periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS IL-6 ve TNF- α değerleri incelenmiş ve gruplar arasında ve tedavi sonrası 6 aylık süreçte fark bulunamamıştır.⁶⁶ Bu sonuç, enflamatuar medyatörlerin salınımının bölgeden bölgeye ve kişiden kişiye değiştiğini ve periodontitis hastalarında enflamatuar medyatör salınımının lokal bakteri kompozisyonu gibi birçok faktörden etkilendiği fikrini desteklemektedir.⁶⁷

TNF'nin periodontal hastalık için bir gösterge olabileceği yaygın bir kanıdır. TNF- α nın sığ ceplerde de yüksek seviyede bulunmasını, çalışmacılar TNF nin periodontal hastalığın klinik olarak henüz belirgin olmadığı bölgelerde de bulunmasına bağlamaktadırlar.⁶⁸

2.2.1.3. Interlökin-4 (IL-4)

T hücresi kaynaklı, B hücresi stimulan faktör olarak tanımlanan IL-4 anti-enflamatuar bir sitokindir.⁶⁹ Temel olarak Th2 hücrelerinden salınmakla birlikte, makrofajlar, monositler, mast hücreleri, bazofiller, fibroblast ve endotel hücrelerinden de salınımları yapılmaktadır.⁷⁰

İmmunoenflamatuar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynayan IL-4, Th 1 hücrelerini inhibe ederken, Th-2 tip immun cevabı stimule eder. Diğer biyolojik etkileri arasında; makrofaj fonksiyonunu azaltmak, monositlerin apoptozisini indüklemek, LPS ler için anahtar reseptörlerden biri olan CD14 reseptörünü azaltmak, B hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve diferansiyasyonunu yapmak, proenflamatuar sitokin sentezini inhibe etmek ve antienflamatuar etkili IL-1 reseptör antagonisti üretimini arttırmak sayılabilir.⁷¹⁻⁷⁵ Bunların yanı sıra IL-4'ün reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri ve prostaglandinler gibi diğer proenfalamuar medyatörlerin üretimini inhibe ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{72,73}

IL-4'ün periodontal dokularda düşük seviyede bulunması, periodontal hastalık aktivitesi ve hastalığın ilerleyişiyle ilişkili bulunmuştur. IL-4 seviyesinin düşük olduğu periodontitis bölgelerinde, aktif makrofajların inatçı akümüasyonu ve artmış doku yıkımı izlenmiştir. Bu çalışmada, gingival enflamasyon bölgesinde IL-4'ün olmayışı gingivitisin periodontitise ilerleyişi ile ilişkilendirilmiştir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, periodontal olarak sağlıklı, gingivitis ve kronik periodontitis hastalarında, periodontal tedavi öncesi ve sonrası IL-4 DOS seviyeleri incelenmiştir. Periodontal olarak sağlıktan hastalığa doğru ilerlendiğinde IL-4 seviyesinde düşüş olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada, periodontal tedavi sonrası IL-4 seviyesinde artış saptanmıştır, bu bulguyu çalışmacılar IL-4'ün periodontal enflamasyonun remisyonu ve ilerleyişi ile ilişkili olmasına bağlamışlardır.⁷⁴

Agresif periodontitis ve IL-4 ilişkilerinin incelendiği birçok çalışma vardır. Bunlardan bir tanesinde IL-4 seviyesinin sağlıklı kontrol bölgelerinde yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmacılar IL-4 seviyesi ve sondlamada kanama, cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi arasında ters korelasyon bulmuşlardır.⁷⁵ Diğer bir çalışmada ise, IL-4 genotipi ve agresif periodontitis arasında ilişki saptanamamıştır ve IL-4 'ün agresif periodontitisin etyopatogenezinde tek başına etkili olmadığı bildirilmiştir.⁷⁶

2.2.1.4. Interlökin-10 (IL-10)

İmmün ve enflamatuar cevabın baskılanmasında önemli rol oynayan IL-10'un başlangıçta sadece makrofajlardan sitokin sentezini inhibe ettiği düşünülmekteyken⁷⁷ günümüzde, monosit ve makrofaj fonksiyonunun etkili bir baskılayıcısı olduğu gösterilmiştir. IL-10 Th0, Th1, Th2 gibi T hücrelerinden, B hücrelerinden ve aktivasyon sonrası monosit ve makrofajlardan enflamasyona cevap olarak salınmaktadır.⁷⁸

İn vivo olarak yapılan çalışmalarda birçok hücre tipi üzerinde anti-enflamatuar veya immunosupresif etkisi olduğu gösterilmiştir.⁷⁹ IL-10'un biyolojik etkileri şu şekilde sıralanabilir; T hücrelerinin proliferasyonunu ve

sitokin salgılamasını baskılanması, makrofaj fonksiyonunu ve IL-12 üretimini baskılanması, yine makrofaj kaynaklı IL-1,IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuar sitokin üretiminin baskılanması, nitrik oksit ve prostaglandin sentezinin baskılanması, IFN- γ üretiminin baskılanması, B hücrelerinin farklılaşması ve proliferasyonunun arttırılması, IL-1Ra üretiminin arttırılması ve preosteoklastların proliferasyonunu azaltarak kemik kaybını inhibe etmesi.⁸⁰⁻⁸²

Pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki dengenin sağlanmasındaki önemli rolü nedeniyle, sepsis, hepatit, tüberküloz, hemolitik anemi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.⁸¹ Kronik periodontitiste, IL-10'un immunopatogenezdeki rolünü tam olarak belirleyebilmek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Periodontitisli bireylerde, gingival makrofaj ve T hücrelerinden artmış IL-10 sentezi vardır.⁸² Bu Th 2 cevabı ilerleyen periodontal hastalıkta görülmektedir. Pro-enflamatuar sitokin üretimini inhibe etmesi nedeniyle, periodontitis hastalarında lokal immun cevabın regülasyonunda rol oynamaktadır. Enflame dişeti dokusunda, otoreaktif B hücreleri, IL-6 ve IL-10 seviyeleri, sağlıklı hastaların periferik kan seviyelerinden yüksek bulunmuştur.⁸³

IL-10 gen polimorfizmi ve şiddetli periodontitis ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte elde edilen sonuçlar çelişkilidir. İsveç ve Brezilya popülasyonunda gen polimorfizmi ve periodontal yıkım arasında ilişki saptanırken, Japonlarda herhangi bir ilişki saptanamamıştır.⁸⁴⁻⁸⁶ Sonuçlardaki bu farklılıklar, etnik gruplar arasında birçok genetik alelde çeşitlilik olmasına bağlanmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da, kronik periodontitise yatkınlığın belirlenmesinde IL-10 gen polimorfizminin etkin bir gösterge olabileceği sonucuna varılmıştır.⁸⁵

Fareler üzerinde yapılan bir dizi çalışmada, IL-10 eksikliğinde daha fazla periodontal alveoler kemik kaybı gözlenmiştir. Erken dönemde, IL-10 eksikliği olan ve olmayan hayvanlar arasında fark bulunamazken ileri dönemlerde kemik kaybı belirgin oranda artmıştır. Sonuç olarak, IL-10 eksikliği olan farelerin geç başlayan spontan alveoler kemik kaybına daha duyarlı oldukları ve kemik rezorbsiyonunun sistemik bir belirleyicisi olan tip-1 kollajen C- telopeptid in serum seviyesinde artış olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar IL-10'un, alveoler

kemik kaybı patogenezinde konağa bağlı önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir.^{86,87}

2.2.1.5. Interlökin-6 (IL-6)

Enflamasyon, konak savunması, doku hasarı ile ilişkili birçok humoral ve hücresele immun etkileri olan multifonksiyonel bir sitokindir. IL-1, TNF- α , bakteriyal ürünler ve viral enfeksiyonlar gibi enflamatuvar uyarılara cevap olarak, monositler, fibroblastlar, vasküler endotel hücreleri, aktif T hücreleri ve B hücreleri gibi birçok hücreden salınır.⁸⁸ Biyolojik etkileri arasında; B- hücre farklılaşması, T hücrelerinin proliferasyonu, B- hücrelerinden Ig salınımı stimülasyonu, akut faz protein sentezini stimülasyonu, kompleman basamaklarını aktivasyonu, öncü hücrelerden osteoklast gelişiminin stimülasyonu, IL-1 β ile sinerjik etki yaparak, kemik rezorpsiyonunun indüklenmesi bulunmaktadır.^{89,90}

Dişeti biyopsilerinde, sağlıklı dokulara oranla hastalıklı bölgelerde IL-6 miktarının daha fazla olduğu gösterilmiştir, DOS çalışmalarında ise periodontal yıkımın gözleendiği bölgelerde sağlıklı bölgelere oranla IL-6'nın anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır.^{91,92} Periodontal hastalık için etkin bir indikatör veya diagnostik bir belirleyici olduğu düşünölmektedir.⁹³

2.2.1.6. Interlökin-2 (IL-2)

Sistemik hastalıklar ve periodontal hastalıkların varlığında, patolojik enflamatuvar aktivitede önemli bir belirleyici olan IL-2'nin ana kaynağı T hücreleridir.⁹⁴ Diğer sitokinler gibi çok fonksiyonlu bir sitokindir, B hücre aktivasyonu, makrofaj ve NK hücrelerinin stimülasyonu ve T hücre proliferasyonu yapar. Ayrıca kemik rezorpsiyonunda, osteoklast aktivitesini stimüle eder.⁹⁵

Kemik kaybı olan kronik enflame periodontal dokulardaki lenfositlerde artmış IL-2 sentezi saptanmıştır.⁹⁶ Yapılan çalışmalarda, normal bireylerle kıyaslandığında, periodontitis hastalarında artmış IL-2 seviyesi bulunmuştur.⁹⁷

2.2.1.7. Interlökin-8 (IL-8)

Kemoatraktan olan IL-8, LPS, IL-1 veya TNF- α 'ya cevap olarak çoğunlukla makrofajlardan salınır.⁹⁸ Ayrıca lenfositler, fibroblastlar, endotel ve epitel hücreleri gibi birçok hücre grubundan salınabilir. Özellikle birleşim epiteli ve makrofajlarla ilişkili olarak periodontitis lezyonlarında yüksek seviyede bulunur. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla periodontitis hastalarında DOS da daha yüksek seviyelerde bulunmuştur.⁹⁹ Bunun yanında, nötrofiller için kemoatraktandır ve MMP aktivitelerinin stimule edilmesi aracılığı ile periodontal lezyonlarda kollajen yıkımıyla ilişkilidir. Diğer biyolojik etkileri arasında; monosit ve T hücrelerini uyararak, süperoksit ve H₂O₂ üretimini indüklemek sayılabilir.¹⁰⁰

2.2.1.8. Interlökin-12 (IL-12)

Temel olarak monosit ve makrofajlar, keratinositler, langerhans hücreleri, nötrofillerden salınırken, az miktarda da B hücreleri tarafından salınabilir. IL-12, Th1 hücrelerinin farklılaşmasında anahtar rol oynar, ayrıca NK ve T hücrelerinin büyümesini ve sitotoksik aktivitelerini stimule eder. Fagositik hücrelerin rol aldığı doğal immünite ve T hücrelerinin rol aldığı kazanılmış immünite arasında bağ kurar.¹⁰¹

2.2.1.9. Interlökin-17 (IL-17)

Özellikle aktive T hücrelerinden az miktarda da nötrofillerden salınan pro-enflamatuar bir sitokindir. IL-17, epitel, endotel ve fibroblast hücrelerini, IL-6, IL-8 ve PGE₂ üretimi için uyarır. Ayrıca osteoblastlardan, RANKL sentezini induktör ve IL-1 TNF- α ile benzer özellik göstererek osteoklast kaynaklı kemik rezorpsiyonunu etkiler. Bunların yanında, makrofajlarda pro-enflamatuar sitokin sentezini arttırdığı ve invitro olarak IL-6'nın sentezinde TNF- α ile sinerjik etkisi olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, periodontal açıdan sağlıklı bölgelerde, hastalıklı bölgelere kıyasla daha düşük seviyede bulunmuştur. Diğer sitokinlerle birlikte, periodontal hastalığın etiyopatogenezinde rol oynamaktadır.¹⁰²

2.2.1.10. Interlökin-11 (IL-11)

IL-1, TNF, TGF- β , paratiroid hormon gibi etkenlere cevap olarak osteoblast ve fibroblastlardan salınır. MMP-1'in doku inhibitörünü stimule ederek doku hasarını azaltır. Bağ doku hücreleri üzerinde hem pro-enflamatuar hem de anti-enflamatuar etkisi vardır. Bu etkilerinin yanında, B hücresi stimülasyonu yapar, immunoglobulin üretimini artırır, makrofajlardan TNF, IL-1, IL-12 ve nitrik oksit sentezini azaltır.¹⁰³

Periodontolojide yapılan çalışmalarda da benzer şekilde, IL-12 gibi pro-enflamatuar medyatörlerin sentezinin inhibe ederek ve CD4 T hücre polarizasyonunu artırarak periodontal hastalığın ilerleyişini baskılar.

2.3. Romatoid Artrit

Günümüzde en sık görülen enflamatuar eklem hastalıklarından birisi olan Romatoid Artrit (RA), primer olarak sinoviyal dokuları tutan, süregelen seyirli, etyolojisi bilinmeyen, yangısal türde, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. RA, bireylerin yaşam beklentisini kısaltır ve etkilenen hastaların çoğunda yaşam kalitesini bozar.¹⁰⁴

Tüm dünya popülasyonunda prevalans ortalama % 0,5-1 iken insidansı yılda 10000 de 2-5 yeni bulgudur. Birçok romatizmal hastalıkta olduğu gibi RA'nın da kesin nedeni bilinmemektedir, ancak immunogenetik, hormonal ve çevresel bir takım faktörlerin rolü olduğu kabul edilmektedir. Bu faktörlerin etkisiyle, hastalığın görülme sıklığı ülkeler ve toplumlar arasında değişmektedir. Ancak hastalık dünyanın her yerinde görülür ve tüm ırkları etkileyebilir.¹⁰⁵

RA genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Hastalık en sık dördüncü ve beşinci dekatlarda başlamakta, hastaların %80'inde 35-50 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda daha sık ve erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür. Ancak ileri yaşlarda her iki cinste de görülme sıklığının eşitlendiği bildirilmektedir.¹⁰⁶ Oral kontraseptiflerin RA riskini azalttığı ve RA'nın hamilelikte remisyona girip postpartum döneminde alevlendiği bilinmektedir.¹⁰⁷

Dikkatli bir klinik değerlendirme hastalığın erken dönemde tanısının konmasını ve erken tedaviyle olası erozyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. Eklem belirtileri en sık rastlanan belirtilerdir. Sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik görülür. En sık tutulan eklemler metakarpofarlanjial, el bilekleri ve proksimal interfalanjial eklemlerdir. Eklem tutulumu simetrik ve ilerlemiş vakalarda ellerde düğme iliği, kuğu boynu deformiteleri, ulnar deviasyon gelişebilir. RA, sistemik enflamatuvar bir hastalıktır ve birçok eklem dışı bulgusu vardır. Hematolojik bulgular arasında en fazla anemi ve trombositoz gözlenir. Özellikle seropozitif kişilerde hastalığın seyri sırasında romatoid nodüller görülebilir. Nodül sıklığı ile romatoid faktör (RF) titresi ve sinovit şiddeti arasında korelasyon vardır. Göz komplikasyonları oldukça sıktır, göz kuruluğu bu tip hastalarda sıkça görülür, hastalar gözlerinde yabancı cisim hissinden yakınır. RA de en sık gözlenen kardiyak bulgu perikardittir, daha nadir olarak da miyokardite rastlanır. Genelde semptom vermezler ve hastalık kontrol altına alındığında bunlar gerilerler. RA da nörolojik komplikasyonlar daha çok periferik sinirleri etkiler ve nöropati gelişme insidansı %1,2- 9,8'dir.¹⁰⁸

RA için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastalığın başlangıç evresinde, seyrinde ve kronik dönemde laboratuvar değerleri farklı olabilir, ayrıca verilen tedavi de laboratuvar değerlerini değiştirebilir. Başlangıç döneminde karaciğer, böbrek fonksiyonlarını gösteren testler genelde normaldir, hafif anemi ve trombositoz gözlenebilir. Hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) ve C- Reaktif protein(CRP) düzeyleri genelde artar. Genellikle ölçülen RF, IgG nin Fc kısmına bağlanan IgM molekülünden meydana gelir, başlangıç dönemindeki hastaların%70'inde pozitifdir. Bu oran ilerleyen yıllarda artar. RF negatif olan hastalar seronegatif olarak kabul edilir. Başlangıçtan itibaren var olan yüksek titrede RF pozitifliği ağır klinik seyrin göstergesidir. RA serumundaki RF'nin en önemli kaynağı B lenfositleridir. Ancak RF pozitifliği, RA için özgül değildir. B hücre hiperaktivitesiyle seyreden enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklarda, hiperglobulinemilerde ve B hücre lenfoproliferatif hastalıklarında da görülebilir. Anti-CCP'de hastalığın erken döneminden itibaren saptanabilir ve RF gibi agresif seyir gösterebilir.

RA'da radyolojik bulgular daha çok eklemleri ilgilendirir. RA'lı hastaların radyolojik incelemesi hastalığın tanısı, takibi, tedaviye cevabı ve cerrahinin gerekliliğinin değerlendirilmesinde önemlidir. Bunlar erken ve geç dönem olarak iki grupta incelenirler. Erken dönem değişiklikleri; yumuşak doku şişliği, periartüküler osteoporoz, periostit, eklem aralığında daralma, erozyonlardır. Geç dönemdeki değişiklikler ise; eklem yüzeyindeki belirgin düzensizlik, sublokasyonlar, genel osteoporoz, eklem deformiteleri, dejeneratif değişiklikler, destrüktif değişiklikler, kemik ankilozudur.¹⁰⁹

RA, genetik yatkınlığı olan bir kişinin tetikleyici çevresel faktörlerle karşılaşması sonucu ortaya çıkan multifaktoriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. RA için genel risk faktörleri şunlardır:

Genetik faktörler. Hem RA gelişme riskinin hem de hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İkizlerde yapılan çalışmalar monozigotik ikizlerde yaklaşık %20, dizigotik ikizlerde yaklaşık %5 lik bir uyumu göstermiştir. RA, seropozitif bireyin birinci derece akrabalarında yaklaşık dört kat daha fazla görülmektedir.¹¹⁰ RA da genetik yatkınlığın %30-50'sinden insan lökosit antijen (İLA) bölgesi sorumludur. RA ve İLA DR4 arasındaki ilişki, bu bölgede tanımlanmış en kuvvetli ilişkidir. İLA DR4 ün RA'ya katkısının hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erezyon gelişimi üzerine etkili olduğu da iddia edilmiştir.¹¹¹

Enfeksiyöz ajanlar. Enfeksiyöz ajanlar, üzerinde en çok durulan etiyolojik faktör olmakla birlikte, bugüne kadar elde edilen bilgiler, etiyolojideki rollerini kanıtlamada yetersizdir. Mikobakteriler, streptokoklar, escherichia coli, helicobacter pylori özellikle de Epstein- Barr virus (EBV) en çok üzerinde durulan mikroorganizmalardır.

Cinsiyet ve hormonal sistem: RA, kadınlarda daha sık görülmekte ve daha şiddetli seyretmektedir. Doğum yapmamış kadınlarda RA gelişme riski 2-3 kat daha fazladır. Hamilelikte RA'lı hastalarda %75'e varan oranda remisyon ve iyileşme gözlenir. Östrojenler, T hücrelerinin antijen stimülasyon etkisini baskılar, T hücre supresör aktiviteyi azaltır. Progesteron ise T hücre supresör

aktiviteyi artırır, fakat lenfosit proliferatif etki gösteren antijeni inhibe eder. Testesteron, T hücre supresor aktiviteyi artırır, fakat sitotoksik hücre aktivitesini inhibe eder. Kadınların RA'e daha duyarlı olmaları, hastalık sürecinin hamilelikten etkilenmesi, oral kontraseptif kullanımının hastalık insidansını azaltması, seks hormonlarının hastalık patogeneğinde rolleri olabileceğini akla getirmektedir.¹¹²

Sigara: Sigara içimi RA gelişiminde anlamlı risk artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki özellikle erkeklerde ve RF pozitif olanlarda güçlüdür. Sigara içenlerde RF pozitifliği, radyolojik kemik erozyonları ve romatoid nodül görülme sıklığının arttığı dolayısıyla hastalığın daha ağır seyrettiği bildirilmiştir.'

Sosyoekonomik durum, diyet ve çevresel faktörler: Sosyal sınıf ve sosyal ekonomik durumun RA ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Bazı mesleklerin risk faktörü olduğu gösterilmeye çalışılmışsa da elde edilen bilgiler sınırlıdır. C vitamininin RA'e karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Kahve tüketiminin seropozitif RA için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.¹¹³ Kırsal bölgelerde yaşayanlarda RA prevalansı kentsel bölgelerde yaşayanlara göre daha düşük bulunmuş olsa da her toplumda bu ilişki gösterilememiştir.

2.3.1. Romatoid Artrit Patolojisi ve Patogenezi

Sinovyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi, mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikleri; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonu karakteristiktir. İnfiltrasyon yapan esas hücreler T lenfositleridir. CD4+ T hücreleri olarak adlandırılan yardımcı T hücreler, CD8+ T hücrelerine göre daha baskındır.¹¹⁴ T lenfositlerin sinoviyal makrofaj ve fibroblastları aktive ederek, otoimmün yanıtın başlaması ve sinoviyal enflamasyonun sürdürülmesinde önemli rolleri vardır.¹¹⁵ T hücreleri ile birlikte romatoid sinovit aynı zamanda değişken sayıda B hücrelerinin ve antikor oluşturan plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. B lenfositler antijen sunumunu, TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinlerin salınımını, immün komplekslerin yerel olarak oluşmasına yol açan hem poliklonal immünglobulin

hem de RF otoantikoru üretimini ve T lenfositlerin aktivasyonunu sağlayarak enflamatuvar süreçte önemli rol oynarlar.¹¹⁶

RA patogenezinde RF'nin rolü de vardır. Hastalık aktivitesi ve ciddiyetinin RF seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹¹⁷ Romatoid sinovyumda aktive mast hücrelerinin sayısı artmıştır. Mast hücreleri TNF- α ve IL-1 β aracılığıyla aktive olurlar. Mast hücrelerindeki granüllerin içeriğinin serbest kalması da yerel olarak enflamasyona katkıda bulunabilir.¹¹⁸ RA'daki sinoviyal fibroblastlar, kollajenaz ve katepsinler gibi eklem matriks yapılarını bozabilen bir dizi enzim üreterek aktivasyon gösterirler.

Aktif T hücreleri ve myeloid hücreler arasındaki doğrudan temas, proenflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar. Bunun yanısıra T lenfositleri, B hücre çoğalması ile antikor oluşturan hücrelere farklılaşmalarını başlatan çeşitli sitokinler üreterek yerel B hücrelerinin uyarılmasını da başlatabilmektedirler. İmmünglobulin ve RF üretimi immünkompleks oluşumuna yol açarak kompleman aktivasyonunu ve kompleman C3a, C5a gibi anaflatoksinler ile kemotaktik faktör C5a'nın üretimini arttırmakta ve bunun sonucunda yangısal süreç alevlenmektedir.¹¹⁹ RA'lı ve diğer infeksiyöz olmayan sinovitli hastaların sinoviyal biyopsileri karşılaştırıldığında immünglobulin (Ig) G, IgM, C3 içeren immünkompleksler RA'lı hastalarda daha fazla miktarda saptanmıştır. Romatoid enflamasyon, T lenfositlerin sinovyum kaynaklı antijenlerle sürekli uyarılmasını yansıtmaktadır. Bu durum, infeksiyon yapıcı mikroorganizmalar veya önceden maruz kalınan yabancı antijenlerle, sinovyum kaynaklı antijenlerin çapraz reaksiyonları ile oluşmaktadır.

RA'da, sinovyumda sitokinlerin düzeyi artar. En belirgin artışlar, TNF- α ve IL-1'de görülür. Her iki sitokin de lenfosit kemotaksisini, angiogenezisi, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini arttırırlar. Ayrıca IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) gibi sitokinlerin de RA da önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda IL-17, IL-20, IL-22 ve IL-32'nin de patogenezdeki rolüne işaret edilmektedir. Diğer pro-enflamatuvar sitokinler nitrik oksit,

prostoglandinler, lökotrienler ve oksijen radikalleridir. Romatoid sinovitin neovaskülarizasyonunu hipoksi ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sitokinlerin stimüle ettiği gösterilmiştir.

2.3.2. RA'nın Tanısı ve Tedavisi

Genellikle RA'nın tanısı klinik olarak koyulur. RF pozitifliği veya diğer laboratuvar bulguları RA için özgün değildir. Yine belirli süre geçmeden RA tanısı konulmamalıdır. Çünkü ilk haftalarda simetrik sinoviyal inflamasyon ve serolojik bulgular olmayabilir. Bu nedenle RA tanısı, klinik ve laboratuvar bulgularından oluşan kombinasyonlara dayanılarak oluşturulan tanı kriterlerine göre yapılmaktadır. Günümüzde RA tanısı için 1987 ARA kriterleri uygulanmaktadır. Bu kriterler şunlardır:

- 1- Eklemlerde veya eklem çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu
- 2- Doktor tarafından gözlemlenen 3 veya daha fazla eklem bölgesinde artrit varlığı
- 3- El eklemlerinde artrit
- 4- Simetrik artrit
- 5- Romatoid nodül varlığı
- 6- Hasta serumunda RF pozitifliği
- 7- El ve/veya el bileği eklemlerinde radyolojik periartiküler osteopeni ve/veya erazyonlar

Bu sınıflamaya göre ilk dört kriterin en az altı haftadır devam etmekte olması gereklidir. Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az dört tanesinin bulunması gerekir.¹²⁰

Kronik bir hastalık olan RA tedavisinde temel amaç, ağrı ve inflamasyonun giderilmesi, normal, fonksiyonel bağımsız bir yaşam sağlanmasıdır. Her hasta ayrı bir tedavi şeması içinde değerlendirilmelidir. Son yıllarda ağırlık kazanan düşünce, hastalık kısa sürede yıkıcı hale geldiği için

başlangıçtan itibaren agresif bir tedavi uygulanması şeklindedir. Özellikle ilk 2 yılın tedavi açısından önemi büyüktür. RA tedavisini üç ana başlıkta toplayabiliriz; nonfarmakolojik tedavi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi. Farmakolojik tedavide, siklooksijenaz (COX) aktivitesini engelleyerek ağrı kesici, enflamasyon giderici ve ateş düşürücü etki gösteren aspirin ve diğer NSAİİ, düşük doz kortikosteroidler, hastalığın seyrini değiştiren veya yavaş etkili antiromatizmal ilaçlar olarak sınıflandırılan metotreksat, altın bileşikleri, D-penisilamin, antimalaryaller ve sülfasalazin gibi ilaçlar, tümör nekroz faktörünü bağlayan ve nötralize eden biyolojik ajanlar (etanercept, infliksimab ve adalimumab), azatiopürin, leflunomid, siklosporin ve siklofosamid gibi immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Nonfarmakolojik tedavi de ise: hasta ve ailesinin eğitimi, egzersiz, istirahat, diyet, fizik tedavi modaliteleri ve ortez ve yardımcı cihazlar önemlidir. Tutulan eklemlerdeki problemlere ve deformitelere yönelik tendon tamirleri, sinir dekompresyonları, sinovektomi, osteotomiler, kemik rezeksiyonları, artrodez ve eklem protezleri gibi cerrahi uygulamalar yapılabilir.

2.4. Periodontal Hastalık ve Romatoid Artrit İlişkisi

Günümüzde, tip II diabet, koroner kalp hastalığı, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı, miyokardial enfarktüs gibi birçok sistemik durumla periodontal hastalığın korelasyonu olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu sistemik hastalıklarla olan ilişki genellikle pro-enflamatuar sitokinlerin ve diğer enflamatuar medyatörlerin salınımıyla açıklanmaktadır. Bu güne kadar yapılmış olan çok sayıda çalışmada periodontitis/ dişkayı ve RA arasında potansiyel bir pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir¹²¹⁻¹³⁴, bir başka çalışmada ise bu iki hastalık arasında bir ilişki saptanamamıştır¹²². Mercoda tarafından yapılmış olan çalışmanın sonuçlarına göre periodontitis hastalarında RA insidansı %3,95 iken genel popülasyonda bu oran %1'dir. Yapılan çalışmalardaki kurgu, method ve uygulamadaki çeşitlilik ve RA ve periodontitisin sınıflamalarındaki farklılıklar bu sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca çalışmalara kontrol grubu olarak dahil edilen bireylerin çoğunluğunun araştırma yapılan merkezin

çalışanları olması, bu bireylerin genel popülasyonu yansıtmayacağını düşündürmektedir.

RA ve periodontitisin karakteristikleri arasında hastalığın seyri, genetik yatkınlık, patogenez gibi birçok ortak özellik bulunmaktadır. Bu özellikleri gözönünde bulundurularak son yıllarda yapılan çalışmalar bu iki hastalığın ilişkisi üzerine yoğunlaşmaktadır.

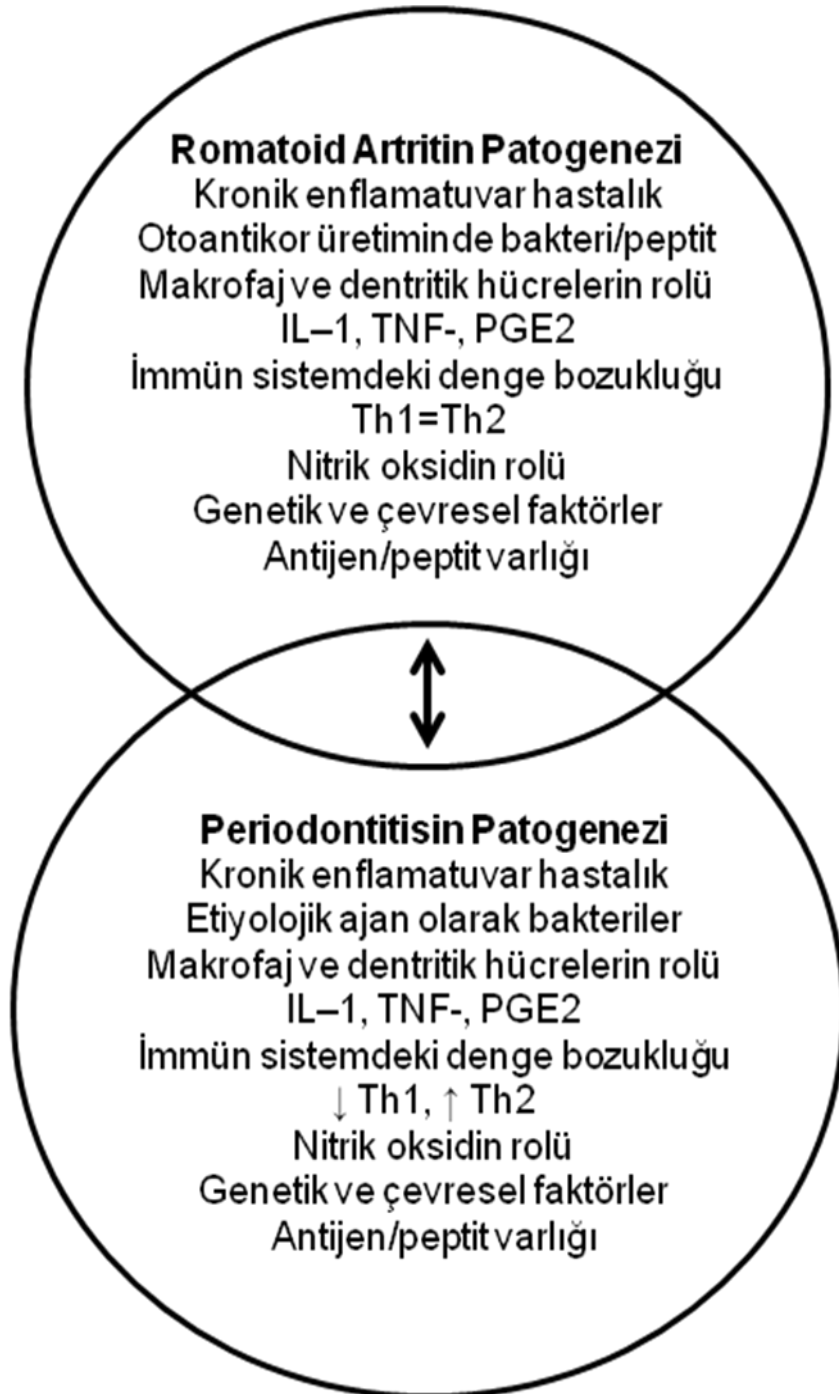
Her iki hastalığın klinik seyri benzerlik göstermektedir; periodontal hastalıkların ilerleme göstermeyen, orta şiddette ilerleyen ve çok hızlı ilerleyen tipleri vardır.¹²³ İlerleme göstermeyen veya çok yavaş ilerleyen tip periodontal hastalıklar toplumun yaklaşık %10'unda görülürken diğerleri sırasıyla %80 ve %8'inde görülmektedir. Romatoid artritte benzer şekilde 3 grup izlenmektedir: self-limited tipinde hastalık görülür fakat belirgin bir yıkıma rastlanmaz, kolay kontrol altına alınabilen grupta ise, hastalık NSAİİ ilaçlarla kontrol edilebilir, ilerleyici tipteki son grupta ise hastalık ileri seviyede başlar ve ilerlemeye devam eder, 2. seviye ilaçlar hastalığın ilerleyişini çok az durdurabilir.¹²⁴

Etiyolojik açıdan her iki hastalık incelendiğinde, periodontitisin etiyojisinin belli olduğu fakat RA etiyojisinin kesin olmadığı görülmektedir. Periodontitis, subgingival biofilmdeki spesifik periodontopatojenlere karşı vücudun oluşturduğu spesifik immün cevaptır.¹²⁵ Romatoid artrit etiyojenezini tam olarak açıklanamamakla birlikte immünogenetik olarak duyarlı kişilerde enfalomatuar yanıtı aktive eden birçok etkenle başlamaktadır. Çalışmalar ekzojen ve bağ doku proteinleri gibi endojen ajanlara ve değişmiş immünoglobülinlere odaklanmıştır. Bugüne kadar insanda RA nedeni olarak ekzojen bir enfeksiyöz ajan saptanamamıştır. Ayrıca tek bir ajanın sinoviyal enflamasyona neden olacağı da düşünülmemektedir.

Benzer şekilde her iki hastalıkta da genetik faktörler etkilidir. RA olgularının %70'inde (kontrol grubunda %20-30) İLA-DR4 saptanması hastalığın varlığı ve şiddeti ile İLA-genleri arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. RA aile öyküsü olanlarda normal popülasyona oranla daha sık RA görülmektedir. Hastalığın etiyojenezinde bazı genler suçlanmaktadır ancak bunlar

mutasyona uğramış veya anormal genler değildir. Genetik katkının %20-50'si İLA-genlerinden kaynaklanmaktadır. Beyaz ırk kökenli kişilerde RA, DR4 lokusundaki bazı alellerle birliktelik gösterir. Periodontitiste bireyler arası farklılık nedenlerinin %50'den fazlası genetik faktörlerle açıklanmaktadır.^{126,127} İLA-DR fenotipi periodontitis ile ilişkisi kuvvetli değilken; IL-1 β polimorfizmi ile periodontitis arasındaki ilişki kuvvetli bulunmuştur.

Şekil 2.1. RA ve Periodontitisin Ortak Patogenezi



2.4.1. RA' nın Sebeplerinden Biri Olarak Periodontitis

Periodontal bakteriler de dahil olmak üzere birçok enfeksiyöz ajan RA'nın etiyolojisinde araştırılmıştır.¹²⁸⁻¹³⁰ 2005 yılında yapılan bir çalışmada, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus* ve *Prevotella intermedia* gibi periodontopatojenlere karşı oluşan antikor seviyeleri RA'lı hastalarda ve kontrol grubunda değerlendirilmiş ve RA grubunda yüksek seviyede oldukları tespit edilmiştir. Bu bakterilere karşı sinovial sıvıda ve serumda yüksek düzeyde antikor bulunması, bu iki hastalık arasında önemli bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.^{129,163} Benzer bir çalışmada ise, *P. Gingivalis*, *P. nigrescens*, *T. Forsythensis* ve *P. intermedia*'nin DNA ları RA hastalarında sinovial sıvıda serumdan yüksek seviyede bulunmuştur. Bu bulgu da patojenlerin eklem hasarında rolleri olabileceğini göstermektedir. *P. gingivalis* önemli bir periodontalpatojendir ve ürettiği peptidil arjinin deaminaz enziminin (PAD) insan formunun RA'nın gelişimi için bir etken olduğu düşünülmektedir. PAD enzimi, RF içeren immün kompleks formasyonunu artırır böylece Fc ve C5a reseptörüyle periodonsiyum ve RA hastalarında eklem kapsülünde lokal enflamasyonu tetikleyebilir.¹²⁹ Bu PAD enziminin peptid antijenleri sitrulinazasyonu sonucu oluşan anti-siklik sitrulinize peptid antikoru (ANTI- CCP) RA için spesifik bir antikordur ve RA hastalarının %80'inde tespit edilmiştir. Bu antikorlar enflame sinoviyumda lokal olarak üretilirler ve hastalığın ilerlemesinde rol oynarlar.¹³⁰

P. melaninogenica ve *P. intermedia*'nin ısı şok proteinlerine (hsp70) karşı oluşan antikorlarının seviyesi RA'lı hastaların sinovial dokuları ve periodontal dokularında yüksek seviyede bulunmuştur. Ayrıca stress-stimulan faktör ile hsp 70 salınımı arttırıldığında, bu hastaların sinoviyumunda pro-enflamatuar sitokinlerin salınımının da arttığı gözlenmiştir.¹³¹

Tedavi edilmeyen periodontitisli bireylerde, periodontal patojene maruz kalarak modifiye olan otoantijenler, sinovial enflamasyonu destekleyebilir. Bu konuda yapılan iki randomize kontrollü çalışmada, RA hastalarında periodontal tedavinin etkileri incelenmiş ve eritrosit sedimentasyon oranında ve hastalık aktivasyon skorunda yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.^{132,133}.Bu

çalışmalara benzer şekilde 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada, cerrahisiz periodontal tedavinin RA'nın semptomları üzerinde uygulanan medikal tedaviden bağımsız olarak olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu olumlu etki, periodontal tedavi sonrası enflamatuar bulguların seviyelerinin düşmesine ve periodontal patojenlerin SRP ile uzaklaştırılmasına bağlanmıştır.¹³⁴

Romatoid faktörün varlığı, hastalık şiddeti ve ekstra-artiküler yayılımla ilişkili olsa da, RA için spesifik değildir ve periodontitis gibi diğer enflamatuar durumlarda da bulunur.¹³⁵ Periodontitisi olan sero pozitif hastalarda sero negatif gruba kıyasla oral mikro organizmlara karşı artmış Ig G ve Ig M antikor seviyeleri bulunmuştur.¹³⁶ Fakat periodontitisle ilişkili olarak romatoid faktörün, RA'nın hastalık ilerleyişini veya şiddetini etkileyip etkilemediği halen belirsizdir.

2.4.2. Periodontitisin Bir Etkeni Olarak RA

Yukarıdaki bilgilere ilave olarak, RA'nın bireyleri periodontitise yatkın hale getirdiği düşünölmektedir. Örneğin ratlarda, indüklenmiş artrit periodontal yıkım, gingival dokularda artmış sitokin ve MMP seviyeleri ve alveoler kemik kaybıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir.¹³⁷ RA'lı hastalarda, sistemik kemik kaybı, enflamasyonu kontrol için kullanılan ilaçlar, el yeteneğinin kaybına bağlı olarak oluşan oral hijyen problemleri ve tedavilerdeki farklılıklar nedeniyle artmış periodontitis ve kemik kaybı görölebilir.

Özellikle enflamatuar süreç olmak üzere birçok nedenle RA'lı hastalarda sistemik kemik kaybı sık görölür ve bu hastalarda osteoporoz riski artmıştır.¹³⁸ Periartikular kemikte yıkım yapan osteogenetizle ilişkili enflamasyon sistemik kemik kaybına sebep olur.¹³⁹ Bunun yanında RA'lı hastalarda, kilo kaybı, azalmış fiziksel aktivite, steroidler gibi ilaçların kullanımı osteoporoz oluşumunu destekler. Periodontitis ve osteoporoz ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.¹⁴⁰ Ayrıca yaşlı bireylerde kemik mineral yoğunluğunun korunmasının artmış diş retansiyonu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.¹⁴¹

Hastalığın kendisinden farklı olarak, RA tedavisinde kullanılan ilaçlar periodontitis/dişkaybı ve RA arasındaki ilişkiyi etkiler. Kullanılan ilaçların çoğunluğu periodontitis gelişimini veya ilerleyişini azaltır. Yapılan bir çalışmada,

hastalığı modifiye eden anti-romatoid ilaçların kullanımında, hastalarda daha az periodontitis gözlenmiştir. Ayrıca periodontitis tedavisinde NSAİI kullanımının yararları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{142,143} Benzer şekilde, RA'lı hayvan modeli çalışmalarında, anti-TNF gibi biyolojik ajanlar kullanıldığında oluşturulmuş olan deneysel periodontitiste düzelleme gözlenmiştir.^{144,145} Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise, anti-TNF kullanan RA'lı ve periodontitisli hastalarda periodontal durumda iyileşme gözlenmiştir.¹⁴⁶

RA'lı hastalarda üst ekstremitedeki güçsüzlük ve azalmış el becerisi ve buna bağlı olarak oral hijyenin bozulmasıyla periodontitis ve çürük oluşma riskini, sonuçta da diş kaybı olasılığını artırır.¹⁴⁷ Fakat azalmış oral hijyen, RA ve periodontitis ilişkisini tamamen açıklayamamaktadır. Bazı çalışmalarda, RA'lı ve sağlıklı bireylerde klinik oral hijyen durumları arasındaki farklılıklar gösterilememiştir. Bireyler için tek bir kontroldeki oral hijyen durumunun geneli yansıtmayacağı da gözönünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, populasyon genelinde RA'lı hastalarda azalmış el becerisinin oral hijyeni bozup bozmadığı belirsizdir.

RA'ya bağlı diş kaybı periodontitisten farklı mekanizmalarla da oluşabilir. Çünkü diş kaybı Sjögren sendromu, azalmış oral hijyenin neden olduğu çürükler gibi biyolojik süreçlerin ve uygulanan dental tedavilerin bir sonucu olarak da izlenebilir. RA'lı hastaların sağlıklı bireylere kıyasla daha düzensiz dişhekimine gittikleri bilinmektedir.^{148,153} Bununla birlikte , RA hastalarının veya dişhekimlerinin karmaşık restoratif tedavilerden diş çekimini tercih ettikleri düşünülmektedir. Fakat bu konu hakkında yapılan sistematik çalışma bulunmamaktadır.

Kronik enflamatuar bir hastalık olan RA'da hastaların %25'inde vaskülit, artmış aterosklerozis gibi vasküler değişiklikler gözlenmektedir. Bu vasküler hasarın mekanizmasında antikolar ve dolaşımdaki immun komplekslerin damar duvarına yapışmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Endotel hücreleri ve ürünleri doku hasarının başlamasında ve devam etmesinde rol alırlar. Ayrıca vasküler hasarın endotel hücrelerinden osteoprotegrin salınımıyla ilişkisi vardır. Yapılan bir çalışmada RA'lı hastalarda periodontal vaskülerizasyonda değişiklik

oluştugu saptanmıştır. Bu değişiklikler kapiller çapında azalma, kapillerlerde uzama ve sayısında artma olarak belirlenmiştir. Bu bulgu oldukça önemlidir, çünkü RA hastalarında periodontal mikrosirkulasyonun değişmesi bu hasta grubunda oluşan periodontal hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilir.¹⁴⁸ RA ve periodontitis arasındaki tüm bu nedensel ilişkilerin yanında, sigara kullanımı^{149,150}, sosyo-ekonomik durum gibi çevresel faktörler her iki hastalığa da hassasiyeti artırır.^{151,152}

2.4.3. Ortak Patogenez- Doku Yıkımı

Hem RA'da hem de periodontitis patogenezinde birçok sitokin ve MMP'lerin görev aldığı bilinmektedir ve bu moleküllerin çoğunluğu her iki hastalık için ortaktır. Normal hücresel süreçte sitokinlerin etkileri önemlidir, fakat fazla salınımları veya yetersiz inhibisyonlarıyla patofizyolojide aldıkları görevler daha çok dikkati çekmiştir.¹⁵³ Sitokinler genel olarak kaynak aldıkları hücre grubuna göre sınıflandırılırlar ve tüm ana sitokin grupları hem enflame sinovyumda hem de enflame periodontal dokularda bulunurlar. Pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki dengenin kaybolması her iki hastalığın patogenezinde de önemli yer alır.

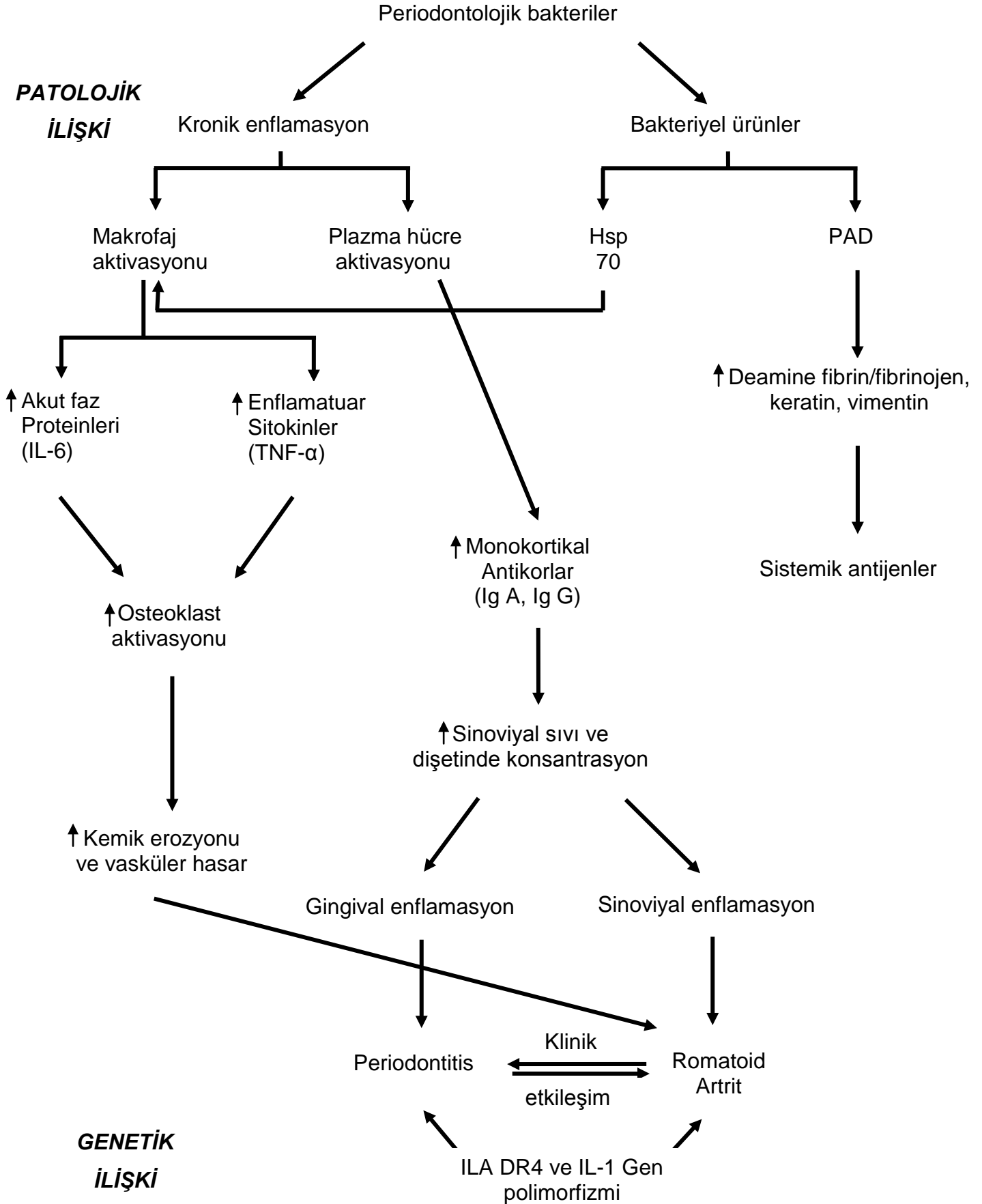
RA hastalarında sinoviyal membranda, lenfosit kaynaklı sitokinler düşük konsantrasyonda bulunurken, makrofaj ve fibroblast kaynaklı ürünler yüksek seviyededirler. Ayrıca RA hastalarında TNF- α , IL-1, IL-6 gibi pro-enflamatuar sitokinler ve IL-18 gibi kemokinler tedaviden bağımsız olarak yüksek seviyededirler.¹⁵⁴ Periodontitis ve RA'nın benzer sitokin profilleri vardır. RA'da olduğu gibi periodontitiste de hastalık ilerleyişinde yüksek seviyede IL-1 β ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinler bulunurken, IL-10 ve TGF- β gibi anti-enflamatuar sitokinler düşük seviyede bulunurlar.¹⁵⁵

Yapılan bir çalışmada, kronik periodontitis hastalarında sağlıklı gruba göre daha düşük seviyede IL-4 ve IL-10 bulunduğu bildirilmiştir.¹⁵⁶ Aynı alışmada, RA'lı ve ortalama cep derinliği 3 mm den fazla olan hastalarda, IL-4 seviyesi kronik periodontitis hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. IL-10 seviyesi ise, RA'lı ve ortalama cep derinliği 3 mm'den az olan bireylerde kronik

periodontitis grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmacıların yaptığı diğer bir çalışmada ise IL-6 seviyeleri değerlendirilmiş fakat RA ve kronik periodontitis grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.¹⁵⁷

RA'da yumuşak ve sert doku yıkımının tek sorumluları sitokinler değildir, onların yanında hücrelerden salınan etken moleküller de bu yıkımda rol alırlar. Enfamasyonun bu medyatörleri, kollajen ve proteoglikanları direkt veya indirekt olarak yıkabilirler. Prostaglandinler ve matriks metalloproteinazları RA'nın ve periodontitisin patogeneğinde rol alırlar. Prostaglandinler, araşidonik asit metabolizmasının ürünüdürler, pro-enflamatuar sitokinler tarafından üretimleri indüklenir. Potent vazodilatördürler ve sitokin üretimini tetikler. Özellikle PGE₂, hem RA hem de periodontitis patogeneğinde önemli rollere sahiptir. PGE₂ seviyesi klinik ve deneysel çalışmalarda periodontitisli bireylerden alınan biyopsilerde ve DOS da sağlıktan periodontitise ilerleme döneminde oldukça yüksek oranda bulunmuştur.¹⁵⁸ Periodontal doku yıkımı ve döngüsü için önemli bir medyatör olan PGE₂, fibroblast ve osteoklastlardan IL-1 β , MMP ve diğer sitokinlerin salınımını indükler. RA'da benzer şekilde kemik ve kırıkdağın yıkımına katkıda bulunur.¹⁵⁹ Matrix metalloproteinazlar (MMP), ekstrasellüler matriksi yıkan proteolitik bir enzim ailesidir. Kollajenazlar, sitromelinler, jelatinazlar ve membranla ilişkili MMP ler olmak üzere dört gruba ayrılırlar. Dokularda ve eklemda bu enzimlerle birlikte onların doku inhibitörleri (TIMP) de üretilir. Romatoid eklemda sinovial fibroblastlardan ve monositik fagositlerden salınırlar. IL-1 ve TNF- α , eklem kırıkdağına komşu kondrosit ve fibroblastlardan MMP üretimini indüklerler. Kondrositler bu sitokinlere cevap olarak, kollajen ve proteoglikan sentezini azaltırlar ve doku yıkımı yapacak olan kollajenaz ve sitromelin sentezini artırırlar.¹⁶⁰ RA'ya benzer şekilde yapılan çalışmalarda, periodontitisli bireylerin periodontal dokularında yüksek MMP seviyelerine düşük TIMP seviyeleri bulunmuştur. Periodontitis hastalarının DOS'undaki baskın MMP kollajenazdır. Periodontitis hastalarında DOS'daki kollajenaz aktivitesi, cep derinliğindeki artış, kemik kaybı miktarı ve dişeti enfamasyonunun şiddeti ile paralellik gösterir. Aktif nötrofil kollajenazın (MMP-8) yüksek düzeyleri ilerlemiş periodontitis ile ilişkilidir.¹⁶¹

Şekil 2.2. RA ve Periodontitis Arasındaki Patolojik Ve Genetik İlişki



Doku yıkımı hem RA'da hem de periodontitiste tek yönlü değildir. Her iki hastalıkta da doku yıkımı, MMP ler ve onların inhibitörlerinin dengesine bağlıdır. Fizyolojik olarak dengede olan kemik yıkımı ve yapımı, IL-1, IL-6, TNF- α ve PGE₂ gibi kemik yıkımı yapan medyatörlerin katkısıyla kemik yıkımı yönünde bozulmaktadır. Yine her iki hastalıkta da konak cevabı, monosit/Thücre cevabını düzenleyen genler tarafından kontrol edilir. Ayrıca bu hastalıklara neden olan etiyolojik antijenler, enflamatuar cevap ve doku yıkımının miktarını ve antikor cevabın koruyucu özelliğini değiştirebilmektedir.

Enflamasyonun, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon oranı (ESR), romatoid faktör (RF) ve trombosit partikül konsantrasyonu (TPC) gibi birçok sistemik göstergesi vardır. Enflamasyonun başlamasıyla birkaç gün içinde oluşan trombositosis sonucunda TPC artar ve RF trombositleri serotonin (5-HT) salgılamaları için uyarır.¹⁶² RA ve juvenil idiyopatik artrit hastalarında yükselmiş RF, CRP ve ESR seviyeleriyle birlikte artmış periodontal ataşman kaybı ve derin periodontal cep varlığı tespit edilmiştir.¹⁶³

2.4.4. Ortak Tedavi Yöntemleri

Yukarıda da anlatıldığı gibi hem periodontitis hem de RA'nın patogeneğinde pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki dengesizlik rol oynar. Bu nedenle her iki hastalığın da tedavisinde pro-enflamatuar sitokinlerin ve yıkım yapan proteazların baskılanması amaçlanır. RA tedavisinde kullanılan ve periodontal dokular üzerinde etkileri olan bazı ilaç grupları şunlardır:

2.4.4.1. Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİ)

NSAİ, prostaglandinlerin sentezinden sorumlu siklooksijenazın inhibisyonuyla etkilerini gösterirler. Yapılan periodontal çalışmalarda, enflame periodontal dokularda yüksek seviyede PGE₂ olduğu ve periodontitiste kemik yıkımında bu prostaglandinlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Hem hayvan hem de insan çalışmalarında PGE₂ nin baskılanmasıyla periodontitis hastalarında açık bir teropotik etki sağlanmıştır., Fakat periodontal hastalıkların önlenmesi için uzun dönem NSAİ kullanılması gerekmektedir. Bu ilaçlar RA tedavisinde ağrı

ve enflamasyonun azaltılması amacıyla yardımcı ajan olarak yıllardır kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda nötrofil fonksiyonunu ve aktivasyonunu baskıladıkları, monositlerden TNF- α sentezini inhibe ettikleri gösterilmiştir.¹⁶⁴ Bu siklooksijenazdan bağımsız etkilerinin RA için faydalı olduğu düşünülmektedir.

2.4.4.2 Tetrasiklinler ve Analogları

Tetrasiklinler, gram negatif ve gram pozitif bakterilere etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. 1980'lerde periodontal araştırmalarda subantimikrobiyal doz tetrasiklin kullanımının kollajenaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁶⁵ Periodontitiste yumuşak ve sert doku yıkımı kısmen bakteriyal virulans faktörlerine kısmen de MMP'lere bağlıdır. İnatçı ve hızlı ilerleyen periodontitis hastalarında da tetrasiklin ve analoglarının kullanılmasıyla başarılı tedavi sonuçları elde edilmiştir.¹⁶⁶ Benzer şekilde RA'lı hastaların sinovial sıvılarında artmış MMP aktivitesi vardır ve eklem dokusundaki yıkımından sorumludur.¹⁶⁷ Yapılan birçok çalışmada RA hastalarına minosiklin uygulaması sonrası hastalık aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁸

2.4.4.3. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar kemik dokusuna yüksek afinitesi olan ve osteoklastları inhibe ederek anti-rezorptif özellik gösteren ilaçlardır, bu özellikleriyle RA ve periodontitis tedavisinde etkili olabilecekleri düşünülmektedir. RA hastalarında genaralize kemik kaybı ve fokal kemik hasarı görülmektedir. Zolendronik asit gibi yeni jenerasyon bifosfonatların, yeni kemik erozyonlarının oluşmasını azalttığı ve bu hastalarda yapısal olarak faydası olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁹ Periodontitis için de benzer şekilde alveoler kemik kaybı önemli bir komplikasyondur, periodontal çalışmalarda bifosfonat tedavisinin kemik kaybını azalttığı ve kemik yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Periodontitis hastalarında, bifosfanat tedavisinin klinik sonuçları geliştirdiği ve kemik kaybının önlenmesinde yardımcı bir tedavi yöntemi olabileceği gösterilmiştir.¹⁷⁰

2.4.4.4. Ornidazol

Antibakteriyel ve antiprotozoal etkili sentetik bir nitroimidazoldür. Periodontal patojenler üzerinde etkilidir ve periodontitis tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁷¹ RA'lı hastalarda ornidazol kullanımının yararlı etkileri görülmüştür fakat etki mekanizması belirlenememiştir. Öğrendik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, RA'lı hastalara ornidazol uygulamasının ağrıyı, sabah tutukluğu süresini, eritrosit sedimentasyon oranını ve C-reaktif protein seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Hastalık aktivitesinde genel bir azalma saptanmıştır.¹⁷² Baş ağrısı, ağız kuruluğu, mide bulantısı gibi az sayıda yan etkisiyle günlük 500-1000mg'lık dozu hastalar tarafından iyi tolere edilebilir.

2.4.4.5. Osteoprotegrin

RANK, RANKL bağlantısını inhibe ederek osteoklast aktivasyonunu baskılar.¹⁷³ RANKL hem periodontitis hem de RA da kemik matriksinin yıkımında rol alır.¹⁷⁴ Aktif sinoviti olan RA hastalarında ve periodontitis hastalarının DOS'larında yetersiz OPG salınımı olduğu gösterilmiştir. Ana sonucu kemik kaybı olan RA ve periodontitis gibi kronik enflamatuar hastalıklarda terapötik rolü olacağı düşünülmektedir. RA hastalarında yapılan bir çalışmada eroziv kemik lezyonlarından sorumlu osteoklastogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁷⁵

2.4.4.6. Anti-TNF- α tedavisi

Son dönemde selektif olarak sitokinleri bloke edici ajanları RA tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Bunlardan etanercept; rekombinant solubl TNF- Fc füzyon proteini, infliksimab ise simerik anti-TNF monoklonal antikorudur. Erken RA'lı hastalarda ve diğer modifiye edici tedavileri başarısız olmuş aktif RA'lı hastalarda tek başına veya metotreksatla kombine olarak kullanılabilir.¹⁷⁶ Yeni yapılan periodontal çalışmaların birinde, indüklenmiş periodontitisli ratlarda etanercept uygulaması sonrası, enflamasyon gelişiminde, doku hasarında ve periodontal hastalık parametrelerinde gerileme olduğu saptanmıştır. Bunlara ilave olarak apoptoziste ve TNF- α seviyesinde de düşüş gösterilmiştir.¹⁷⁷ Yine ratlarda yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde

edilmiş ve bu ajanların periodontal hastalık tedavisinde yeni bir tedavi stratejisi olabileceği söylenmiştir.¹⁷⁸

2.5. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

DOS, periodontal cep veya sulkusun ekolojisini belirleme özelliğine sahip, esas olarak kan plazmasından kaynak alan bir biyolojik sıvı veya eksuda olarak tanımlanabilir.¹⁷⁹ Son yıllarda, DOS'un aslında bir kan ultrafiltratı olarak oluştuğu buna ek olarak bölgedeki bakteriyel ve konak hücrelerinin ürünlerini de içeren bir sıvı niteliğinde olduğu düşüncesi kabul görmektedir.

Başlangıç dönemi çalışmalarında, birleşim ve sulkus epitelinin altındaki dişetinde bulunan marjinal kapiller ağ damarlarının geçirgenliğinin artışı ile bağlantılı olarak DOS'un oluştuğu düşünülmüştür. Ancak interstisyel sıvının iltihap yokluğunda da dişeti oluşuna geçebilme özelliği diğer DOS oluşumu teorilerinin gündeme gelmesine zemin hazırlamıştır.¹⁸⁰ Alfano ve Pashley bu alanda en fazla kabul gören 2 teoriyi ortaya koymuşlardır. Alfano DOS oluşumunu; ozmotik basıncın oluşumu ve klasik iltihabın başlangıcı şeklinde iki farklı mekanizma ile açıklamaya çalışmıştır.¹⁸¹ Bu teoriye göre, sağlıklı dişetinde her zaman az miktarda da olsa bulunan subgingival plak, yan ürün olarak makromoleküllerin oluşmasına neden olur. Bu fazla yoğun olmayan makromoleküller ya fagositoz yolu ile ya da dökülen epitel hücrelerine tutunarak ortamdan uzaklaştırılırlar. Ancak birikim artınca bu makromoleküller bazal membrana ve hücrelerarası alanlara doluşarak ozmotik basıncı artırır ve sıvı akışını başlatabilirler. Pashley'in ileri sürdüğü teoride ise DOS'un varlığı sıvının kapillerlerden dokuya geçişi ve interstisyel sıvının dişeti lenfatikleri tarafından bölgeden uzaklaştırılması arasındaki dengeye bağlıdır.¹⁸² Sıvının kapillere üretilmesi lenfatik geri alımda fazla olursa bu sıvı ya ödem olarak birikecek ya da DOS olarak bölgeyi terk edecektir. Bu dengeyi kapiller lenfatik ve interstisyel sıvıya ait ozmotik ve hidrostatik basınç kontrol etmektedir. Ancak sıvının net akışı sadece sıvının kapillere geçişi ve interstisyel sıvının dişetin lenfatikleri tarafından bölgeden uzaklaştırılmasına bağlı olmayıp, aynı zamanda birleşim

epitelinin ve sulkus epitelinin oluşturduğu filtrasyon katsayısı ile hücrelerarası sıvının ve DOS'un sıvı basınç farklılıkları ile de ilişkilidir.

DOS akışı veya akış hızı sıvının hem dişeti oluşuna cebe giriş yönündeki akışını hem de cepten dış ortama doğru akışını tanımlar. Cep sıvısı akışı oldukça küçük hacimlidir ve bir saat içinde ancak birkaç mikrolitre düzeyinde gerçekleşir. Bu akış sağlıklı bireylerde sığ cepler için 3-8 µl/saat, orta düzeyde etkilenmiş periodontal hastalıklı ceplerde ortalama olarak 20 saat ve ileri düzeyde etkilenmiş periodontal hastalıklı ceplerde 137 saat olarak tespit edilmiştir.

Hem içeriği hem de akış yönü göz önüne alındığında DOS'un bölgesel savunma için önemli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir.¹⁸³ Artan DOS akışı bakteri kolonilerini ve metabolizma ürünlerini sulkustan yıkayarak uzaklaştırır, dokulara girişlerini kısıtlar ve bu şekilde konak savunmasına katkıda bulunur.¹⁸⁴ Ağız ortamına doğru olan akış yönü nedeni ile periodontal cebe doğru dıştan maddelerin girişi engellenir ve DOS tükürükten, cep ise ağız boşluğundan izole edilir. Bu koruyucu fonksiyonlar ile tezat oluşturacak şekilde DOS'un bakteriler için besin ögesi sayılabilecek maddelere de sahip olduğu öngörülmekte ve bu maddeler ile bakteri sayısı ve kompozisyonu arasında bir ilişki varlığı rapor edilmektedir.¹⁸⁵

DOS içeriği genel olarak; hücresel bileşenler, elektrolitler, organik bileşenler, bakteriyel-metabolik ürünler, endotoksinler, antibakteriyel faktörler, enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri, immüno globulinler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar, sitokinler ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır. DOS'un organik içeriği genel olarak seruma benzer ancak immüno globulin ve kompleman bileşenleri gibi lokal olarak üretilen ürünleri de taşımaktadır. Ayrıca sıvıda normal olarak serumda bulunmayan metabolik ürünler de bulunur ve bazı bakteriyel ürünler sıvının karakteristik özelliklerini oluştururlar.

DOS'daki antikorların enfeksiyöz süreç ile bağlantılı konak yanıtının yansıması olmaları nedeniyle, hastalık teşhisi ve kategorizasyonda yararlı olabileceği de öngörülmektedir.¹⁸⁶ Yerel ve sistemik antikor yanıtı periodontitise yatkınlığın yanı sıra hastalık aktivitesinin hızının tahmininde veya hastalığın nüksünün patogenezi için indikatör olarak kullanılabilir. DOS'daki PGE₂,

interlökin ve TNF- α gibi monositik iltihabi mediatörlerin ise bölgesel düzeydeki hastalık aktivitesinin ideal belirleyicileri olabileceği düşünülmektedir.¹⁸⁷ DOS içindeki iltihabi mediatörlerin düzeyleri, bir diş veya bir bölgedeki klinik ataşman/radyografik kemik kaybı riskinin veya bir bireyin periodontal hastalık geliştirme riskinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Dolayısıyla DOS içeriğinin incelenmesi periodontal hastalık açısından risk altındaki hastaların değerlendirilmesinde yararlı olabilmektedir. DOS hacmi üzerine çeşitli potansiyel faktörlerin etkileri inceleyen çalışmaların büyük bir çoğunluğu periodontal hastalık varlığında artan DOS hacmi ve/veya akış hızını rapor etmekte^{188,189} ve bu hacimsel ölçütlerin mevcut periodontal durumun yansıtılmasında geleneksel klinik ölçütlerden daha duyarlı olduğunu ileri sürmektedir.¹⁹⁰ DOS'un klinik sağlık durumlarında az miktarda da olsa bulunabildiği¹⁹¹, sıvı hacminin ve akış hızının cep derinliği ve dişeti iltihabının şiddeti gibi klinik ölçütler ile pozitif ilişki gösterdiği belirtmekle beraber, DOS'un hacimsel ölçümleri ile iltihabın klinik ve histolojik değerlendirilmesinin ilişkisinin olmadığından da söz edilmektedir.

Periodontal hastalıklı derin cepler daha fazla DOS akışı sergilediğinden, etkin bir periodontal tedavinin sıvı akışını azaltmasında beklenmektedir. Periodontal tedavinin DOS hacmi üzerinde etkisi incelendiğinde sıvı hacminin periodontal tedaviyi takiben azaldığı görülmektedir.¹⁹²⁻¹⁹⁴

Sigaranın DOS miktarında azalmaya neden olduğunu bildiren araştırmacıların yanı sıra¹⁹³, sigara ile DOS akışında geçici bir artış saptandığını bildiren araştırmalara da rastlanmak mümkündür.¹⁹⁴ Apatzidou ve ark. periodontitisi bulunan erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada sigara içen bireylerin DOS hacminin içmeyen bireylere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.¹⁹⁵

Diyabet gibi sistemik rahatsızlıklarda tartışmalı da olsa DOS akışının artabileceği, bunun da yine damarsal değişiklikler ile ilişkilendirilebileceği ileri sürülmektedir.

Plak, psikolojik stres ve yaşın birlikte incelendiği ve DOS'da gerçekleştirilen bir çalışmada stresin doku cevabında rolü olduğu belirlenmiştir.¹⁹⁶ Diş fırçalama ya da sert cisimlerin çiğnenmesi gibi mekanik

uyarılar ve histamin gibi kimyasal maddelerin uygulanmasının DOS akışının artmasına neden olduğu, sondalamanın da sıvı miktarını artırabileceği belirtilmiştir. DOS örnekleme esnasında diş fırçalama gibi minimal travma oluşturacak işlemlerinin en az 2 saat öncesi yapılması önerilmektedir.¹⁹⁷ Yine örnekleme sırasında kağıt şeritlerin dişeti oluşuna yerleştirilmesi de hemen daima epitelin zarar görmesine neden olarak, eksuda özelliği gösteren bir sıvı akışını başlatabilmektedir. Histamin DOS hacmine Pashley'e göre kapiller filtrasyon katsayısını, kapiller basıncı ve ozmotik basıncı değiştirerek etki etmektedir.

DOS'un tabiatındaki, kaynağındaki ve kompozisyonundaki tartışmalı noktaların DOS hacmindeki bölgesel ve klinik durumla ilgili farklılıklar yanında, örnekleme yöntemlerindeki çeşitlilik ile ilişkili olduğu öngörülmektedir. DOS elde edilmesinde farklı teknikler uygulanmaktadır. Bu teknikler çalışmanın amacına göre belirlenmelidir çünkü her tekniğin kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. DOS içeriğinin incelenmesi sırasında örnekleme yönteminin sıvının tabiatı üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğu ve bunun tanısal *marker*'lara ilişkin sonuçları etkileyebileceği unutulmamalıdır. Literatürde DOS elde edilmesinde kapiller tüplerin, dişeti yıkaması ve modifiye edilmiş dişeti yıkama apeareleri ve kağıt şeritlerin kullanıldığı görülmektedir.

Yukarıda anlatılan bilgilerin ışığında, kronik periodontitis ile romatoid artrit patogenezinde benzer mekanizmaların olduğu görülmektedir. Özellikle yapılan literatür taramasında enflamatuar cevapta rol alan pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinlerin her iki hastalıkta da rol aldığı, konak savunmasındaki dengenin sitokin fonksiyonlarının artmasına ve/veya azalmasına bağlı olabileceği gözlenmiştir. Bu noktadan yola çıkarak çalışmamızda, kronik periodontitisi olan bireyler ile romatoid artrit olan bireylerin dişeti cep sıvısında ve serumda pro-enflamatuar (IL-1 β ve TNF- α) ve anti-enflamatuar (IL-4 ve IL-10) sitokinlerin miktarları hem iki grup arasında hem de periodontal ve sistemik açıdan sağlıklı bireyler ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre bu iki hastalık grubu arasında olası bir ilişkinin varlığın tespit edilmesi amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Başkent Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalına başvuran 49 bireyden oluşturulmuştur. Tüm bireyler, çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır.

3.1. Çalışma Grupları

Romatoid artritli olan Hasta Grubu (RA); Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ARA) 1987 RA sınıflandırma kriterlerine göre romatoid artrit tanısı konmuş ve Başkent Üniversitesi Romatoloji Anabilim Dalında RA tedavi gören 17 hasta çalışmaya dahil edildi.

Kronik Periodontitisli Hasta Grubu: Sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli 16 birey bu gruba dahil edildi.

Kontrol Grubu: Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı 16 birey bu gruba dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin seçiminde şu kriterlere dikkat edildi;

- sigara içmemelerine
- son 6 ay içinde herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olmalarına
- yapılacak işlemler öncesi profilaksi gerektirecek hastalıklarının bulunmamasına
- kronik periodontitis ve kontrol grubu hastalarında son 3 ay içinde antibiyotik veya antienflamatuvar ve immün sistemi veya iltihabi yanıtı etkileyecek ajanları kullanmamış olmalarına
- kronik periodontitis ve kontrol grubu hastalarında herhangi bir sistemik hastalığın bulunmamasına

Kronik periodontitis grubundaki bireylere klinik ve radyolojik muayene ile periodontitis teşhisi konuldu ve üst anterior bölgede en az 3 dişinde ≥ 4 mm ataşman kaybı olması şartı arandı. Kontrol grubunda ise üst anterior bölgede cep derinliklerinin ≤ 3 mm olmasına ve sondalamada kanama olmamasına dikkat edildi. Ayrıca çalışmaya katılan tüm bireylerin üst anterior bölgede dişlerinin olmasına ve örnekleme yapılacak bu dişlerde herhangi bir restorasyon veya çürük bulunmamasına dikkat edildi.

3.2. Periodontal Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde periodontal ölçümler mevcut dişlerin 6 yüzeyinde (meziobukal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual, distolingual) yapılmıştır. Sondalama derinlikleri (SD) ve klinik ataşman kaybı (KAK) Williams periodontal sondası (Hu-Friedy, ABD) ile ölçüldü. Dişeti sağlığı Loe ve Silness in gingival indeksi (Gİ) ¹⁹⁸, dişlerdeki plak miktarı ise Silness ve Loe'nün plak indeksi¹⁹⁹ ile değerlendirildi.

Tüm periodontal ölçümler tek bir çalışmacı tarafından yapıldı ve elde edilen değerlerin ortalamaları alınarak bireylerin Pİ, Gİ, SD ve KAK ortalamaları elde edildi.

3.3. DOS Örneklerinin Elde Edilmesi

Periodontal ölçümler yapıldıktan en az 24 saat sonra DOS örnekleri toplandı. Tüm bireylerde örnekler üst çene anterior bölgedeki tek köklü dişlerin mesialbukkal ve distalbukkal yüzeylerinden alındı. Örnekler toplam 6 farklı bölgeden toplandı. Kronik periodontitis grubunda örnek alınan bölgelerin cep derinliklerinin ≥ 5 mm, klinik ataşman seviyesinin ≥ 5 mm olmasına ve sondalamada kanama olmasına özen gösterildi.

DOS örneklerini alınacağı bölgeler pamuk tamponlarla izole edildi, dişlerin üzerinde bulunan supragingival plak uzaklaştırıldı ve diş yüzeyleri hava spreyi ile hafifçe kurutuldu. DOS örneklerinin toplanması için 2x8 mm'lik standart kağıt şeritler dişeti oluğu içerisine en fazla 1mm derinliğe yerleştirilerek 30sn süre bölgede bekletildi. Elde edilen örneklerin sıvı hacimleri Periotron

8000 ile ölçüldü ve kağıt şeritler tek tüp içerisine yerleştirilerek deney gününe kadar -70°C 'de saklandı. Kan ile kontamine olan örnekler çalışma dışında bırakıldı.

3.4. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden DOS örneklemelemlerinin yapıldığı seansta antekubital bölgeden 5cc kan alındı. Hastaların bu işlem sırasında aç olmalarına dikkat edildi. Alınan kan örnekleri 4000 devirde 5 dk süresince santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ependorf tüplerine alınarak deney gününe kadar -70°C 'de saklandı.

3.5. Laboratuvar Çalışmaları

Sitokin miktarlarının belirlenmesi için uygulanacak işlemler öncesinde -70°C 'de saklanan, içerisinde DOS emdirilmiş kağıt stripler bulunan tüplere fosfat buffer solüsyonundan (PBS; Ph 7.4) 850µl eklendi ve 24 saat süreyle $+4^{\circ}\text{C}$ 'de çözülmeye bırakıldı. Deney günü DOS örneklerine 30 sn süresince vorteks işlemi uygulandı ve 10000rpm de 5 dk süre ile santrifüj edilerek kağıt striplerden dişeti oluşu sıvısının ekstraksiyonu işlemi tamamlandı. Serum içeren tüpler işlem öncesi 24 saat süresince $+4^{\circ}\text{C}$ de çözülmeye bırakıldı ve deney günü her tüpe 30 sn vorteks işlemi uygulandı.

3.5.1. DOS ve Serum IL-1- β Seviyelerinin Belirlenmesi

DOS ve serumdaki IL-1 β seviyelerinin belirlenebilmesi için insan IL -1 β ELİSA kiti¹ kullanıldı.

- Standart eğriyi oluşturabilmek için kullanılacak olan standart seri dilüsyonlara konsantrasyonları 0 pg/ml, 24pg/ml, 89pg/ml, 320pg/ml, 574pg/ml, 1166pg/ml olacak şekilde hazırlandı.

¹ Human IL-1 β EASIA KAP 1211.BioSource Europe S.A.- Rue de l'Industrie, 8- B- 1400 Nivelles- Belgium

- Mikrotitrasyon plağı iineki kuyucuklara kalibratör, kontrol ve çalışmamızın örneklerinin her birinden 200µl koyuldu.
- Plağın içindeki her kuyucuğa 50µl anti-IL-1β-HRP solüsyonu koyuldu, mikrotitrasyon plağının üzeri kapatılarak 2 saat inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırılarak, her kuyucuk 0,4 ml yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı ve kurutuldu.
- Yıkama sonrası 15 dk içinde her kuyucuğa yeni hazırlanmış 200µl TMB substrat solüsyonu koyuldu ve plak direk güneş iřđı almayacak şekilde 15 dk süreyle inkübe edildi.
- İnkübasyon süresi sonunda her kuyucuğa 50µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu.
- Mikrotitrasyon plağı 450-490 nm'lik plak okuyucusunda okunarak absorbans ölçümleri yapıldı.

3.5.2. DOS ve Serum IL-10 Seviyelerinin Belirlenmesi

DOS ve serumdaki IL-10 seviyelerinin belirlenebilmesi için insan IL-10 ELİSA kiti² kullanıldı.

- Standart eğriyi oluşturabilmek için kullanılacak olan standartlar seri dilusyonlarla konsantrasyonları 0 pg/ml, 20.5 pg/ml, 60.0 pg/ml, 204.0 pg/ml, 691.0 pg/ml, 1976 pg/ml olacak şekilde hazırlandı.
- İnkübasyon buffer her kuyucuğa 100µl koyuldu.

² Human IL-10 EASIA KAP 1211.BioSource Europe S.A.- Rule de l'Industrie, 8- B- 1400 Nivelles- Belgium

- Kalibrator, kontrol ve örneklerimizden kuyucuklara 100µl koyuldu, mikrotitrasyon plağının üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat süresince inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırılarak üçer kez 0,4ml yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- Yıkama solüsyonları uzaklaştırılıp kurutulan her kuyucuğa 100µl örnek seyreltici(benzamidin ve thymol içeren insan serumu) ve 50µl anti-IL-10-HRP konjugat solüsyonu koyuldu, plağın üzeri kapatılarak 2 saat inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki solüsyonlar aspire edilerek her kuyucuk 0,4ml yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kurutuldu.
- Yıkama sonrası 15 dk içinde her kuyucuğa yeni hazırlanmış 200µl TMB substrat solüsyonu koyuldu 30 dk süreyle inkübe edildi.
- Son olarak kuyucuklara 50µl stop solüsyonları eklendi ve reaksiyon durduruldu.
- 450-490 nm'lik optik okuyucu da mikrotitrasyon plağı okundu ve absorbans ölçümleri yapıldı.

3.5.3. DOS IL-4 Seviyelerinin Belirlenmesi

DOS IL-4 seviyelerinin belirlenebilmesi için insan IL-4 ELİSA kiti³ kullanıldı.

- Standart eğriyi oluşturabilmek için kullanılacak olan standartlar seri dilusyonlarla konsantrasyonları 0 pg/ml, 14.5 pg/ml, 51 pg/ml, 156 pg/ml, 552 pg/ml, 1696 pg/ml olacak şekilde hazırlandı.

³ Human IL-4 EASIA KAP 1211.BioSource Europe S.A.- Rule de l'Industrie, 8- B- 1400 Nivelles- Belgium

- Mikrotitrasyon plağındaki tüm kuyucuklara 100µl inkubasyon buffer koyuldu.
- Kuyucuklara kalibratör, kontrol ve çalışma örnekleri 100µl koyuldu, üzerlerine 50µl anti-4-HRP solüsyonu eklenerek plağın üzeri kapatıldı 2 saat süreyle oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Mikrotitrasyon plağındaki kuyucuklardaki solüsyonlar uzaklaştırılarak üçer kez 0,4ml yıkama solüsyonu ile yıkandı ve kurutuldu.
- Yıkama sonrası 15dk. içinde tüm kuyucuklara 200µl TMB substrat solüsyonu koyuldu 30 dk süreyle inkübe edildi.
- 50µl lik stop solüsyonu kuyucuklara koyularak reaksiyon durduruldu.
- Benzer şekilde 450-490nm'lik optik okuyucuyla örneklerin absorbans ölçümleri yapıldı.



Şekil 3.1. 50µl lik stop solüsyonunun kuyucuklara koyulması

3.5.4. DOS TNF- α Seviyelerinin Belirlenmesi

DOS IL-4 seviyelerinin belirlenebilmesi için insan TNF- α EISA kiti ⁴ kullanıldı.

- Standartlar, seri dilüsyonlarla konsantrasyonları konsantrasyonları 0 pg/ml, 6,8 pg/ml, 18 pg/ml, 52 pg/ml, 176 pg/ml, 518 pg/ml olacak şekilde hazırlandı.
- Tüm kuyucuklara 50 μ l inkübasyon bufferı koyulduktan sonra 200 μ l DOS örneği ilave edildi.
- Mikrotitrasyon plağının üzeri kapatılarak 2 saat süresince inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki solüsyonlar aspire edilerek üçer kez 0,4 ml yıkama solüsyonuyla yıkandı ve kurutuldu.
- Mikrotitrasyon plağındaki tüm kuyucuklara 100 μ l sıfır kalibratör solüsyonu ve 50 μ l anti-TNF- α -HRP solüsyonu eklendi ve plak tekrar 2 saat inkübe edildi.
- Kuyucuklar benzer şekilde tekrar üçer kez yıkandı, kurutuldu ve 200 μ l yeni hazırlanmış TMB solüsyonu kuyucuklara koyuldu.
- 30 dk lık inkübasyon süresi sonrası tüm kuyucuklara 50 μ l stop solüsyonu eklendi ve reaksiyon durduruldu.
- Optik okuyucuyla 450-490 nm'de mikrotitrasyon plağının absorbans ölçümleri yapıldı.

Tüm sitokinler için, standart değerlerin optik okuma sonunda elde edilen verilerine göre standart eğrileri oluşturuldu. Bilgisayar yazılımı ile örneklere ait

⁴ Human TNF- α EASIA KAP 1211.BioSource Europe S.A.- Rue de l'Industrie, 8- B- 1400 Nivelles- Belgium

değerler pg/ml cinsinden sitokin miktarını yansıtacak şekilde hesaplandı. Elde edilen sonuçlar DOS veya serumdaki total sitokin miktarı olarak kabul edildi. Bu total değerler DOS veya serumdaki sitokin miktarını(pg) gösterirken, sitokin konsantrasyonu (pg/ μ l) DOS'un 1 μ l'sindeki sitokin miktarını belirtmektedir. Benzer şekilde serumdaki sitokin konsantrasyonu (pg/ml) da serumun 1ml'sindeki sitokin miktarını belirtmektedir.



Şekil 3.2. IL-4 ve TNF- α mikrotitrasyon plaklarının işlem sonrası görünüşleri

3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışma sonuçlarının istatistiksel analizi için SPSS 15. for Windows paket programı⁵ kullanılmıştır. İstatistiksel analizde öncelikle üç grup (RA, KP ve Kontrol grupları) karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalar yapılmadan önce değişkenlerin parametrik test ön şartlarını sağlayıp sağlamadığına bakılmıştır. Parametrik test olarak Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), test sonucunda farkların hangi gruplardan kaynaklandığını belirleyebilmek için TUKEY testi yapılmış, parametrik olmayan test olarak ise KRUSKAL WALLIS, farklı grupları belirleyebilmek için ise DUNN testi yapılmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Korelasyon katsayısı olarak SPEARMAN'S korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Bu test için de p değerinin 0,01 ve 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.

⁵ SPSS Inc, Chicago, IL, A.B.D.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Cinsiyet ve Yaş Dağılımı

Çalışmamıza yaşları 20 ve 70 arasında değişen 28'i kadın 21'i erkek olmak üzere toplam 49 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre cinsiyet dağılımları tablo 4.1'de, yaş ortalamaları ise Tablo 4-2' de gösterilmiştir. RA ve KP grupları arasında istatistiksel değerlendirmede yaş ortalaması açısından farklılık gözlenmedi. Fakat kontrol grubunun yaş ortalaması hem RA grubundan hem de KP grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edildi. ($p < 0,05$).

Tablo 4.1. Gruplara ait cinsiyet dağılımı

	Kadın	Erkek
Romatoid artrit (RA)	14	3
Kronik Periodontitis(KP)	6	10
Kontrol	8	8
Toplam	28	21

Tablo 4.2. Gruplara ait yaş ortalamaları (Ort. \pm S.S)

	Yaş	Minimum	Maksimum
Romatoid Artrit (RA)	47,82 \pm 10,74	29	70
Kronik Periodontitis (KP)	44,00 \pm 7,00	34	54
Kontrol	28,06 \pm 6,18*	20	43
Toplam	40,12 \pm 11,84	20	70

4.2. Romatoid Artrit Grubuna Ait Laboratuvar Bulguları

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 17 romatoid artritli hastanın kullandıkları ilaçlar, hastalık süresi ile sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein miktarı (CRP) gibi laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Hataların laboratuvar bulguları ve hastalık süreleri Tablo 4.3'de, kullandıkları ilaçlar ise tablo 4.4'te görülmektedir.

Tablo 4.3. RA grubu hastaların laboratuvar bulguları ve hastalık süreleri

	Ortalama±S.S.	Minimum	Maksimum
Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (mm/h)	16,00±9,08	2,00	34,00
CRP (mg/L)	8,97±9,52	0,20	29,00
RA süresi (yıl)	6,08±6,14	2	24

ESR normal değeri 0-20mm/h iken RA grubu hastalarda bu değer 2 ve 34mm/h arasında değiştiği ve grup ortalamasının 16,00±9,08 mm/h olduğu görülmüştür. CRP düzeyi için ise normal değer 0-10mg/L olarak kabul edilmektedir, bu grubun ortalama değeri ise 8,97±9,52 olarak bulunmuştur. RA grubundaki 17 hastadan 3 tanesinin 2 yıldır RA tedavisi görmekte olduğu, geri kalan 14 hastanın daha uzun süredir tedavi altında olduğu izlenmiştir. Bu bulgulara ilave olarak Romatoid faktör değerlendirildiğinde, 14 hastanın seropozitif, 3 hastanın ise seronegatif olduğu görülmüştür.

Bu gruba dahil edilen hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde hastaların 15 tanesinin düzenli olarak metotreksat ve sülfasalazin kombine tedavisi gördükleri, ancak 2 hastanın bu tedaviye cevap vermediği için son 6 aylık dönemde leflunomid tedavisine (20mg/gün) başladıkları görülmüştür. Hastaların tamamının düzenli olarak NSAİİ (flurbiprofen, meloksikam, diklofenak sodyum, parasetamol) kullandıkları, bir kısmının ise buna ilave olarak steroid

grubu ilaçlar aldıkları gözlenmiştir. Matotreksat ve sülfasalazin kullanan 15 hastanın kullandıkları ilaçlar ve ortalama dozları tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. RA Grubu Hastaların Kullanmakta oldukları ilaçlar ve dozları

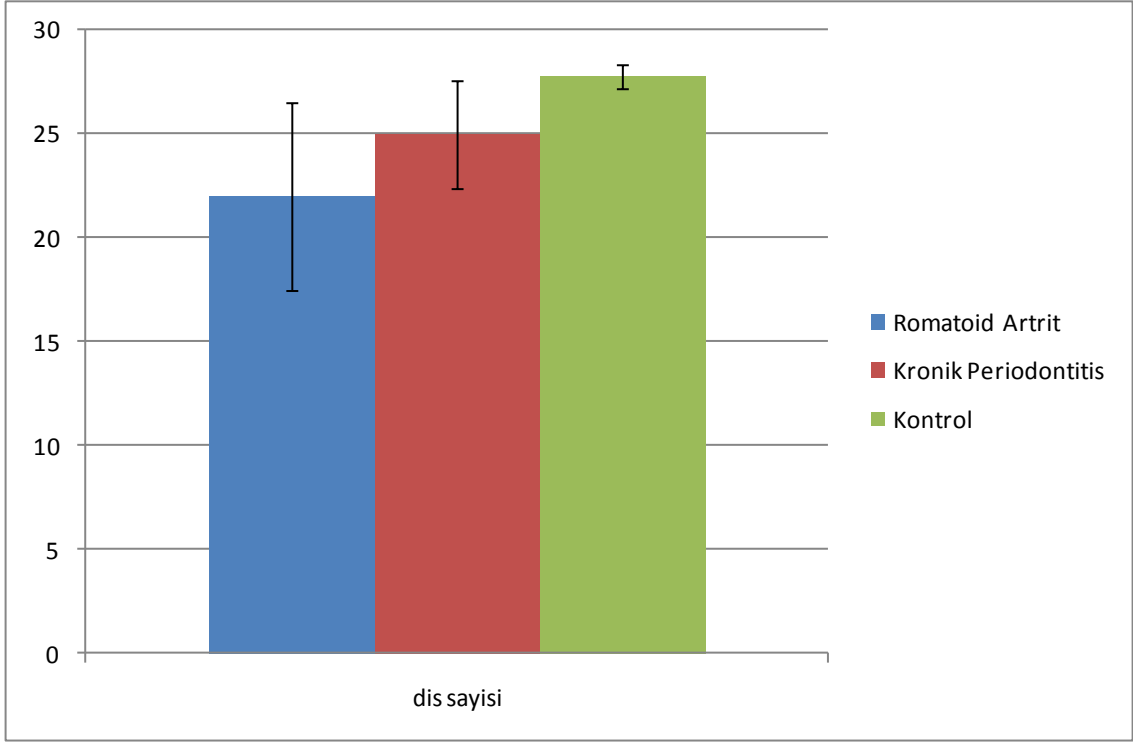
(n=15)	Doz (Ortalama±S.S.)	Minimum	Maksimum
Metotreksat (mg/hafta)	22,27±0,52	15	25
Sülfasalazin (gr/gün)	2,54±0,52	2	3
Kortikosteroid preparatları (mg/kg/gün)	1	1	1

4.3. Klinik parametreler

Çalışmamıza katılan bireylerin diş sayılarının ortalamaları tablo 4.5'te görülmektedir. Kontrol grubundaki bireylerin diş sayıları RA ve KP gruplarındaki bireylerden yüksektir. RA grubundaki bireylerin diş sayıları, hem kontrol hem de KP grubu bireylerden az bulunmuştur. KP grubunun diş sayısının RA grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) (şekil 4.1).

Tablo 4.5. Gruplara ait diş sayısı ortalamaları (Ort + S.S.)

	Diş Sayısı	Minimum	Maksimum
Romatoid Artrit	22±4,47*	14	28
Kronik Periodontitis	25±2,60*	20	28
Kontrol	27,75±0,57*	26	28



Şekil 4.1. Gruplara ait diş sayısı ortalamaları

Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm dişlerinin 6 bölgesinden kaydedilen klinik parametrelerin ortalamaları Tablo 4.6'da görülmektedir. Tüm ağız sondalama derinlikleri değerlendirildiğinde gruplararası fark bulunmuştur ($p < 0,05$). En yüksek sondalama derinliği $4,11 \pm 0,50$ mm ile KP grubunda iken, bu değer RA grubunda $2,18 \pm 0,57$ mm kontrol grubunda ise $1,56 \pm 0,28$ mm olarak saptanmıştır. Bu sıralamaya benzer şekilde Gingival İndeks değerleri de en yüksek KP grubunda saptanmıştır. RA grubu Gingival indeks ortalaması ($1,34 \pm 0,37$) ise kontrol grubundan ($0,49 \pm 0,20$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Plak indeksi değerlendirildiğinde RA ve KP grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Ancak kontrol grubu plak indeksi ortalaması bu iki gruptan düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).

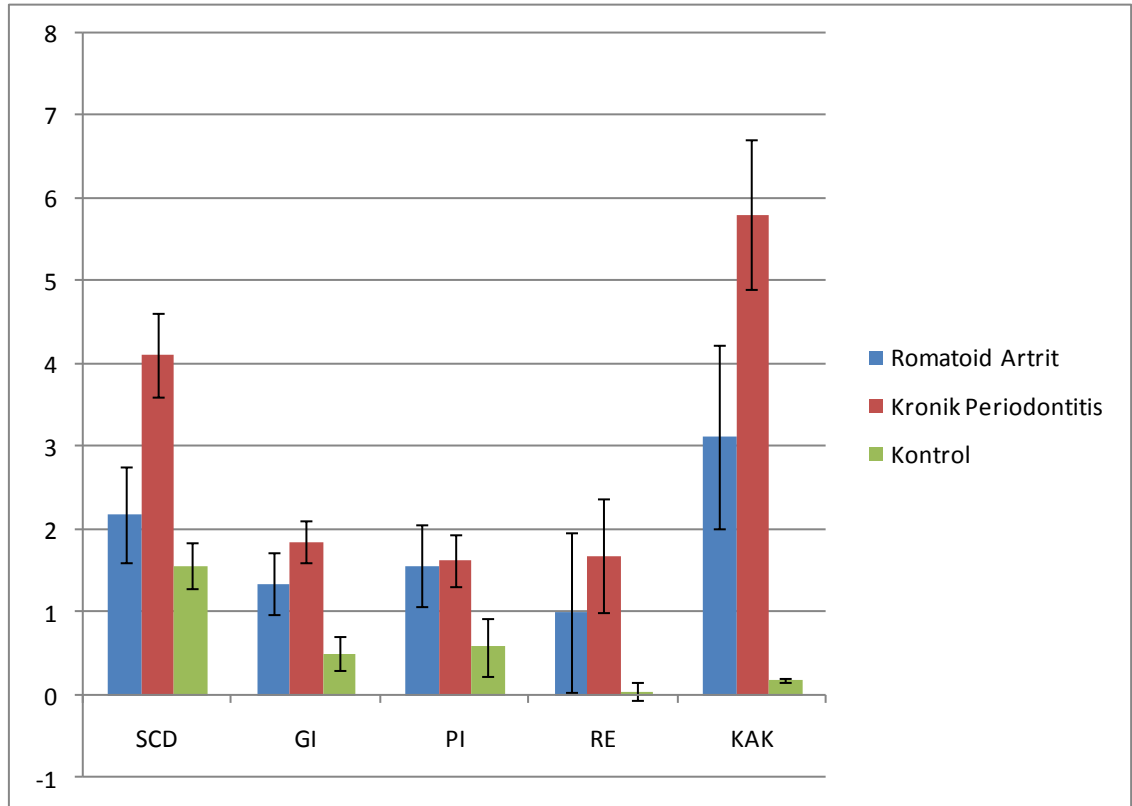
Dişeti çekilmesi KP grubunda diğer gruplardan yüksek bulunurken, kontrol grubunda ise RA grubundan düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Klinik ataşman kaybının değerlendirilmesinde, sondalama derinliği ve dişeti çekilmesi

ortalamalarına benzer bir gruplararası sıralama olduğu görülmüştür (KP>RA>Kontrol) ($p<0,05$).

Tablo 4.6. Gruplara ait tüm ağız klinik parametrelerin ortalamaları (Ort. \pm S.S.)

Tüm ağız	RA	KP	Kontrol
Sondalama derinliği	2,18 \pm 0,57*	4,11 \pm 0,50*	1,56 \pm 0,28*
Gingival indeks	1,34 \pm 0,37*	1,85 \pm 0,25*	0,49 \pm 0,20*
Plak indeksi	1,55 \pm 0,49	1,63 \pm 0,31	0,58 \pm 0,35*
Dişeti çekilmesi	1,00 \pm 0,97*	1,68 \pm 0,68*	0,04 \pm 1,10*
Klinik ataşman kaybı	3,12 \pm 1,09*	5,80 \pm 0,90*	0,00 \pm 0,00*

* $p<0,05$



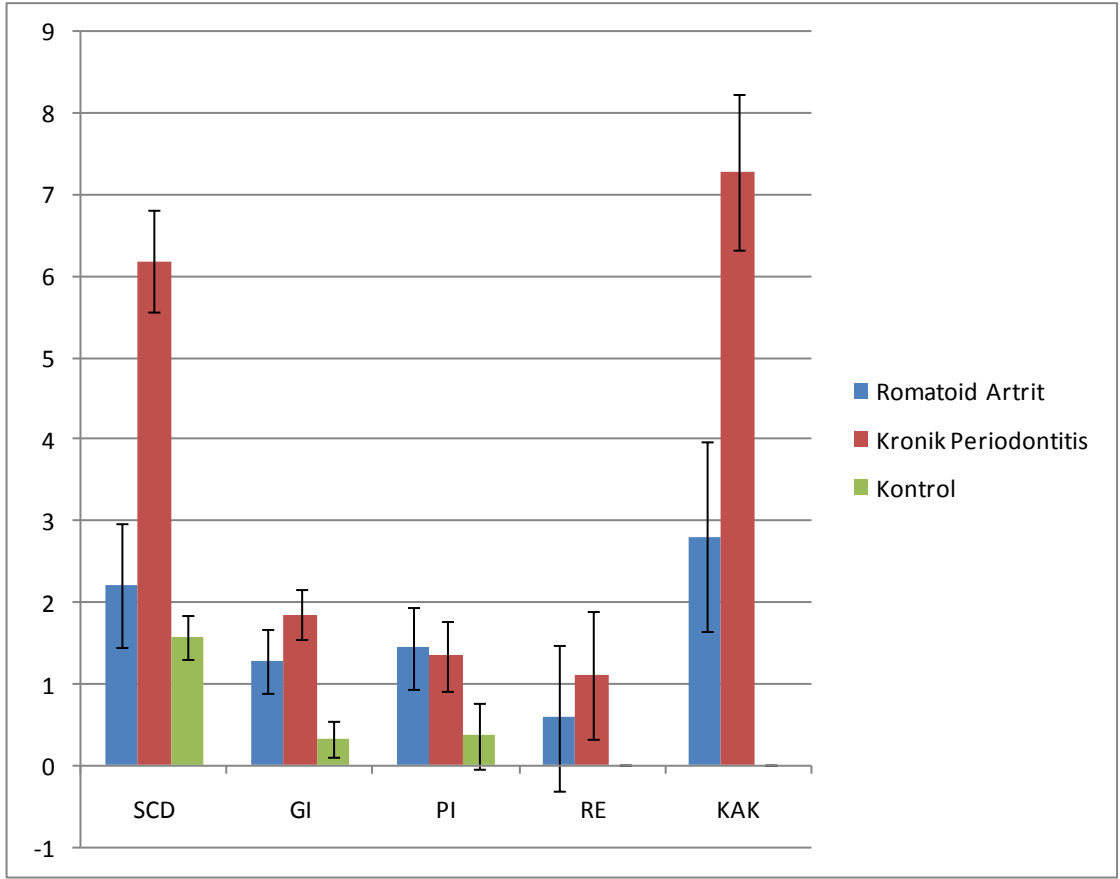
Şekil 4.2. Tüm Ağız Klinik Parametreler

Örnek alınan 6 bölgeye ait sondalama derinliklerinin ve gingival indeks ortalamalarının istatistiksel analizi yapıldığında gruplararası fark bulunmuştur. KP grubunda her iki parametrenin de diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Tüm ağız parametrelerine benzer olarak RA grubu sondalama derinlikleri ve gingival indeks değerleri kontrol grubundan yüksektir (Tablo 4.7). Plak indeksleri değerlendirildiğinde , kontrol grubundaki bireylerde diğer gruplardan daha düşük plak indeksi olduğu görülmüştür ($p<0,05$).Ancak RA ve KP grupları arasında bu indeks için bir fark saptanamamıştır. Dişeti çekilmesi miktarı, KP grubunda $1,10\pm0,78$ mm, RA grubunda ise $0,58\pm0,88$ mm olarak bulunmuştur, fakat bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,09$). Kontrol grubunda ise örnek alınan bölgelerde dişeti çekilmesi olmadığından diğer gruplarla farkı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Son olarak örnek alınan bölgelerde klinik ataşman kaybının en yüksek KP grubunda ($7,28\pm0,95$) olduğu, en düşük ise kontrol grubunda ($0,00\pm0,00$) olduğu yapılan istatistiksel analizde saptanmıştır. Bu üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Şekil 4.3).

Tablo 4.7. Örnek alınan 6 dişin klinik parametre ortalamaları (Ort. \pm S.S.)

Örnek Alınan Bölgeler	RA	KP	Kontrol
Sondalama derinliği	$2,21\pm0,75^*$	$6,18\pm0,62^*$	$1,57\pm0,27^*$
Gingival İndeks	$1,28\pm0,39^*$	$1,85\pm0,31^*$	$0,32\pm0,22^*$
Plak indeksi	$1,44\pm0,49$	$1,34\pm0,43$	$0,36\pm0,41^*$
Dişeti çekilmesi	$0,58\pm0,88$	$1,10\pm0,78$	$0,00\pm0,00^*$
Klinik ataşman kaybı	$2,80\pm1,16^*$	$7,28\pm0,95^*$	$0,00\pm0,00^*$

* $p<0,05$



Şekil 4.3. Örnek Alınan Bölgelerin Klinik Parametreleri

4.4. Laboratuvar Bulguları

4.4.1. DOS Hacmi

Kontrol grubunun, DOS hacmi değeri açısından KP ve RA grupları ile karşılaştırılmasında her iki gruptan da istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu ve DOS hacminin diğer iki gruba kıyasla daha düşük olduğu saptandı. Buna ilave olarak KP grubu ve RA grubu arasında da DOS hacmi parametresi açısından anlamlı bir fark olduğu saptandı (Tablo 4.8). Yapılan değerlendirmede KP grubu DOS hacmi değerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.8. Gruplara ait DOS hacmi (Ort + S.S.)

	DOS Hacmi (μl)
Romatoid Artrit	0,90 \pm 0,42*
Kronik Periodontitis	1,44 \pm 0,62*
Kontrol	0,24 \pm 0,15*

*p<0,05

4.4.2. DOS IL-1 β Değerleri

ELISA analizi sonucunda elde edilen sonuçlar DOS'un total IL-1 β miktarı olarak kabul edildi ve birim hacimdeki IL-1 β miktar konsantrasyon olarak hesaplandı. DOS hacmi, IL-1 β konsantrasyonu ve IL-1 β total miktarları grup içi ve gruplararası olarak karşılaştırıldı (Şekil 4.4).

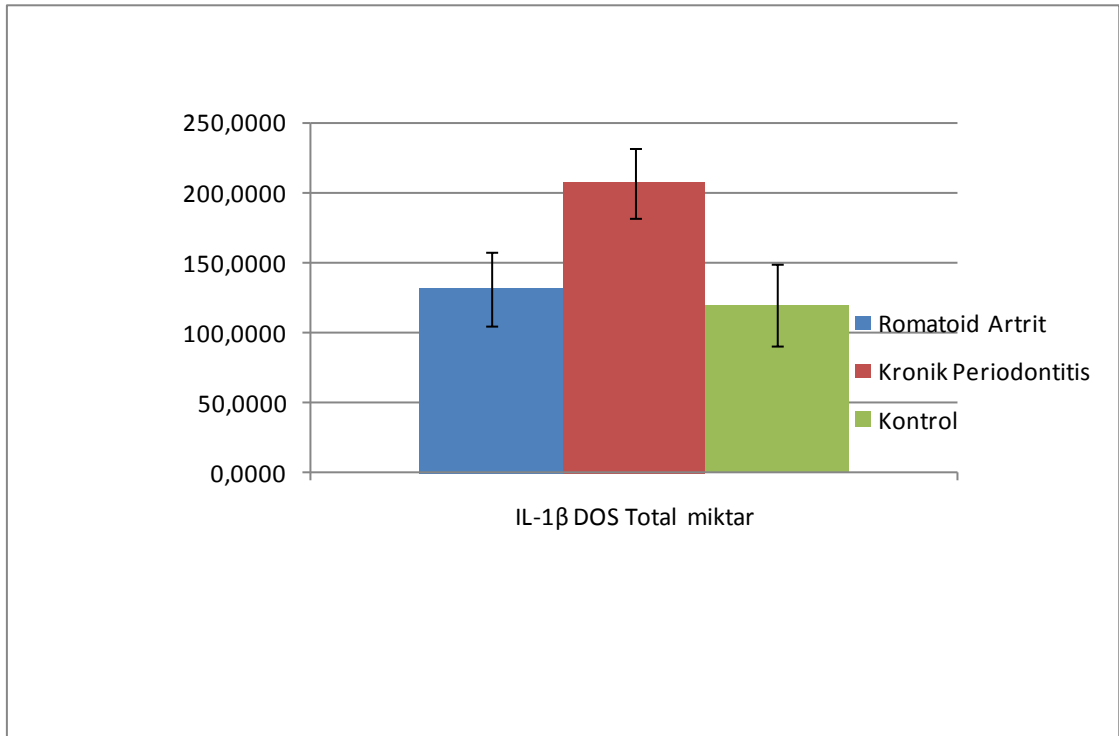
Kontrol grubunda 119,69 \pm 118,29 pg olarak bulunmuştur bu değer diğer iki grubun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (Tablo 4.4). En yüksek IL-1 β DOS total miktar KP grubunda (207,26 \pm 98,59 pg) bulunmuştur, ancak KP ve RA grupları arasındaki fark anlamlı değildir (p>0,05).

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda Kontrol grubunun IL-1 β DOS konsantrasyonunun diğer iki gruptan yüksek olduğu saptandı. Fakat RA ve KP grupları arasında IL-1 β konsantrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi.

Tablo 4.9. IL-1 β DOS total miktar ve IL-1 β DOS Konsantrasyonu ortalamalar (Ort. \pm S.S.)

	IL-1β DOS Total Miktarı (pg)	IL-1β DOS Konsantrasyonu (pg/μl)
Romatoid Artrit	131,42 \pm 111,04	173,25 \pm 175,57
Kronik Periodontitis	207,26 \pm 98,59	163,98 \pm 107,33
Kontrol	119,69 \pm 118,29*	568,43 \pm 472,82*

*p<0,05



Şekil 4.4. IL-1 β DOS Total Miktarı

4.4.3. DOS IL-10 Değerleri

Alınan DOS örneklerinde IL-10 seviyelerinin karşılaştırılmasında, IL-10 DOS total miktarı açısından gruplararası bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). IL-10 DOS konsantrasyonu kontrol grubunda $338,03\pm 219,91$ pg/ μ l olarak bulunmuştur, bu değer hem RA grubundan ($74,63\pm 46,83$) hem de KP grubundan ($60,03\pm 78,44$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Fakat RA ve KP grupları arasında bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$). (Şekil 4.5)

Tablo 4.10. IL-10 DOS total miktarı ve DOS konsantrasyonu ortalamaları (Ort. \pm S.S.)

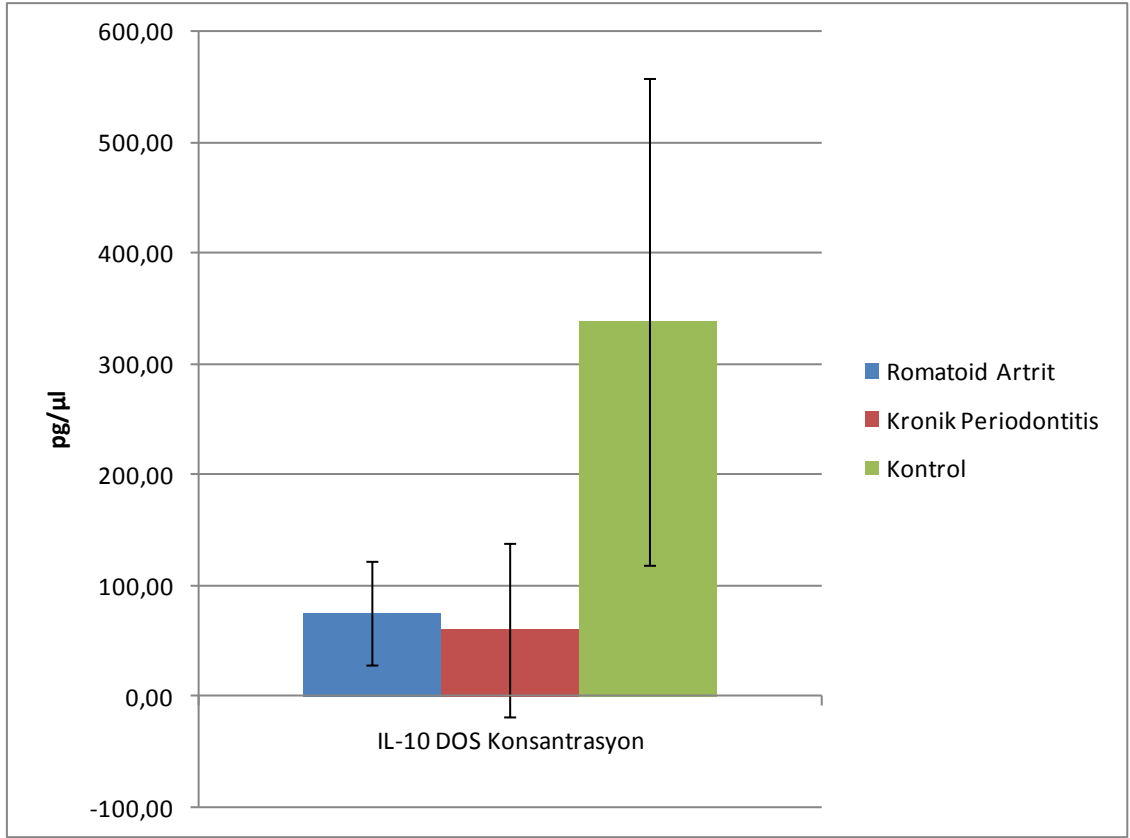
	IL-10 DOS Total Miktarı (pg)	IL-10 DOS Konsantrasyonu (pg/μl)
Romatoid artrit	54,35 \pm 21,34	74,63 \pm 46,83
Kronik periodontitis	71,65 \pm 83,79	60,03 \pm 78,44
Kontrol	66,38 \pm 76,38	338,03 \pm 219,91*

* $p<0,05$

4.4.4. DOS IL-4 Değerleri

IL-4 DOS konsantrasyon seviyeleri diğer sitokinlerde olduğu gibi birim hacimdeki IL-4 miktarı olarak belirlendi ve IL-4 total miktarı ve DOS konsantrasyonu gruplararası değerlendirildi. (Tablo 4.11)

IL-4 DOS total miktarları değerlendirildiğinde KP grubunun ortalamasının RA grubundan yüksek olduğu görülmüştür fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, sadece KP ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. DOS konsantrasyonlarında ise Kontrol grubu değerleri ($10616,14\pm 7338,97$) diğer iki gruptan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

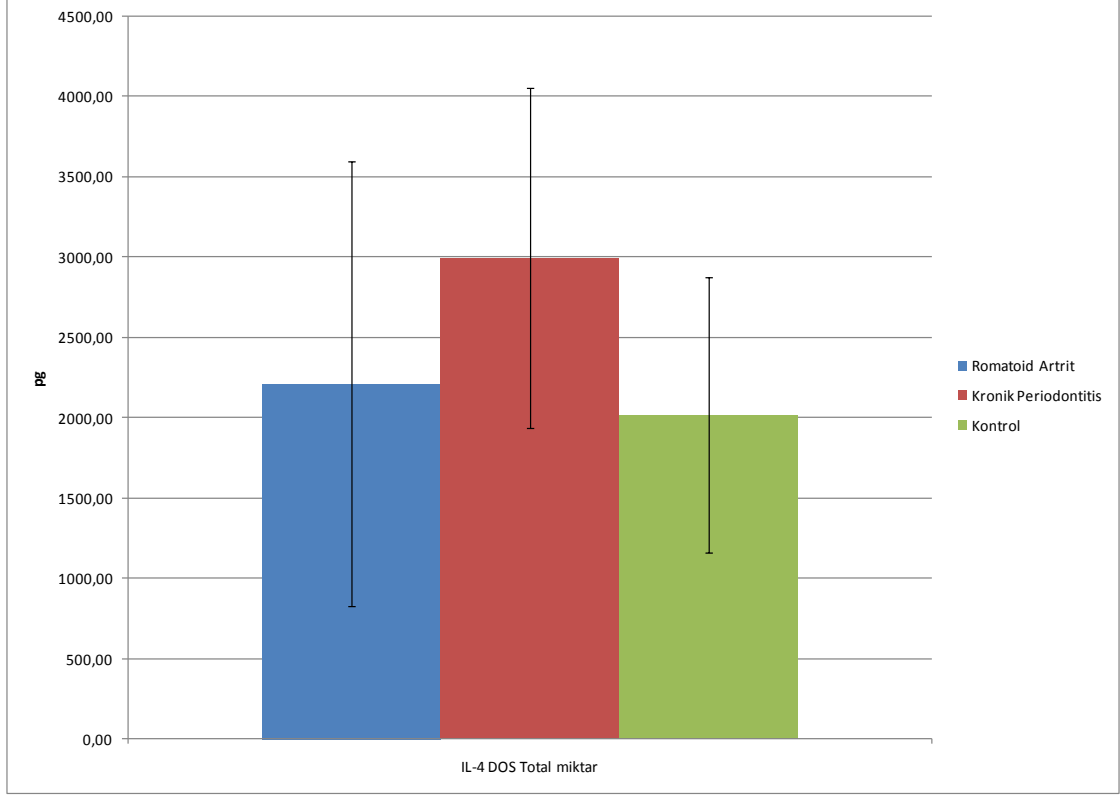


Şekil 4.5. IL-10 DOS Konsantrasyonu

Tablo 4.11. IL-4 DOS total miktarı ve DOS konsantrasyonu ortalamaları (Ort.± S.S.)

	IL-4 DOS Total Miktarı (pg)	IL-4 DOS Konsantrasyonu (pg/μl)
Romatoid artrit	2211,17±1383,97	3041,73±2355,73
Kronik periodontitis	2996,49±1061,12	2481,24±1543,03
Kontrol	2018,35±860,11*	10616,14±7338,97*

*p<0,05



Şekil 4.6. IL-4 DOS total miktar

4.4.5. DOS TNF- α Değerleri

Alınan DOS örneklerinin ELISA analizi sonrası, TNF- α 'nın DOS total miktarı ve DOS konsantrasyonları hesaplandı, grupların ortalamaları tablo 4.12'de görülmektedir. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, RA grubunun DOS total miktarının diğer iki gruptan düşük olduğu fakat kontrol grubu ve KP grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Kontrol grubu TNF- α DOS konsantrasyonu ($71,92\pm 45,53$) diğer iki gruptan anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,05$). Fakat RA ve KP grupları arasında TNF- α DOS konsantrasyonu açısından bir fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.12. TNF- α DOS total miktarı ve DOS konsantrasyonu ortalamaları (Ort. \pm S.S.)

	TNF-α DOS total miktarı(pg)	TNF-α DOS konsantrasyonu(pg /μl)
Romatoid artrit	11,28 \pm 0,32*	15,15 \pm 6,73
Kronik periodontitis	11,47 \pm 0,33	9,41 \pm 4,26
Kontrol	11,55 \pm 0,85	71,92 \pm 45,53*

*p<0,05

4.4.6. Serum IL-1 β ve IL-10 Değerleri

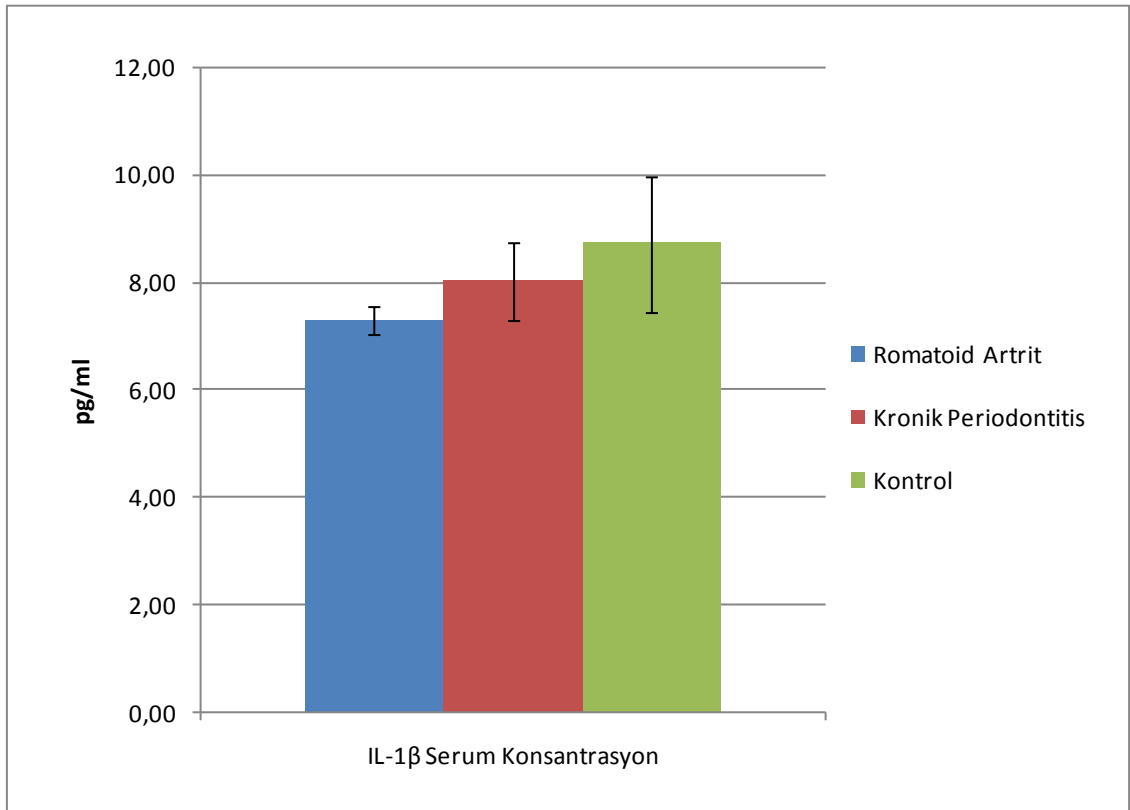
IL-1 β ve IL-10 serum konsantrasyonlarının ortalamaları tablo 4.13'de görülmektedir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, RA grubunun IL-1 β serum konsantrasyonunun ve total miktarının diğer gruplardan farklı olduğu saptanmıştır (p=0,048). RA grubunun değerleri diğer iki gruptan düşük bulunmuştur. KP ve kontrol grupları arasında ise anlamlı bir fark IL-1 β için saptanamamıştır. Grupların IL-1 β serum konsantrasyonları Şekil 4.7'de görülmektedir.

Gruplararası serum total miktarı açısından IL-10 değerlendirildiğinde ise RA grubunun ortalamalarının diğer gruplardan düşük olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p>0,05). Bununla birlikte RA grubunun IL-10 serum konsantrasyonu (11,86 \pm 1,93 pg/ μ l) KP grubundan (13,58 \pm 7,10 pg/ μ l) düşük bulunmuştur.

Tablo 4.13. IL-1 β ve IL-10 serum konsantrasyon ortalamaları (Ort. \pm S.S.)

	IL-1 β serum konsantrasyonu (pg/ml)	IL-1 β serum total miktarı (pg)	IL-10 serum konsantrasyonu (pg/ml)	IL-10 serum total miktarı (pg)
RA	7,30 \pm 0,26*	1459,93 \pm 51,05*	11,86 \pm 1,93	1186,35 \pm 193,39
KP	8,01 \pm 0,72	1602,41 \pm 143,76	13,58 \pm 7,10	1358,17 \pm 710,40
K	8,71 \pm 1,25	1742,79 \pm 250,72	11,68 \pm 0,76	1393,21 \pm 909,92

*p<0,05



Şekil 4.7. IL-1 β Serum Konsantrasyonu

4.4.7. Pro-Enflamatuar Anti-Enflamatuar Sitokin Değerlerinin Oranları

IL-1 β , TNF- α DOS konsantrasyonları toplamının IL-4 ve IL-10 DOS konsantrasyonları toplamına oranı değerlendirilmiştir. Bu oran RA grubunda 0,07 \pm 0,03, KP grubunda 0,08 \pm 0,07, kontrol grubunda ise 0,06 \pm 0,03 olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0,05).

Tablo 4.14. IL-1 β +TNF- α / IL-4+ IL-10 DOS Değerleri Oranları

IL-1 β +TNF- α / IL-4+ IL-10 DOS Oranı	Romatoid artrit	0,07 \pm 0,03
	Kronik periodontitis	0,08 \pm 0,06
	Kontrol	0,06 \pm 0,03

*p<0,05

4.4.7.1. IL-1 β / IL-10 DOS ve Serum Değerleri Oranları

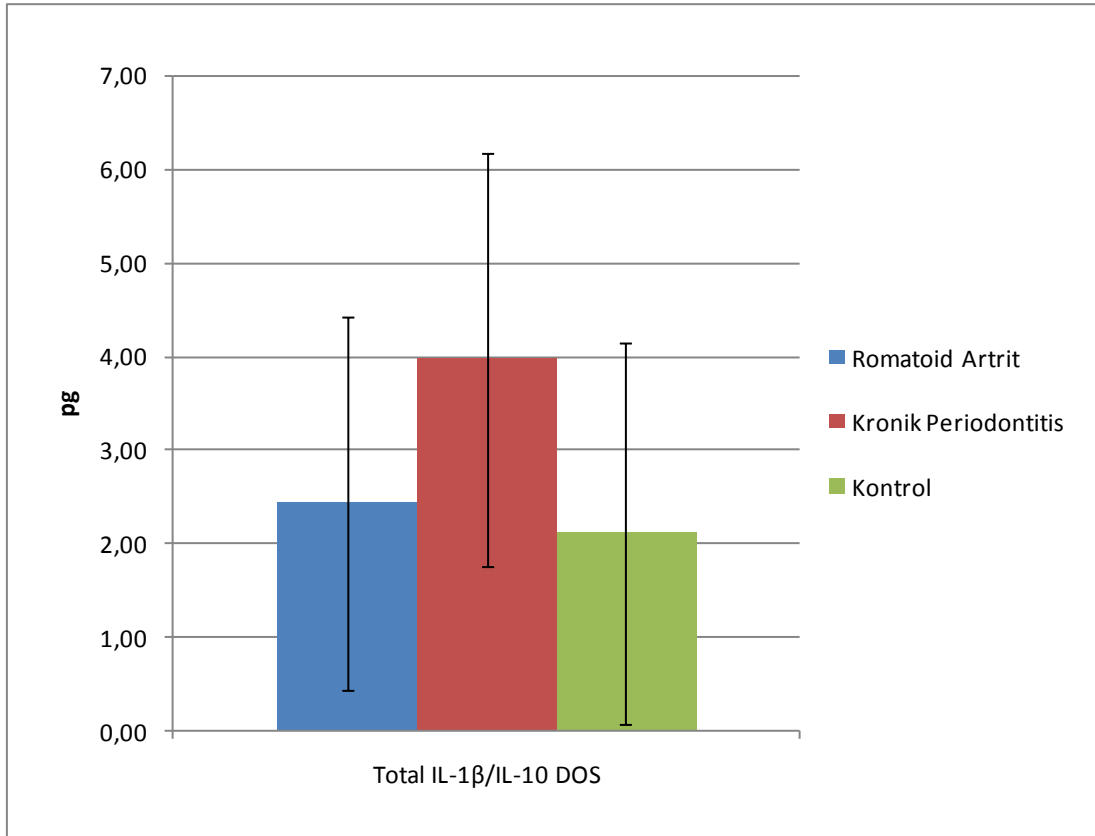
Elde edilen pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokin değerlerinin birbirlerine olan oranları incelendiğinde, kontrol grubunun DOS konsantrasyonu IL-1 β /IL-10 oranının KP grubundan düşük olduğu gözlenmiştir (p<0,05). RA grubunda bu oran 2,43 \pm 1,99 olarak bulunmasına rağmen diğer iki gruba arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (Şekil 4.8).

Serum konsantrasyonlarında IL-1 β /IL-10 oranı, RA grubunda 0,63 \pm 0,08, KP grubunda 0,66 \pm 0,16 ve kontrol grubunda 0,72 \pm 0,18 olarak bulunmuştur (Tablo 4.15). Kontrol grubu değeri daha yüksek olsada KP grubu ile arasındaki bu fark yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). RA grubu Serum konsantrasyonu IL-1 β /IL-10 oranının ise diğer iki gruptan anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 4.9).

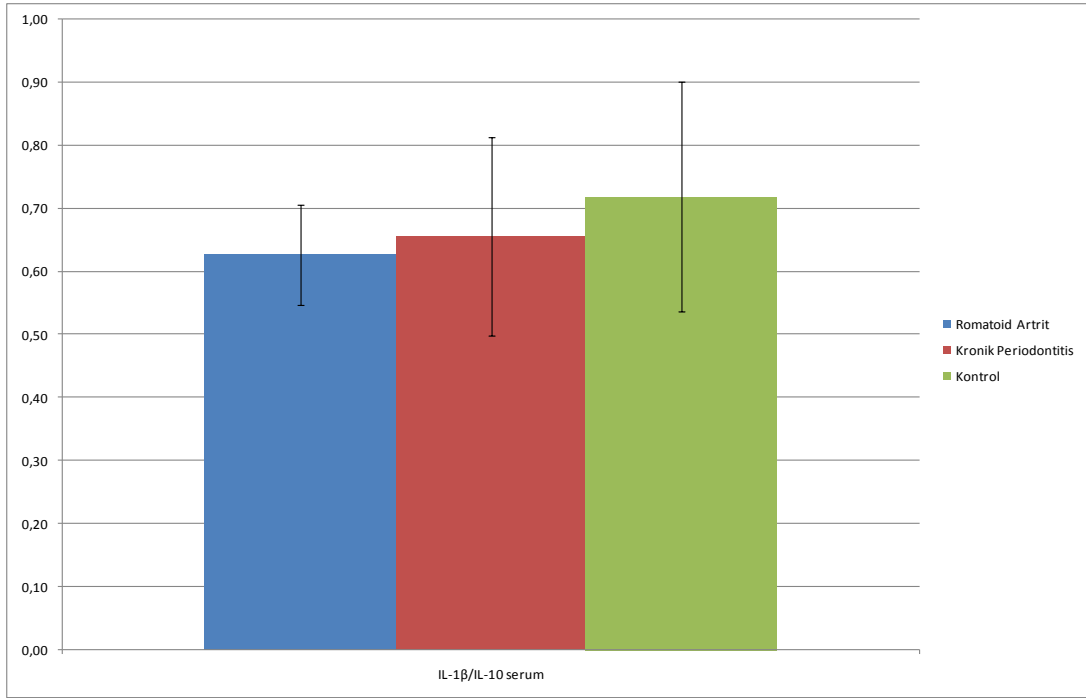
Tablo 4.15. IL-1 β / IL-10 DOS ve Serum Değerleri Oranı

IL-1 β /IL-10	DOS Konsantrasyon	Serum Konsantrasyon
Romatoid artrit	2,43 \pm 1,99	0,63 \pm 0,08*
Kronik periodontitis	3,97 \pm 2,20	0,66 \pm 0,16
Kontrol	2,11 \pm 2,04*	0,72 \pm 0,18

*p<0,05



Şekil 4.8. IL-1 β /IL-10 DOS Değerleri Oranı



Şekil 4.9. IL-1β/IL-10 Serum Değerleri Oranı

4.4.7.2. IL-1β/ IL-4 DOS Değerleri Oranı

DOS konsantrasyonları daha önce anlatılan bu iki sitokin birbirlerine oranlarına bakıldığında, KP grubunda bu oran $0,08 \pm 0,06$, kontrol grubunda $0,05 \pm 0,04$, RA grubunda ise $0,06 \pm 0,03$ olarak saptanmıştır (Tablo 4.16). Fakat bu iki sitokin oranlarında herhangi iki grup arasında bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$)

Tablo 4.16. IL-1β/ IL-4 DOS Değerleri Oranı (Ort + S.S.)

IL-1B/IL-4 DOS	Romatoid Artrit	0,06±0,03
	Kronik Periodontitis	0,08±0,06
	Kontrol	0,05±0,04

* $p < 0,05$

4.3.7.3. TNF α /IL-10 DOS Değerleri Oranı

Pro-enflamatuar bir sitokin olan TNF- α 'nın DOS ve IL-10 DOS oranı değerlendirilmiştir elde edilen bulgular tablo 4.17'de verilmiştir. Bu oran kontrol grubunda (0,24 \pm 0,07), RA grubu (0,22 \pm 0,05) ve KP grubundan (0,22 \pm 0,06) yüksek bulunmuştur. Fakat yapılan istatistiksel değerlendirmede bu farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (p>0,05).

Tablo 4.17. TNF α /IL-10 DOS Değerleri Oranı

TNF α /IL-10 DOS	Romatoid Artrit	0,22 \pm 0,05
	Kronik Periodontitis	0,22 \pm 0,06
	Kontrol	0,24 \pm 0,07

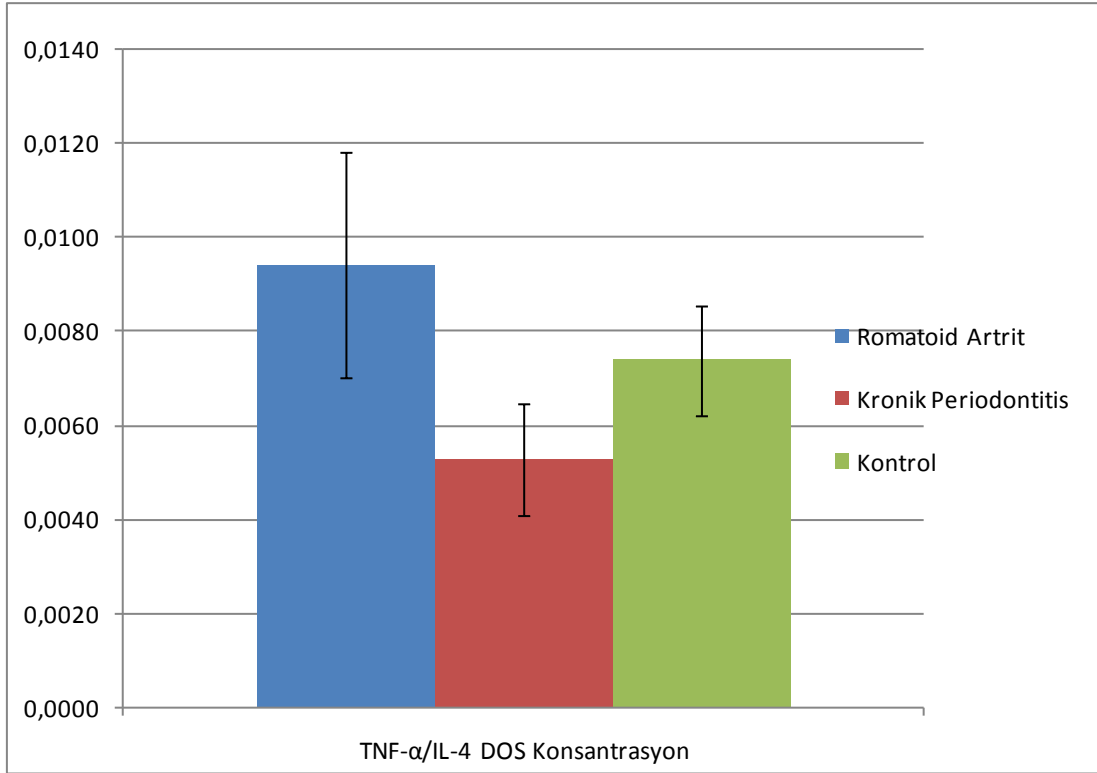
*p<0,05

4.4.7.4. TNF α /IL-4 DOS Değerleri Oranı

Çalışmamızda son olarak TNF- α 'nın DOS konsantrasyonunun IL-4 DOS konsantrasyonuna oranı incelenmiştir. Tablo 4.18'de elde ettiğimiz veriler görülmektedir. Yapılan değerlendirmede, KP grubunda oran 0,005 \pm 0,004 bulunmuştur, bu değer diğer iki gruptan anlamlı şekilde düşüktür(p<0,05) (Şekil 4.10).

Tablo 4.18. TNF α /IL-4 DOS Değerleri Oranı

TNF α /IL-4 DOS	Romatoid Artrit	0,009 \pm 0,009
	Kronik Periodontitis	0,005 \pm 0,004*
	Kontrol	0,007 \pm 0,004



Şekil 4.10. TNFα/IL-4 DOS Değerleri Oranı

4.4.8. İncelenen Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

4.4.8.1. Romatoid Artrit Grubu Korelasyonları

Klinik parametreler ve elde edilen sitokin değerlerinin korelasyonları incelenmiştir. RA grubunda tüm ağız Gİ değeri ile IL-4 DOS konsantrasyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu grubun tüm ağız plak indeksi ile Proenflamatuar/Antienflamatuar DOS konsantrasyonları oranı, TNFα/IL-4 DOS değerleri oranı ve IL-1B/IL-4 DOS değerleri oranı arasında pozitif korelasyon bulunurken, Pİ ile IL-4 DOS Konsantrasyonu ve IL-4 DOS Total miktarı arasında $p=0,001$ düzeyinde negatif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Klinik ataşman kaybı ile TNFα/IL-4 DOS değerleri oranı arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Örnek alınan bölgelerin sondalama derinliği ile Proenflamatuar/Antienflamatuar DOS oranı ve IL-1B/IL-4 DOS değerleri oranı arasında pozitif bir ilişki vardır. Buna ilave olarak örnek alınan bölge klinik ataşman kaybı ile IL-10 DOS konsantrasyonu arasında kuvvetli bir negatif ilişki bulunmaktadır.

Tablo 4.19. Romatoid Artrit Grubuna Ait Korelasyonlar

Gİ	IL-4 DOS Konsantrasyon	-,623(**)
Pİ	Proenflamatuar/Antienflamatuar DOS değerleri oranı	,533(*)
	IL-4 DOS Konsantrasyon	-,823(**)
	TNFa/IL-4 DOS değerleri oranı	,706(**)
	IL-1B/IL-4 DOS değerleri oranı	,486(*)
	IL-4 DOS Total miktar	-,706(**)
Klinik ataşman kaybı	TNFa/IL-4 DOS değerleri oranı	,500(*)
	IL-4 DOS Konsantrasyon	-,571(*)
	IL-4 DOS Total miktar	-,500(*)
Örnek alınan bölge sondalama derinliği	Proenflamatuar/Antienflamatuar DOS değerleri oranı	,553(*)
	IL-1B/IL-4 DOS değerleri oranı	,559(*)
Örnek alınan bölge Gİ	IL-10 DOS Konsantrasyon	,604(*)
Örnek alınan bölge klinik ataşman kaybı	IL-10 DOS Konsantrasyon	-,607(**)
Örnek alınan bölge Pİ	TNFa/IL-4 DOS değerleri oranı	,633(**)
	IL-4 DOS Total miktar	-,633(**)

*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı

**Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı

4.4.8.2. Kronik Periodontitis Grubu Korelasyonları

Bu grupta sondalama cep derinliği ile IL-4 DOS konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde Gİ ile IL-4 DOS konsantrasyonu ve TNF-a DOS konsantrasyonu arasında da kuvvetli bir negatif ilişki gözlenmektedir. Diğer bir pozitif korelasyon örnek alınan bölgelerin Pİ ve IL-10 DOS total miktarı arasında saptanmıştır. Son olarak $p=0,05$ düzeyinde örnek alınan bölge klinik ataşman kaybı ile TNF DOS total miktarı da pozitif yönde korale bulunmuştur.

Tablo 4.20. Kronik Periodontitis Grubu Korelasyonları

Sondalama CD	IL-4 DOS Konsantrasyon	-,506(*)
Gİ	IL-4 DOS Konsantrasyon	-,695(**)
	IL-1B DOS Konsantrasyon	-,766(**)
	TNF-a DOS Konsantrasyon	-,616(*)
Örnek alınan bölge Pİ	IL-10 DOS Total miktar	,569(*)
Örnek alınan bölge klinik ataşman kaybı	TNF DOS Total miktar	,590(*)

*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı

**Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı

4.4.8.3.Kontrol Grubu Korelasyonları

Bu gruba dahil edilen bireylerin klinik parametreleri değerlendirildiğinde, Gİ ile IL-1B serum konsantrasyonunun $p=0,05$ düzeyinde pozitif yönde korale olduğu gözlenmiştir. Klinik ataşman kaybı ile de IL-1B/IL-10 serum oranı ve IL-1B serum total miktarının pozitif anlamda ilişkide olduğu belirlenmiştir. Pro-enflamatuar bir sitokin olan TNF- α ile hemörnek alınan bölge klinik ataşman

kaybı hem de örnek alınan bölge sondalama derinliği arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur.

Tablo 4.21. Kontrol Grubu Korelasyonları

Sondalama CD	Gİ	,517(*)
	Klinik ataşman kaybı	,962(**)
Gİ	IL-1B Serum Konsantrasyon	,571(*)
Klinik ataşman kaybı	IL-1B/IL-10 serum Konsantrasyon	,587(*)
	IL-1B Serum total miktar	,627(**)
Örnek alınan bölge sondalama derinliği	TNF DOS Total miktar	,544(*)
Örnek alınan bölge klinik ataşman kaybı	TNF DOS Total miktar	,544(*)

*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı

**Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı

5.TARTIŞMA

Günümüzde en sık görülen enflamatuvar eklem hastalığı olan romatoid artrit, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ve başlıca sinoviyal eklemleri tutan, tüm ırk ve etnik gruplarda görülebilen, ciddi deformite ve sakatlıklara yol açabilen, kronik, sistemik bir hastalıktır. Periodontitis ise diş ve destek dokularda enflamasyon, periodontal ligament ve alveoler kemikte yıkımla sonuçlanan, insanlarda en sık görülen enflamatuvar hastalıktır. Kronik periodontitisin, koroner arter hastalığı, osteoporoz, düşük doğum ağırlığı, diabet gibi sistemik hastalıklarla olan ilişkisi yıllardır araştırılmaktadır. İlk kez 1982 yılında Snyderman ve McCarty, romatoid artrit ve kronik periodontitisin ortak enflamatuvar mekanizması olduğunu söylemişlerdir.²⁰⁰ Son 20 yıldır da bu iki hastalık arasındaki ortak patogeneze ve klinik görünüm üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmaların planlama, yöntemlerindeki çeşitlilik ve hem RA hem de KP sınıflamalarındaki farklılıklar nedeniyle çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Yaptığımız literatür taramasında bu iki hastalığın patogenezinde etkili olan sitokinlerin araştırıldığı birçok çalışmaya rastladık, fakat pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinlerin beraber değerlendirildiği bir çalışmayla karşılaşmadık. Bu nedenle bizim çalışmamızda pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokin seviyeleri, bu iki grubun birbirlerine olan oranları ve serum değerleri incelenmiştir.

Sigara tüketiminin periodontal hastalık patogenezindeki rolü bir çok çalışmada rapor edilmiştir. Sigara tüketimi, alveoler kemik kaybı, diş mobilitesi, artmış cep derinliği, ataşman kaybı olan bölgelerde artış ve diş kaybıyla ilişkilidir. Ayrıca sigara tüketen bireylerin periodontal hastalığa daha yatkın oldukları, bu bireylerde hastalığın daha şiddetli formunun daha erken yaşta geliştiği gösterilmiştir. Sigara periodontal dokularda öncelikle vazodilatasyona neden olur ve daha sonra nikotinin vazokonstrüktör etkisinden dolayı kan akımında azalmaya neden olarak dişeti enflamasyonu, hiperemi ve sondalamada kanama gibi periodontal hastalığın erken dönem belirtilerini baskılar.²⁰¹ Sigara tüketiminin normal PMNL kemotaktik ve fagositik yeteneğini

olumsuz yönde etkilediği ve tütün metabolitlerinin de PMNL fagositik fonksiyonunu tehlikeye attığı gösterilmiştir.²⁰² Buna ek olarak nikotinin süperoksit ve IL-1β'nin üretimini engelleyerek monosit ve nötrofillerin savunma fonksiyonunu engellediği gösterilmiştir. Sigara içen bireylerde oral nötrofillerin fonksiyonu %50 oranında azalmaktadır. Nikotinin gingival fibroblastların büyümesini, kollajen ve fibronektinin üretimini engellediği ve kollajen yıkımını teşvik ettiği invitro çalışmalarda saptanmıştır.²⁰³ Nikotinin periodonsiyum üzerine bir diğer önemli biyolojik etkisi, azalmış fagositoz, nötrofil kemotaksisi ve oral dokuların nötrofillerinin ömrü üzerinedir. İyileşme sürecinde konak dokuyu tekrar enfeksiyonlardan korumak için önemli potansiyel faktörlerden IgA, IgG, IgM'nin üretimleri bozulmuştur.

Sigaranın periodontal dokular üzerindeki bütün bu etkilerinin yanında, bizim çalışmamızla bağlantılı olabilecek şekilde sitokin salınımını etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sigara içen bireylerde sigara içmeyenlere oranla IL-4 DOS total miktarı daha düşük, IL-8 miktarı ise daha yüksek bulunmuştur.²⁰⁴ Bu çalışmada IL-1β düzeyinin sigara tüketiminden etkilenmediği rapor edilmiştir. Aynı çalışmacıların yaptığı diğer bir çalışmada da benzer şekilde sigara tüketimi ile DOS IL-4, IL-6 ve IL-8 total miktarları ile ilişkili bulunurken, IL-1β ile bir ilişki saptanamamıştır . 2009 yılında, kan kültüründe exvivo olarak yapılan bir çalışmada ise pro-enflamatuar sitokin salınımı değerlendirilmiştir, sonuçta sigara içenlerde daha düşük IL-1β salınımı ve daha düşük IL-12 p40/IL-10 oranı rapor edilmiştir. Çalışmacılar sigara içen periodontitis hastalarında artmış Th2 cevabının, artmış hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceğini söylemişlerdir.²⁰⁵ Ouyang ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada, sigara dumanının IL-1β, IL-2, TNF-α ve IFN-γ gibi sitokinler için potent inhibitörler içerdiği rapor edilmiştir, bu çalışmacılar sigara tüketiminin sitokin üretiminde dengesizliğe neden olacağını söylemişlerdir.²⁰⁶ Sitokin üretiminde oluşabilecek herhangi bir dengesizliği eledebilmek amacıyla, sigara içen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

RA genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Hastalık en sık dördüncü ve beşinci dekatlarda başlamakta, hastaların %80'inde 35-50 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Birçok

otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda daha sık ve erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülür. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 17 RA'lı hastanın %82,35'i bayan ve grubun yaş ortalaması 47 yıl olarak bulundu. Bu sonuçlara paralel bir şekilde Mercado ve ark. nın 2001 yılında yaptığı çalışmada RA grubu bireylerin % 74,6'sının bayan olduğu ve grubun yaş ortalamasının 56 yıl olduğu rapor edilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da periodontal hastalık ve periodontal doku kaybının kadınlara oranla erkeklerde daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Kronik periodontitis her yaşta görülebilmekle beraber en sık erişkin bireyleri etkiler. Periodontal dokuların kronik plak birikimine maruz kalma süresinin artması nedeniyle; bireyin yaşı, periodontal hastalık prevalansını arttıran faktörler arasında bulunmaktadır. Çalışmamızın KP grubu yaş ortalaması 44 yıl olarak saptanmıştır, bu epidemiyolojik çalışmalara paralel olarak KP grubunun %62,5'inin erkek olduğu gözlenmiştir.

Romatoid artritli hastalardaki periodontal durumu değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Erken dönem çalışmalarda bu iki hastalık arasında ilişki saptanamazken, yeni yayınlarda romatoid artritli hastaların periodontal durumlarının, sağlıklı bireylere kıyasla daha kötü olduğu rapor edilmektedir.⁻¹⁵² Bu çalışmaların iki tanesinde, plak ve kanama indekslerinde fark olmaksızın romatoid artrit hastalarında sağlıklı bireylerden daha fazla sayıda diş kaybı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu bulgulara paralel olarak RA grubunda kontrol ve KP grubuna oranla daha fazla diş eksikliği olduğu tespit edilmiştir. RA grubu ortalama diş sayısı 22 iken KP grubunda 25, kontrol grubunda ise 28 olarak bulunmuştur. Fakat RA ile ilişkili diş kaybının tek sebebi periodontitis olmayabilir, çünkü diş kaybı birçok faktörden etkilenen bir olaydır. Sekonder Sjögren sendromuna bağlı olarak oluşan çürükler, azalmış oral hijyen gibi biyolojik etkilerin yanında, uygulanan dental tedaviler, hastanın seçimi, hastanın dental tedavi alma sıklığı gibi faktörler de etkilidir. Örneğin RA hastalarının sağlıklı hastalara kıyasla daha düzensiz dişhekimi kontrolüne gittikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca RA hastaları veya hekimleri, sağlık durumları nedeniyle diş çekimini karmaşık restoratif tedavilere tercih edebilirler. Buna ilave olarak RA ve diş

kaybı arasındaki ilişkinin açıklanmasında sosyoekonomik faktörler de önemlidir, fakat bu konunun araştırıldığı geniş kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır.

El ve bilek eklemleri RA 'nın en fazla etkilediği eklemlerdendir. Bu nedenle el ve bileklerde fonksiyon kaybı olacağından hastaların oral hijyen uygulamalarında yetersiz kalabilecekleri düşünülmektedir. Mercado ve arkadaşları, RA grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha fazla kemik kaybı tespit etmelerine karşın, PI'da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edememişlerdir. Daha önce yapılan bir çalışmada ise RA grubunda PI değerlerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük düzeylerde olduğu rapor edilmiştir. Bozkurt ve arkadaşları, RA grubunda PI değerlerinin, kontrol grubuna oranla oldukça yüksek düzeyde olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da RA grubu PI ortalaması $1,55\pm 0,49$, kontrol grubu PI ortalaması ise $0,58\pm 0,35$ olarak bulunmuştur, bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda KP grubu PI değeri ($1,63\pm 0,31$), RA grubuna yakın olmasına rağmen GI değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. RA grubunda GI ortalaması $1,34\pm 0,37$ iken KP grubunda $1,85\pm 0,25$, kontrol grubunda ise $0,49\pm 0,20$ olduğu görülmüştür. RA ve KP gruplarının PI değerleri yakinken, GI değerleri arasında böyle bir fark oluşunu, RA hastalarının uzun süredir kullandıkları anti-enflamatuar ilaçların etkilerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, RA grubunda PI değeri KP grubundan fazla olmasına rağmen, GI değerleri arasında bu iki grup arasında bir fark gözlenememiştir.

Sondalama derinliği ortalaması çalışmamızda, RA grubu için $2,18\pm 0,57$ mm, KP grubu için $4,11\pm 0,50$ mm, kontrol grubu için ise $1,56\pm 0,28$ mm olarak bulunmuştur. Bozkurt ve ark. da benzer şekilde RA grubunda KP grubuna göre daha düşük cep derinliği bulmuşlardır. Fakat onların çalışmasında ve bu konudaki diğer çalışmalarda RA grubundaki hastalar periodontitisi olan ve olmayan olarak gruplandırılmışlardır. Çalışmamıza dahil edilen RA grubu bireylerde aktif periodontal hastalık olmadığından ve bireylerin hiçbirinde sondalama derinliği ortalaması 3mm den fazla olmadığından bizim

çalışmamızda romatoid artrit grubunu alt gruplara ayırmak mümkün olamamıştır.

Pischon, romatoid artritli bireylerde , 4mm'den fazla ataşman kaybı olan bölge oranını %35 olarak bildirmiştir, bu oran sağlıklı kontrol grubunda %9,6 dır. Romatoid artrit ve oral hijyen durumunun değerlendirildiği bir çalışmada ise RA grubunda artmış PI ve GI olduğu, kötü oral hijyenin romatoid artrit ve periodontal ataşman kaybı arasındaki ilişkinin sadece %13,4'ünü oluşturduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada RA hastalarında kronik periodontitisin prevalansının yüksek oluşunun kısmen kötü oral hijyenle ilişkili olduğu fakat diğer parametrelerin de etkili olduğu söylenmiştir. Benzer şekilde De Paula ve ark., yaptığı çalışmasında RA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde PI ve artmış ataşman kaybı rapor etmiştir.²⁰⁷ Yaptığımız değerlendirmede, KAK RA grubunda 3,12±1,09 mm olarak bulunmuştur ve bu değer KP grubundan düşük olsa da kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksektir.

DOS kompozisyonu, bakteriyel plağa karşı oluşan konağın cevap tipini ve yoğunluğunu yansıtır. Periodontal hastalık gelişiminin büyük oranda konak cevabına dayanıyor olması nedeni ile DOS içeriğinin belirlenmesinin bir bireyin sahip olduğu dişsel veya bölgesel klinik ataşman ve alveoler kemik kaybı riskinin, periodontal hastalık gelişme riskinin değerlendirilmesinde iyi bir yöntem olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda sitokin düzeylerinin belirlenmesinde etkili bir yöntem olan DOS içeriği incelenmiştir. Günümüzde en çok kullanılan yöntemlerden olan kağıt şeritler intraklevikuler yöntemle belirli bir derinliğe yerleştirilerek 30 sn süresince bölgeden sıvı toplanmıştır. Sondalamanın meydana getirdiği mekanik uyarının DOS hacmini arttırdığı bilindiğinden, örnekler klinik ölçümler yapıldıktan en az 24 saat sonra yapılmıştır. Kağıt şeritlerde toplanan sıvı hacmi Periotron 8000 ile belirlenerek ve ölçümler kaydedilmiştir, kanla kontamine olan örnekler çalışma dışında bırakılmıştır.

DOS hacmi üzerine çeşitli potansiyel faktörlerin etkileri inceleyen çalışmaların büyük bir çoğunluğu periodontal hastalık varlığında DOS hacmi ve/veya akış hızının arttığını rapor etmekte^{208,209} ve bu hacimsel ölçütlerin

mevcut periodontal durumu klinik ölçümlerden daha duyarlı bir şekilde yansıtacağını ileri sürmektedir.²¹⁰

DOS klinik olarak sağlıklı durumlarda da az miktarda görülebilir. Ayrıca sıvı hacminin ve akış hızının cep derinliği ve dişeti iltihabının şiddeti ile pozitif ilişki gösterdiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da gruplararası DOS hacmi miktarları değerlendirildiğinde, bu değerlerin KP grubunda ($1,44 \pm 0,62 \mu\text{l}$) diğer gruplardan daha yüksek olduğu görülmüştür. DOS hacmi ortalaması RA grubunda $0,90 \pm 0,42 \mu\text{l}$, kontrol grubunda ise $0,24 \pm 0,15 \mu\text{l}$ olarak bulunmuştur. RA grubunun PI'nin yüksek olmasının bu grupta DOS hacmini arttırdığını düşünmekteyiz.

RA'nın etiolojisinde periodontal bakteriler de dahil olmak üzere birçok enfeksiyöz ajan araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada, periodontopatojenlere karşı oluşan antikor seviyeleri RA'lı hastalarda ve kontrol grubunda değerlendirilmiş ve RA grubunda yüksek seviyede oldukları tespit edilmiştir. Bu bakterilere karşı sinovial sıvıda ve serumda yüksek düzeyde antikor bulunması, bu iki hastalık arasında önemli bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Benzer bir çalışmada ise, *P. Gingivalis*, *P. nigrescens*, *T. Forsythensis* ve *P. intermedia*'nin DNA ları RA hastalarında sinovial sıvıda serumdan yüksek seviyede bulunmuştur. Bu bulgu da patojenlerin eklem hasarında rolleri olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik bir değerlendirme yapılmadığından, bu iki hastalık arasındaki mikrobiyal ilişki hakkında bilgi elde edilmemiştir.

Romatoid artrit ve kronik periodontitisin etiolojileri tamamen farklı olsa da, romatoid artritte sinovial patolojide rol alan sitokin ve enflamatuar medyatörler periodontal hastalığa paraleldir. Normal hücresel süreçte sitokinlerin etkileri önemlidir, fakat fazla salınımları veya yetersiz inhibisyonlarıyla patofizyolojide aldıkları görevler daha çok dikkati çekmiştir. Pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki dengenin kaybolması her iki hastalığın patogenezinde de önemli yer alır. Periodontitis ve RA'nın benzer sitokin profilleri vardır. RA'da olduğu gibi periodontitiste de hastalık ilerleyişinde yüksek seviyede IL-1 β ve TNF- α gibi pro-enflamatuar sitokinler bulunurken, IL-10 ve TGF- β gibi anti-enflamatuar sitokinler düşük seviyede

bulunurlar. Juvenil idiopatik artrit, romatoid artrit ve agresif periodontitiste periferik kanda ve tüm kan kültüründe sitokin profillerinin değerlendirildiği bir çalışmada, grupların benzer sitokin profilleri olduğu rapor edilmiştir.²¹¹

Periodontitiste kemik ve bağ dokusu kaybı ile RA'da sinovial eklemdaki hasar, bozulmuş doku yapım ve yıkım dengesine bağlıdır. Sitokinler bu olayda görev alırlar. Her iki hastalıkta da TNF- α ve IL-1 β kemik kaybının önemli medyatörleridir, ayrıca IL-6 gibi diğer sitokinler de bu olaya dahil olurlar. Kemik yıkımının miktarı, bu yıkımı düzenleyen farklı düzenleyicilerin konsantrasyonlarına ve IL-1 ra gibi sitokin inhibitörlerinin varlığına bağlıdır.³⁷

TNF- α enflamasyon bölgesinde bulunduğu gibi, genel dolaşımda da bulunur ve sistemik enflamasyonun modülasyonundan sorumludur.²¹² Dolaşımdaki TNF- α enflamatuar eklem lezyonlarında makrofajlardan ve T hücrelerinden köken aldığı gibi dolaşımdaki periferik mononükleer hücrelerden de salınır.²¹³ RA hastalarında dolaşımdaki yüksek TNF- α düzeyinin, temporomandibuler eklemda radyografide izlenebilen kemik yıkımıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^{214,215} TNF- α 'nın periodontitis ilerleyişinde önemli bir faktör olduğu ve MMP üretimini uyardığı bilinmektedir.²¹⁶ TNF aktivitesi periodontitis ve RA patogeneğinde önemlidir ve biyolojik antagonistlerle inhibisyonunda başarılı sonuçlar alınmıştır.^{217,218} Nilsson ve ark. RA hastalarında dolaşımdaki TNF- α düzeyini değerlendirmişler ve dolaşımda artmış düzeydeki TNF- α ile artmış KAK, sondalamada kanama ve cep derinliğinin ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.²¹⁹ Bizim çalışmamızda ise TNF- α 'nın serum düzeyleri değerlendirilmemiştir.

Sigara içen ve içmeyen periodontitis hastalarında yapılan bir çalışmada DOS'da TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise, sigara içen ve içmeyen bireylerde periodontal tedavi öncesi ve sonrası DOS IL-6 ve TNF- α değerleri incelenmiş ve gruplar arasında ve tedavi sonrası 6 aylık süreçte fark bulunamamıştır. TNF- α 'nın periodontal hastalık için bir gösterge olabileceği yaygın bir kanıdır. Bizim çalışmamızda TNF- α DOS total miktarı RA grubunda diğer iki gruptan düşük bulunurken kontrol ve KP grupları arasında fark bulunamamıştır. RA grubunda bu değer düşük bulunmasının sebebi,

hastaların uzun dönem anti-enflamatuar ilaçları kullanmaları sonucu lokal enflamatuar cevabın baskılanmış olmasına bağlı olabilir. TNF- α 'nın sığ ceplerde de yüksek seviyede bulunmasını, çalışmacılar TNF- α 'nın periodontal hastalığın klinik olarak henüz belirgin olmadığı bölgelerde de bulunmasının bireylerde ileride oluşabilecek periodontal yıkımın erken bir bulgusu olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁶⁸ Araştırmamızda kontrol grubu bireylerin KP ile aynı TNF- α seviyesinin bulunması bu sonuç ile paralellik göstermektedir. Kontrol grubu cep sıvısı TNF- α konsantrasyonunun diğer gruplara göre anlamlı yüksek olması kontrol grubu cep sıvısı miktarının daha az olmasına bağlı bir sonuçtur.

Yapılan bir çalışmada TNF inhibitörleri kullanan ve kullanmayan RA hastalarında periodontal tedavinin etkinliği değerlendirilmiş ve cerrahisiz periodontal tedavinin RA'nın semptomlarını kullanılan ilaçtan bağımsız olarak azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada anti-TNF kullanımının KAK, cep derinliği, sondalamada kanama ve GI değerlerinde gelişmeye neden olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmanın bulguları, RA durumu üzerine periodontal tedavinin etkilerini inceleyen diğer çalışmalarla örtüşmektedir. Araştırmacılar periodontal hastalığın sistemik enflamatuar bir durum olduğunu desteklemektedirler.^{220,221} Anti-TNF tedavisi alan hastalarda, ESR, KAK, cep derinliği, sondalamada kanama ve GI değerleri bu tedaviyi almayan hastalara göre daha çok gelişme göstermiştir. Periodontal tedavi gören hastaların serum TNF- α seviyelerinde başlangıç ve 6. Hafta arasında belirgin bir azalma saptanmıştır. TNF- α enflamasyonda sistemik etkileriyle önemli rol oynar ve hem periodontitisin hem de romatoid artrit patogeneğinde etkilidir. Bu nedenle bu çalışmada , periodontal tedavi sonrası serum TNF- α seviyesindeki düşme romatoid artrit şiddetindeki azalmaya neden olmuş olabilir. Kronik periodontitisli bireylerin periodontal tedavi sonrası serum TNF- α seviyelerindeki düşüş diğer çalışmalarda da gösterilmiştir.^{222,223} Ancak yapılan diğer çalışmalarda periodontal tedavinin serum TNF- α seviyesüzerinde herhangi bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir.^{224,225} Bizim çalışmamızda bireylere tedavi sonrası herhangi bir değerlendirme yapılmadığından, yapılan periodontal tedavini sitokin düzeylerine olan etkisi bilinmemektedir.

Periodontal hastalık ve IL-1 seviyelerinin ilişkilerini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. IL-1 düzeyinin hem hastalıklı dokuda hem de periodontal yıkım gözlenen dişlerin dişeti oluşu sıvısında (DOS), sağlıklı bölgelere nazaran yüksek seviyelerde bulunmuştur ve DOS'da yüksek seviyede bulunmasının aktif hastalıkla ilişkili olduğu hayvan modelinde gösterilmiştir.⁵¹ IL-1'in total miktarı ve dokudaki konsantrasyonu ile periodontal hastalıkta görülen iltihap ve yıkım arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise, IL-1 β 'nin hastalıklı gingival dokuda arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca periodontal yıkımın izlendiği dişlerin gingival indeks, plak indeksi, daha az oranda olmakla birlikte periodontal cep derinliği ile doku IL-1 β konsantrasyonu ve bu bölgelerdeki enflamatuvar hücre infiltrasyonu yüzdesi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, iltihaplı dokuda saptanan total IL-1 β düzeyinin periodontal hastalığın klinik şiddeti ve histopatolojik bulgularıyla uyum gösterdiğini ortaya koymuştur. RA ve periodontitis patogenezinde IL-1 β 'nin rolünü araştıran bir çalışmada, RA grubunda total IL-1 β miktarı periodontal durumu aynı olan kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur.²²⁶ Aynı çalışmada RA grubunda IL-1 β ve total elastaz seviyeleri arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ise RA ve KP gruplarında IL-1 β ve PGE₂ DOS konsantrasyonları arasında fark bulunamamıştır.²²⁷ Ayrıca çalışmada, sağlıklı gingivitis grubu ile RA'sı olan gingivitis grubu arasında IL-1 β DOS total miktarı açısından fark saptanmamıştır. Gruplararası fark olmayışı RA hastalarının uzun dönem NSAİI kullanmalarına bağlanmıştır. Çalışmamızda kontrol grubu IL-1 β DOS total miktarı diğer iki gruptan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. En yüksek IL-1 β DOS total değeri KP grubunda saptanmıştır ancak bu sonuç IL-1 β 'nin periodontal hastalıklarda görülen enflamatuvar cevap ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma ile örtüşmektedir. KP grubunda gözlenen yüksek IL-1 β DOS total miktarı RA grubundan belirgin olarak yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgulara ilaveten istatistiksel olarak anlamlı şekilde RA grubunda IL-1 β serum değerleri diğer iki gruptan düşük bulunmuştur. Gruplararası bulduğumuz bu farkı, RA grubu hastalarının kullandığı ve sistemik olarak etkili ilaçlara bağlayabiliriz.

RA tedavisinde kullanılan birinci basamak ilaçlar aspirin, naproksen, indometasin ve ibuprofen gibi NSAİİ dır. Bu ilaçlar RA tedavisinde ağrı ve enflamasyonun azaltılması amacıyla yardımcı ajan olarak yıllardır kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda nötrofil fonksiyonunu ve aktivasyonunu baskıladıkları, monositlerden TNF- α sentezini inhibe ettikler~~öster~~ilmiştir . NSAİİ, prostaglandinlerin sentezinden sorumlu siklooksijenazın inhibisyonuyla etkilerini gösteririler. Yapılan periodontal çalışmalarda, enflame periodontal dokularda yüksek seviyede PGE₂ olduğu ve periodontitiste kemik yıkımında bu prostaglandinlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçların ayrıca IL-1 β ,IL-6 ve PGE₂ gibi sitokinlerin sentezini baskıladıkları rapor edilmiştir.²²⁸ İndometasinin, insan fibroblastlarından IL-6 üretimini kültür ortamında azaltığı, PGE₂ üretimini ise tamamen durdurduğu saptanmıştır.²²⁹ Beş yıllık bir çalışmada periodontitis tedavisinde NSAİİ kullanımı değerlendirilmiş ve bu grup ilaçları alan bireylerde almayanlara nazaran daha az alveoler kemik kaybı gözlenmiştir.²³⁰ RA ağrılı bir hastalık olduğu için RA'lı bireyler düzenli ilaç tedavisi altındadırlar. Dolayısıyla bu hasta grubu üzerinde yapılan çalışmalarda ilaç almayan bireyleri yakalamak mümkün değildir. Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen veriler hastaların kullandıkları ilaçların etkileri gözününde bulundurularak değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz RA'lı bireylerin de tamamı düzenli ilaç tedavisi almaktadırlar. RA grubundaki 17 hastadan 15'i metotreksat ve sülfasalazin kullanmaktaydı. 2 tanesinin ise bu kombine tedaviden faydalanmadıkları için son 6 aylık süreçte leflunomid tedavisine başladıkları gözlendi. Bu gruptaki hastaların tamamı düzenli olarak NSAİİ kullanmaktadırlar.

Son yıllarda RA tedavisinde DMARD grubu ilaçların kullanımı artmıştır. Geçmişte uzun süreli NSAİİ ile tedavi yapılırken, artık bu tedavi yöntemi uygulanmaktadır. DMARD kullanımındaki bu artış, büyük oranda metotreksat kullanımının artmasına bağlı olarak gelişmiştir.²³¹ 1950'li yıllardan itibaren romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanan metotreksat, ilerleyen yıllar içinde hızlı etkinlik göstermesi ve toksik etkilerinin göreceli olarak az görülmesi nedeniyle romatolojik hastalıkların tedavisinde sık tercih edilen bir ilaç haline gelmiştir.²³² Metotreksat tedavisine başlanan hastaların %80'inde tedaviye başladıktan 12 hafta sonra eklem inflamasyonunda azalma meydana

geldiği ve hastanın fonksiyonlarında artış olduğu bildirilmektedir. Tedavinin ilk 3 yılında radyolojik olarak saptanan erozyonlarda azalma olduğu gösterilmiştir.²³³ Metotreksat, folik asit antagonisti ve yüksek dozlarda timidilat sentetazı inhibe ederek DNA sentezini inhibe eden bir aminopterindir. Ancak romatizmal hastalıklar için bu etkisinden çok aminoimidazokarboksamid transformilaz ve lökotrien B4 (LTB4) yapımını azaltıcı anti-enflamatuar etkisi önemlidir. 5-10 mg/m² dozlarında biyoyararlılığı en yüksektir. Metotreksatın anti-enflamatuar etkinliği kanıtlanmıştır; granülosit fonksiyonunu inhibe eder, kemotaksisi, proteaz aktivitesi ve LTB4 yapımını azaltır. Metotreksatın immüsupresif etkileri de vardır: T hücre sayısında ve sinoviyada T hücre geçişinde azalma meydana gelir. B hücre sayısında ve B hücrelerinde RF salınımında azalmaya neden olur. Metotreksatın prednisolle kombine kullanımında kandaki IL-1 β ve IL-6 düzeyinde azalma ve RA hastalarında serbest radikallerin yönlendirdiği sürecin baskılandığı görülmüştür.²³⁴ Thomas ve Carrol metotreksat tedavisinin RA hastalarında sinovial sıvıda, IL-1 β konsantrasyonunu, ökosit sayısını, nötrofil sayısı ve oranını düşürdüğünü rapor etmişlerdir.²³⁵ Miranda ve ark.nın yaptığı çalışmada ise metotreksat tedavisi gören juvenil idiopatik artrit hastalarında 2 sene sonunda DOS'da IL-1 β miktanda azalma saptanmıştır.²³⁶ IL-1 β seviyesindeki bu azalma çalışmacılar tarafından, gingival enflamasyon ve 4mm'den derin ceplerin sayısında değişiklik olmadığı için hastaların aldığı romatoloji tedavisine bağlanmıştır.

Sülfasalazin anti-enflamatuar etkisi de olan, bilinen en eski antimikrobiyal ajanlardan biridir ve Crohn hastalığı ve RA' i olan hamile kadınlarda kullanımı güvenlidir.²³⁷ Anti-enflamatuar etkisinin, pro-enflamatuar sitokinlerin salınımında erken bir uyarı olan nükleer faktör kappa B'nin aktivasyonunu inhibe ederek oluştuğu düşünülmektedir.²³⁸ RA gibi kronik enflamatuar hastalıklarda lökositlerin apoptozisi anormal seviyededir ancak bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. RA' da sinoviyal mikroçevrenin apoptozisi baskılandığı için enflamatuar T hücre infiltratının bulunduğu düşünülmektedir.²³⁹ Enflamasyonun çözülmesi sırasında istenmeyen hücrelerin ortamdan uzaklaştırılmasında apoptozis önemli bir mekanizmadır. Bu nedenle apoptozisin farmakolojik olarak başlatılması teropotik hedef olarak görülmektedir. Yapılan bir çalışmada

sülfasalazinin, insan T lenfositlerinin apoptozisini kullanılan konsantrasyona ve kullanım süresine bağlı olarak uyardığı gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da RA grubu hastaların kullandıkları bu ilaçların düzeylerini incelediğimiz enflamatuar medyatörler üzerinde etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Kullanılan ilaçların etkileri sistemik olarak ve sinoviyal sıvıda lokal olarak saptansa da etkilerinin DOS'da da görülebileceği kanaatindeyiz.

Periodontitisli bireylerde, gingival makrofaj ve T hücrelerinden artmış IL-10 sentezi vardır. Bu Th 2 cevabı ilerleyen periodontal hastalıkta görülmektedir. Pro-enflamatuar sitokin üretimini inhibe etmesi nedeniyle, periodontitis hastalarında lokal immun cevabın regülasyonunda rol oynamaktadır. Enflame dişeti dokusunda, otoreaktif B hücreleri, IL-6 ve IL-10 seviyeleri, sağlıklı hastaların periferik kan seviyelerinden yüksek bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada, gruplararası fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en yüksek DOS total değeri KP'de ($71,65 \pm 83,79$ pg), bunu sırasıyla kontrol ($66,38 \pm 76,38$ pg) ve RA grubu ($54,35 \pm 21,34$ pg) izlemektedir. IL-10 serum konsantrasyonu, KP ve RA grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

IL-4'ün periodontal dokularda düşük seviyede bulunması, periodontal hastalık aktivitesi ve hastalığın ilerleyişiyle ilişkili bulunmuştur. IL-4 seviyesinin düşük olduğu periodontitis bölgelerinde, aktif makrofajların inatçı akümüasyonu ve artmış doku yıkımı izlenmiştir. Bu çalışmada, gingival enflamasyon bölgesinde IL-4'ün olmayışı gingivitisin periodontitise ilerleyişi ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da IL-4 DOS konsantrasyonunun, en yüksek kontrol grubunda olduğu saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, KP grubunda ($2481,24$ pg/ μ l) RA grubuna ($3041,73$ pg/ μ l) göre daha düşük IL-4 DOS konsantrasyonu saptanmıştır. Çalışmamızda IL-4 DOS total miktarı en düşük kontrol grubunda ($2018,35 \pm 860,11$ pg) saptanmıştır. KP grubunda bu değer $2996,49 \pm 1061,12$ pg RA'de $2211,17 \pm 1383,97$ pg olarak bulunmuştur. Bulgularımız literatür bilgilerinin tersine sağlıktan hastalığa doğru geçişte bu sitokin miktarının arttığı yönündedir. Bu sonuca göre kontrol grubunda var olan gingival enflamasyonun periodontitise doğru ilerleyişi ile ilişkilendirilebilir, TNF- α

total DOS miktarının kontrol grubunda KP grubu ile benzer olması sonucunu bu bulgu kuvvetlendirmektedir. KP'de yüksek IL-4 miktarının bulunmasından, örnekleme sırasında hastalığın remisyon döneminde olabileceği, aktif bir periodontal cevabın oluşmadığı sonucunu çıkarabiliriz.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, kronik periodontitis hastalarında sağlıklı gruba göre daha düşük seviyede IL-4 ve IL-10 DOS konsantrasyonları bulunduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, RA'lı ve ortalama cep derinliği 3 mm den fazla olan hastalarda, IL-4 DOS konsantrasyonu kronik periodontitis hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. IL-10 DOS konsantrasyonu ise, RA'lı ve ortalama cep derinliği 3 mm'den az olan bireylerde kronik periodontitis grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda IL-4 ve IL-10 DOS konsantrasyon değerleri kontrol grubunda RA ve KP gruplarına kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu sonuçların kontrol grubunda düşük DOS miktarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hem RA'nın hem de periodontitisin patogenezinde pro-enflamatuar sitokinlerle anti-enflamatuar sitokinler arasında bir dengesizlik bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda bu konudaki diğer çalışmalardan farklı olarak pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinlerin birbirlerine olan oranları da değerlendirilmiştir. IL-1 β /IL-10 DOS değerleri oranları incelendiğinde, KP grubu ortalamasının kontrol grubu ortalamasından anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. RA grubu ortalaması bu iki grup ortalamasının arasında bir değerdedir fakat gruplarla arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hem IL-1 β hem de IL-10 DOS konsantrasyonu kontrol grubunda diğer gruplardan fazla olmasına rağmen, bu oranın KP grubunda yüksek olmasını, bu gruptaki pro-enflamatuar anti-enflamatuar sitokin dengesinin pro-enflamatuar yönde bozulmasına ve sonuçta doku yıkımı olmasına bağlamaktayız. Bu iki sitokinin serum konsantrasyonlarının oranı değerlendirildiğinde ise RA grubunda bu oranın diğer iki gruptan daha düşük olduğu görülmüştür. Bu fark RA grubunda IL-1 β serum konsantrasyonunun daha düşük olmasına bağlanabilir. IL -1 β /IL-4 DOS değerleri oranlarına bakıldığında, KP grubunda elde edilen oranın diğer gruplardan yüksek olduğu fakat bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı

görülmüştür TNF- α / IL-10 DOS değerleri oranında gruplararası fark yokken TNF-/IL-4 DOS değerleri oranı gruplararası fark istatistiksel olarak anlamlıdır, en düşük değer KP grubunda bulunmuştur. Pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinlerin DOS değerleri oranları değerlendirildiğinde, TNF- α /IL-4 DOS değerleri oranının KP grubunda diğer gruplardan daha düşük olduğu ancak RA ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bu oranlar değerlendirildiğinde KP'de pro-inflamatuar sitokinlerin yanısıra yıkımının anti-enflamatuar sitokinlerin de doku yıkımını dengelemeye yönelik artışı ve hastalığın aktif dönemde olmadığı sonucuna tekrar varabiliriz. Yücel ve ark., periodontitis ve gingivitisin patogenezinde rol oynayan IL-11 ve IL-1 β 'nin birbirlerine olan oranını değerlendirdikleri çalışmalarında IL-11/IL-1 β değerinin kontrol ve gingivitis grubunda periodontitis grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu ve bu oranın cep derinliğinin artmasıyla azaldığını saptamışlardır.¹⁰¹

IL-1 β /IL-10 serum değerleri oranında en düşük değer RA grubunda saptanmıştır. Bu bulgu RA grup hastaların uzun süreli anti-enflamatuar ilaç kullanımına bağlı enflamasyonun baskılandığı gösteren sonucu kuvvetlendirmektedir.

Enflamasyonun, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon oranı (ESR), romatoid faktör (RF) ve trombosit partikül konsantrasyonu (TPC) gibi birçok sistemik göstergesi vardır. Enflamasyonun başlamasıyla birkaç gün içinde oluşan trombositosis sonucunda TPC artar ve RF trombositleri serotonin (5-HT) salgılamaları için uyarır. RA ve juvenil idiopatik artrit hastalarında yükselmiş RF, CRP ve ESR seviyeleriyle birlikte artmış periodontal ataşman kaybı ve derin periodontal cep varlığı tespit edilmiştir. CRP, karaciğerden salgılanan bir akut faz proteindir. Kronik bakteriyel enfeksiyon, sigara tüketimi, artritler ve ilerleyen yaş CRP düzeyinin artması için risk faktörleridirler.²⁴⁰⁻²⁴³ Fakat bireylerde, sistemik enflamatuar cevabı uyaran herhangi bir enflamatuar durumda da CRP düzeyi artabilir. Akut faz proteinleri periodontitisin patogenezinde rol oynarlar ve CRP DOS' da da saptanmıştır.²⁴¹ Son dönemde, artmış CRP düzeyiyle açığa çıkan enflamatuar cevapla periodontal hastalığın ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Mecado ve ark.nın yaptıkları çalışmada,

periodontal kemik kaybı şiddetiyle CRP seviyesinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır. ESR'de sinovial enflamasyon seviyesiyle ilişkili bulunmuştur, fakat değeri kişiye ve zamana göre değişmektedir. CRP ve ESR'nin eklemlerde radyografik değişikliklerle olan ilişkisi, romatoid faktörden bağımsız olarak gösterilmiştir. 774 hastada yapılan bir çalışmada, CRP' nin akut fazın ölçümünde daha etkin olduğu, ESR'nin ise genel şiddetin değerlendirilmesinde etkin olduğu saptanmıştır.²⁴² Fakat bu parametrelerin periodontitise uygulanabilirliği bilinmemektedir. Çalışmamızdaki RA grubu bireylerin CRP düzeylerinin 0,20-29 mg/L arasında değiştiği, grup ortalamasının ise 8,97 mg/L olduğu saptanmıştır. ESR değeri ortalaması ise 16,00 olarak bulunmuştur. Hastaların bazılarının her iki değerinin de normal değerlerden yüksek olması, sistemik veya lokal bir enflamasyonun devam ettiğini göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda bu laboratuvar bulgularıyla periodontal durum ve sitokin değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda klinik parametreler ile sitokin cevabı arasındaki ilişki incelendiğinde özellikle RA grubunda cep derinliği, KAK ve PI değerleri ile proenflamatuar/anti-enflamatuar sitokinlerin oranları arasında pozitif yönde ilişki gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre RA grubunda periodontal sağlık bozuldukça enflamatuar cevap proenflamatuar lehine arttığı yorumu yapılabilir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgular değerlendirildiğinde periodontal hastalıklarda görülen lokal enflamatuar cevapta pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinlerin rol aldığı gözlenmiştir. Lokal iritanlara karşı klinik olarak sağlıklı olan bireylerde bile periodontal dokularda moleküler düzeyde değişikliklerin olabileceği ,konak cevabında önemli yeri olan bu sitokinlerin arasındaki dengenin bozulmasıyla daha ileri periodontal yıkımların olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmaya dahil ettiğimiz RA hastalarının tamamının uzun süreli antienflamatuar ilaç kullanmaları nedeniyle bu grup hastalarda periodontitisi yakalamamız mümkün olamamıştır. Buna bağlı olarak KP sonuçları ile kıyaslamalarda eksiklik ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Diğer taraftan RA grubu klinik parametreleri ile sitokin değerleri arasında korelasyona bakıldığında klinik enflamasyon arttıkça lokal iltihabi cevabın pro-enflamatuar

sitokin lehine yükseldiği dikkati çekmektedir. Bu sonucun, periodontal dokuları ilgilendiren lokal enflamatuar cevabın proenflamatuar /anteanflamatuar sitokin cevabı tetiklediğinin bir başka göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Ancak RA'nın periodontal hastalığın oluşumu ve ilerlemesine katkısını olduğu ileri sürülen sitokin cevaplarının değerlendirmek için moleküler düzeyde uzun süreli ve daha fazla sayıda bireyin katıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

RA, KP ve kontrol grubu hastalarından elde edilen DOS ve serum örneklerinde pro-enflamatuar (IL-1 β ve TNF- α) ve anti-enflamatuar (IL-4 ve IL-10) sitokin düzeyleri, bu sitokinlerin oranları ile klinik parametrelerle ilişkileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre:

1. KP grubuna ait tüm ağız klinik parametreleri kontrol grubuna ve RA grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
2. DOS hacmi değerinin KP grubunda en yüksek kontrol grubunda ise en düşük olduğu saptanmıştır.
3. IL-1 β DOS total miktar değeri en düşük kontrol grubunda, IL-1 β DOS konsantrasyonu en yüksek kontrol grubunda bulunmuştur. IL-1 β serum total miktarı ve konsantrasyon değeri ise en düşük RA grubunda tespit edilmiştir.
4. TNF- α DOS total miktarı en düşük RA grubunda gözlenirken TNF- α DOS konsantrasyonu en yüksek kontrol grubunda bulunmuştur.
5. IL-4 DOS total miktarı değeri ve DOS konsantrasyonu değeri kontrol grubunda diğer gruplara oranla daha düşük bulunmuştur.
6. IL-10 DOS total miktarları arasında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir fakat DOS konsantrasyon değeri en yüksek kontrol grubunda saptanmıştır. Bu bulgulara ilaveten IL-10 serum total miktarı ve konsantrasyonu arasında da gruplar arasında fark gözlenmemiştir.
7. Pro-enflamatuar anti-enflamatuar sitokin değerlerinin oranları değerlendirildiğinde, IL-1 β / IL-10 DOS değerleri oranı en düşük kontrol grubunda, bu sitokinlerin serum değerleri oranı ise en düşük RA grubunda olduğu görülmüştür.

8. IL-1 β /IL-4 DOS değerleri oranları ve TNF- α /IL-10 DOS değerleri oranlarında gruplararası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
9. TNF α /IL-4 DOS değerleri oranı en düşük KP grubunda bulunmuştur, kontrol ve RA grupları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.
10. RA grubunda tüm ağız plak indeksi ile pro-enflamatuar/anti-enflamatuar sitokinlerin DOS değerleri oranı, TNF α /IL-4 DOS değerleri oranı ve IL-1B/IL-4 DOS değerleri oranı arasında pozitif korelasyon bulunurken, PI ile IL-4 DOS Konsantrasyonu ve IL-4 DOS total miktarı arasında p=0,001 düzeyinde negatif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir.
11. KP grubunda sondalama cep derinliği ile IL-4 DOS konsantrasyonu arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde GI ile IL-4 DOS konsantrasyonu ve TNF-a DOS konsantrasyonu arasında da kuvvetli bir negatif ilişki gözlenmiştir.

7.KAYNAKLAR

- 1 CARRANZA, F.A., NEWMAN, M.G., TAKEI, H.H. *Carranza's Clinical Periodontology 2002; 9 th ed.*
- 2 BROWN L.J., LOE H. (1993) Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease, *Periodontol 2000*, **2**, 57–71.
- 3 ARMITAGE, GC. (1999). Development of a classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol*, **4**: 1-6.
- 4 LINDHE J., LANG P.N., KARRING T. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry 2009;5 th ed.*
- 5 The American Academy of Periodontology: Position Paper.(1999). The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol*, **70(4)**: 32-38.
- 6 ALBANDAR, J.M., TINOCO EMB. (2002). Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontol 2000*, **29**: 153-176.
- 7 SLOTS J. (1977). The Predominant cultivable microflora of advanced periodontitis. *Scand J Dent Res*, **85**:114.
- 8 SLOTS J. (1979). Subgingival mikroflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol*: **6**: 351.
- 9 DZINK J.L., SOCRANSKY S. S., HAFFAJEE A. D.(1988). The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. *J Clin Periodontol*:**15**: 316.
- 10 MOORE W. E., MOORE L.V.(1994): The bacteria of periodontal diseases. *Periodontol 2000* :**5** :66.
- 11 American Academy of Periodontology: Position paper.(1996). Epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol*, **67**;935- 945.
- 12 PAPANOU P.N.(1998): RISK ASSESSMENTS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF periodontal diseases. *J Den Edu*, **62**: 822-839.
- 13 GENCO R., KORNMAN K., WILLAMS R. (1996): Consensus report: Periodontal diseases: Pathogenesis and microbial factors.*Ann Periodontol*, **1**:926-932.

-
- 14 GRAVES D.(2008). Cytokines That Promote Periodontal Tissue Destruction. *J Periodontol*, **79**: 1585-1591.
- 15 KINANE , D.F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease, *Periodontology 2000*, **25**: 8-20.
- 16 KORNMAN K.S., PAGE R.C., TONETTI M.S.(1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, **14**: 33-53.
- 17 HOLT S. C., BRAMANTI T. E.(1991). Factors in virulence expression and the role in periodontal pathogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med*, **2**: 177-281.
- 18 HAUSMANN E., RAIZS L.G., MILLER W.A.(1970) . Endotoxin Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Science* 1, **168**:862-864.
- 19 ABE, T., HARA, Y., AONO, M. (1991). Penetration, clearance and terration of antigen en routine from the gingival sulcus to the draining lymph node of rats, *J. Periodont. Res.*, **28**: 429-439.
- 20 WALDROP, T.C., ANDERSON, D.C., HALLMON, W.W., SCHMALSTIEG, F.C., JACOBS R.I., (1987). Periodontal manifestation of the heritable MAC-1, LAF-1 deficiency syndrome-clinical histopathologic and molecular characteristics. *J. Periodontol.*, **58**: 400-416,.
- 21 KORNMAN, K.S., PAGE, R.C., TONETTI, M.S.(1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, **14**: 33-53.
- 22 PAGE, R. C.(1998) The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann. Periodontol.*, **3(1)**, 108-120.
- 23 OFFENBACHER, S.(1996) Periodontal diseases: Pathogenesis, *Ann.Periodontol.*, **1**: 821-878.
- 24 BİRKEDAL-HANSEN, H.(1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction, *J. Periodont. Res.*, **28**: 500-510.
- 25 EMECEN, P., Periodontal hastalıkta IL-1 , IL-1 VE IL-1RN gen polimorfizmlerinin belirlenmesi. Doktora tezi, Hacettepe Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2005.

-
- 26ABBAS, A.K., LICHTMAN A.H., POBER J.S., Cellular and Molecular Immunology. *An HBJ International Edition*. W.B. Saunders.
- 27 FISMAN, E.Z., MOTRO, M., TENENBAUM, A.,(2003). Hypothesis cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. *Cardiovascular Diabetology*, **2**:11-21.
- 28 LERNER UH.(2006) Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of postmenopausal osteoporosis. *J Dent Res*,**85**:596-607.
- 29 SEYMOUR, G.J., GEMMELL, E.(2001). Cytokines in periodontal disease where to from here, *Acta Odontol. Scand.*, **59**:167-173.
- 30 GEMMELL, E., MARSHALL, R.I., SEYMOUR, G.J.(1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease, *Periodontology 2000*, **14**: 112-143,
- 31 DINARELLO C.(1996) Biologic basis for interleukin-1 in disease.*Blood*, **87**:2095-2147
- 32YI-JUNE, L., CHEING-MEEI, L., MAN-YING, W., LEIN-TUAN, H., WEIKUEI,C.(1999) Interleukin-1 secreting cells in inflamed gingival tissue of adult periodontitis patients, *Cytokine*, **11**: 626-633.
- 33 NEWTON, R.C.(1990). The production of human interleukin-1 beta by blood monocytes, *Prog. Biol. Clin. Res.*, **349**; 217-228.
- 34TATAKIS, D.N. (1993). Interleukin-1 and bone methabolism: A review, *J.Periodontol.*, **64**: 416-431.
- 35 O'GARRA, A.(1989) Peptide regulatory factors. Interleukins in the immune system 2., *Lancet*, **1**: 1003-1005.
- 36 SECKINGER, P., LOWENTHAL, W.J., WILLIAMSON, K., DAYER, J.M., MC DONALD, H.R.(1991). A urine inhibitor of IL-1 activity that blocks legend binding, *J. Immunol.*, **139**: 1546-1549.
- 37 AREND, W.P.(2002). The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease, *Cytokine and Growth Factor Reviews*,**13**:323-340.

-
- 38 STARNER, H.F.(1991). Biological effects and possible clinical applications of interleukin-1, *Seminars in Hematology*, **28**: 34-41.
- 39 YAMAZAKI K., NAKAJIMA T., HARA K. (1995) Immunohistochemical analysis of T cell functional subsets in chronic inflammatory periodontal disease. *Clin Exp Immunol*, **99**:384-391.
- 40 DINARELLO C.(1996). Biologic basis for interleukin-1 in disease.*Blood*, **87**:2095-2147.
- 41 MCMAHAN C., SLACK J., MOSLEY B. (1991). A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *EMBO J*, **10**:2821-2832.
- 42 JANDINSKI JJ., STASHENKO P., FEDER LS.(1991). Localization of interleukin-1 beta in human periodontal tissues. *J Periodontol*, **62**: 36-43.
- 43 HOU, L-T., LIU,C-M., LIU,B-Y., LIN,S-J., LIAO, C-S., ROSSOMUNDO,E.F.(2003). Interleukin 1 β , clinical parameters and matched cellular histopathological changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients, *J. Periodont. Res.*, **38**: 247-254.
- 44 JELINEK, D.F. VE LIPSKY, P.E.(1987). Enhancement of human B cell proliferation and differentiation by tumor necrosis factor- α and interleukin-1, *J. Immunol.*, **139**: 2970-2976.
- 45 SEYMOUR, G.J., GEMMELL, E., REINHARDT, R.A., (1993). Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease cellular and molecular mechanisms, *J. Periodont. Res.*, **28**: 478- 486.
- 46 CZUSZAK, C.A., SUTHERLAND, D.E., BILLMAN, M.A., STEIN, S.H. (1996). Prostaglandin E2 potentiates, IL-1 beta induced IL-6 production by human gingival fibroblasts, *J. Clin. Periodontol.*, **23**, 635-640.
- 47 RICHARDS, D. VE RUTHERFORD, R.B.(1988). The effects of IL-1 on collagenolytic activity and prostoglandin-E secretion by human periodontal ligament and gingival fibroblasts, *Arch. Oral. Biol.*, **33**: 237-243.
- 48 STASHENKO, P., DEWHIRST, F.E., PEROS, W.J., KENT, R.L., AGO, J.M. 1987 Synerjistic interactions between interleukin-1, tumor necrosis factor-alfa and lymphotoxin in bone resorption, *J. Immunol.*, **138**: 1464-1468.

-
- 49 VAN DER PLUIJM, G., MOST, W., VAN DER WEE-PALS, L., DE GROOT, H., PAPAPOULOS, S., LOWIC, C., (1991). Two distinct effects of recombinant tumor necrosis factor- α on osteoclast development and subsequent resorption of mineralized matrix, *Endocrinology*, **129**:1596-1604,
- 50 QWARNSTRÖM, E.E., MACFARLENE, S.A., PAGE, R.C. (1989), Effects of interleukin-1 on fibroblast extracellular matrix, using a 3-dimensional culture system, *J. Cell Physiol.*, **139**: 501-508.
- 51 RASMUSSEN, L., HANSTRÖM, L., LERNER, U.H., (2000) Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis, *J. Clin. Periodontol.*, **27**: 41-52.
- 52 HOLMLUND, A., HANSTRÖM, L., LERNER, U.H. (2004). Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease, *J. Clin. Periodontol.*, **31**: 475-482.
- 53 GRAVES DT., COCHRAN D.(2003). The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*, **74**:391-401.
- 54 PFIZENMAIER K., WAJANT H., GRELL M.,(1996). Tumor necrosis factors in 1996. *Cytokine Growth Factor Rev*, **7**:271-277.
- 55 AMAR S., VAN DYKE T., EUGSTER H., SCHULTZE N., KOEBEL P., BLUETHMANN H.(1996). TNF-induced cutaneous necrosis is mediated by tumor necrosis factor receptor R1. *J Inflamm*, **47**:180-186.
- 56 PESCHON J., TORRANCE D., STOCKING K.(1998). TNF receptor deficient mice reveal divergent roles for p55 and p75 in several models of inflammation. *J Immunol*, **160**: 943-952.
- 57 MATSUMOTO M., MARIATHASAN S., NAHM M., BARANYAY F., PESCHON J., CHAPLIN D. (1996). Role of lymphotoxin and the type 1 TNF receptor in the formation of germinal centers. *Science*, **271(5253)**:1289-1291.
- 58 RİDDERSTAD A., ABEDI- VALUGERDI M. ,MOLLER E.(1991) Cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Med*, **23**: 219-223.
- 59 WAJANT H., PFEFFER K., PFIZENMAIER K., SCHEURICH P. (1998). Tumor necrosis factors in 1998. *Cytokine Growth Factor Rev*, **9**:297-302.

-
- 60 ERDEMİR E.O., DURAN İ., HALILOĞLU S.(2004). Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-a in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, **31**: 99–104.
- 61 AMIN A., DAVE M., ATTUR., ABRAMSON. S.(2000). COX-2,NO and cartilage damage and repair. *Curr Rheumatol Rep*, **2**:447-453.
- 62 HOCK J., KRISHNAN V., ONYIA J., BIDWELL J., MILAS J., STANISLAUS D.(2001). Osteoblast apoptosis and bone turn over. *J Bone Miner Res*, **16**: 975-984.
- 63 TAKEMURA, A., NAKGAWA, I., KAWAI, S., INABA, H., KATO, T.,HAMADA, S., AMANO A.(2006). Inhibitory Effects of Tumor Necrosis Factor-alpha on Migratio of Human Periodontal ligament cells.*J Periodontol*, **77**:883-890.
- 64 ASSUMA, R., OATES, T., COCHRAN, D., AMAR, S., GRAVES, DT. (1998). IL-1 and TNF antagonist inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol*, **160**: 403-409.
- 65 BOSTRÖM, L., LINDER, L. E. & BERGSTRÖM, J.(1998b). Clinical expression of TNF-a in smoking associated periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, **25**: 767–773.
- 66 ERDEMİR E.O., DURAN I.,HALILOGLU S.(2004) Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-a in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*; **31**: 99–104
- 67 MASADA, M. P., PERSSON, R., KENNEY, J. S., LEE, S. W., PAGE, R. C. & ALLISON, A. C. (1990). Measurement of interleukin-1a and -1b in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, **25**: 156–163.
- 68 ROSSOMANDO, E. F., KENNEDY, J. E. & HADJIMICHAEL, J. (1990). Tumor necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans. *Archives of Oral Biology*, **35**:431–434.

-
- 69 PAUL, W. E. (1987). High-efficiency purification and chemical characterization of B cell stimulatory factor-1/interleukin 4. *J Immunol*, **139**:1127–1134.
- 70 FUJIIHASHI, K., KON Y., BEAGLEY, K. W. (1993), Cytokines and periodontal disease: immunopathological role of interleukins for B cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol*; **64**:400–406.
- 71 SHAPIRA, L., VAN DYKE, T.E. & HART, T.C. (1992). A localized absence of interleukin-4 triggers periodontal disease activity: a novel hypothesis. *Medical Hypotheses*, **39**:319–322.
- 72 ABRAMSON, S. L., GALLIN, J. I. (1990). IL-4 inhibits superoxide production by human mononuclear phagocytes. *J Immunol*; **144**: 625–630.
- 73 BOGDAN, C, VODOVOTZ, Y, PAIK, J, XIE, Q-W, NATHAN, C. (1994). Mechanism of suppression of nitric oxide synthase expression by interleukin- 4 in primary mouse macrophages. *J Leukoc Biol*, **55**:227–233.
- 74 A.R. PRADEEP, Y. ROOPA, P. P. SWATI. (2008). Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *J Periodont Res*, **43**: 712–716.
- 75 MF BASTOS, JA LIMA, PM VIEIRA, MJ MESTNIK, M FAVERI, PM DUARTE. (2009) . TNF-a and IL-4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral Diseases*, **15**: 82–87.
- 76 GONZALES J. R., KOBAYASHI T., MICHEL J., MANN M., YOSHIE H. MEYLE J. (2004). Interleukin-4 gene polymorphisms in Japanese and Caucasian patients with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*, **31**: 384–389.
- 77 FIORENTINO, D. F., ZLOTNIK, A., MOSMANN, T. R., HOWARD, M., O’GARRA, A., (1991). IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* **147**:3815-382.
- 78 DE WAD, MALEFYT R, YSSEL, H, RONCAROLO, M-G, SPIT, S H, DE VRIES IE., (1992). Interleukin-10. *Curr Opin Immunol*, **4**: 314-320.
- 79 ROSENBAUM, J.T., ANGELL, E., (1995). Paradoxical effects of IL-10 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol*, **155**:4090-4094.

-
- 80 GAZZINELLI, R. T., OSWALD, I. P., JAMES, S. L., SHER, A. (1992). IL-10 inhibits parasite killing and nitric oxide production by IFN- γ activated macrophages. *J Immunol* **148**: 1792-1798,
- 81 ASADULLAH K., STERRY W., TREFZER U.(2002). Cytokine therapy in dermatology. *Exp Dermatol*, **11**: 97-106.
- 82 GEMMELL, E., SEYMOUR, G.J.(1998). Cytokine profile of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J Dent Res.*, **77**:16-26.
- 83 LAPPIN, D. F., MACLEOD, C. P., KERR, A., MITCHELL, T, KINANE, D. F.(2001). Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clin Exp Immunol*, **123**: 294-300.
- 84 YAMAZAKI, K., TABETA, K., NAKAJIMA, T.(2001). Interleukin 10 gene promoter polymorphism in Japanese patient with adult and early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol*, **28**: 828-832.
- 85 SUMER, A.P., KARA, N., KELES, G.C., GUNES, S., KOPRULU, H., BAGCI, H.(2007). Association of Interleukin-10 gene polymorphisms with severe generalized chronic periodontitis. *J Periodontol*; **78**:493-497.
- 86 AI-RASHEED, A, SCHEERENS, H, RENNICK, D.M, FLETCHER, H.M, TATAKIS, D. N. (2003). Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10. *J Dent Res*, **82**: 632–635.
- 87 AL-RASHEED, A., SCHEERENS, H., SRIVASTAVA, A. K., RENNICK, D. M., TATAKIS, D. N. (2004). Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10: late onset. *J Periodont Res*; **39**; 194–198.
- 88 WONG, G.G., WITEK-GIANNOTI, J.S., TEMPLE, P.A.(1988). Stimulation of murine hemopoietic colony formation by human IL-6. *J Immunol*, **140**: 3040-3044.
- 89 BOZKURT, F.Y., BERKER, E., AKKUS, S., BULUT, S.(2000). Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol*, **71**:1756- 1760.
- 90 Gowen M. (1992). Cytokines and bone metabolism. *London: CRC Press, Inc.*, 299-324.

-
- 91 GIANNOPOLOULOU, C., KAMMA, J.J., MOMBELLI, A. (2003). Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*, **30**:145-153.
- 92 PAGE, R.C., SCHROEDER, H.E. (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease: a summary of current work. *Laboratory Investigation*, **33**: 235-249.
- 93 GEIVELIS, M., TURNER, D.W., PEDERSON, E.D., LAMBERTS, B.L.(1993). Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from patients with destructive periodontal disease. *J Periodontol*, **64**: 980-983.
- 94 RAQUEL, M., SCAREL-CAMINAGA, PAULA, C., TREVILATTO, ANA P. SOUZA, RUI B. BRITO JR. AND SERGIO R. P. LINE (2002). Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, **29**: 587–591.
- 95 RIES, W. R., SEEDS, M. C. & KEY, L. L. (1989). Interleukin-2 stimulates osteoclastic activity. increased acid production and radioactive calcium release. *Journal of Periodontal Research*, **24**: 242–246.
- 96 SEYMOUR, G. J., COLE, K. L., POWELL, R. N., LEWINS, E., CRIPPS, A. W. & CLANCY, R. L. (1985). Interleukin-2 production and bone resorption activity in vitro by stimulated lymphocytes extracted from chronically inflamed human periodontal tissues. *Archives of Oral Biology*, **30**: 481–484.
- 97 MCFARLANE, C. G. & MEIKLE, M. (1991). Interleukin- 2, interleukin-2 receptor and interleukin- 4 levels are elevated in the sera of patients with periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, **26**: 402–408.
- 98 FITZGERALD, JE., KREUTZER, D.L.(1995). Localization of interleukin-8 in human gingival tissues; **10**: 297-303.
- 99 TSAI CC.,HO YP., CHEN CC.(1995) Levels of interleukin-1 beta and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis. *J Periodontol*; **66**: 852-859.

-
- 100 TAKAHASHI, K., AZUMA, T.,MOTOHIRA, H.,KINANE, D.F., KITETSU, S. (2005) The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J Clin Peirodontol*, **32**:369-374.
- 101 YUCEL Ö.Ö., BERKER E. GARİPOĞLU S. OTLU H. (2008). Interleukin-11, interleukin-1 β , interleukin-12 and the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, **35**: 365-370.
- 102 JOHNSON, R.B., WOOD, N., SERIO, F.G. (2004). Interleukin-11 and interleukin-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*, **75**:37-43.
- 103 MARTUSCELLI, G., FIPRELLINI, J.P., CROHIN, C.C., HOWELL, T.H.(2000). The effect of interleukin-11 on the progression of ligature- induced periodontal disease in the beagle dog. *J P eriodontol*, **71(4)**:573-578.
- 104 ÇALGÜNERİ, M. Romatoid artrit. Yasavul Ü (Editör). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı'nda.Ankara: *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*; 2004. s.1477-95.
- 105 ÖNCEL, S, PEKER, Ö. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi *Yüce reklam/yayım/dağıtım* A.Ş. İstanbul, 2002;422-431.
- 106 DAYAN, İ., Romatoid Artritli hastalarda anti-CCP pozitifliğinin HLA-DRB1 ve klinik durumlarla ilişkisi. Tıpta uzmanlık tezi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Manisa, 2008.
- 107 KİPER, S., Romatoid Artritli hastalarda uyku kalitesinin değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe U.,Afyonkarahisar, 2008.
- 108 Gümüşdis G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. GümüşdiŞ G, Doganavsargil E (eds). Klinik Romatoloji El Kitabı, Güven Matbaası, sf: 209-227, İzmir 2003.
- 109 ÜSTÜN E. Eklem Yangınları(artritler), Üstün E. (ed).İskelet Sistemi Radyolojisi,İzmir güven Kitabevi Ltd. Sti. İzmir, 2003; 97-147.

-
- 110 ÇUKUROVA, N., Romatoid artritli hastalarda kalp tutulumunu belirlemede plazma beyin natriüretik peptid düzeylerinin önemi. Tıpta uzmanlık tezi, Trakya Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne 2007.
- 111 GÜL A. Genetik. Hamuryudan V (Editör). Romatoid artrit'te. Ankara: MD Yayıncılık; 2002. s.1-7.
- 112 OLSSON AR, SKOGH T, WİNGREN G. (2004). Aetiological factors of importance for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, **33**:300-306.
- 113 OLİVER JE, SİLMAN A.J.(2006). Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*; **35**:169-74.
- 114 LİPSKY, P.E. Romatoid artrit (Çeviri: M. Sayarlıoğlu). Soy M (Editör). Harrison Romatoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007: 85-104.
- 115 MİTAMURA, M, NAKANO, N, YONEKAWA, T, SHAN, L, KAİSE, T, KOBAYASHİ, T. (2007). T cells are involved in the development of arthritis induced by anti-type II collagen antibody. *Int Immunopharmacol*; **7(10)**,1360-8.
- 116 PANAYİ G.S. (2005). B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)*; **44(Suppl. 2)**:ii3-ii7.
- 117 ALLEN C, ELSON CJ, SCOTT DG, BACON PA, BUCKNALL RC.(1981) IgG antiglobulins in rheumatoid arthritis and other arthritides: Relationship with clinical features and other parameters. *Ann Rheum Dis*; **40(2)**:127-31.
- 118 WOOLLEY, D.E, TETLOW, L.C.(2000) Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion. *Arthritis Res*, **2**:65-74.
- 119 BRENNAN, F, BEECH, J. (2007). Update on cytokines in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.*, **19(3)**:296-301.
- 120 ARNETT, P. C, EDWOTHY, S. M, BLOCH, D.A, MC SHANE, D. J, FRİES, J. F, COOPER, N.S.(1988). The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, **31**: 315-324.

-
- 121 LAURELL, L.(1989). General oral status in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent. Oral Epidemiol*, **17**: 230–233.
- 122 SJOSTROM, L. (1989). Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, **17**: 234–236.
- 123 HIRSCHFELD, L. & WASSERMAN, B. (1978) A longterm survey of tooth loss in 600 treated periodontal patients. *Journal of Periodontology*, **49**: 225–237.
- 124 PINCUS T., MARCUM S.B., CALLAHAN L.F.(1992) Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices.I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol*, **19**: 1874-1884.
- 125 PAGE RC., OFFENBACHER S., SCHROEDER H.E., SEYMOUR G.J., KORNMAN K.S.(1997). Adevances in the pathogenesis of periodontitis: Summary of developments, clinical implications and future directions.*Periodontol 2000*, **14**:216-248.
- 126 MIHALOWICZ, B. S., AEPPLI, D., VIRAG, J. G., KLUMP, D. G., HINRICHS, J. E., SEGAL, N. L., BOUCHARD, T. J. & PIHLSTROM, B. L. (1991b) Periodontal findings in adult twins. *Journal of Periodontology* ,**62**: 293–299.
- 127 HASSELL, T. & HARRIS, E. (1995). Genetic influences in caries and periodontal diseases. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicinen*, **6**: 319–342.
- 128 MOEN, K. (2003). immunoglobulin G and A antibody responses to *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **10**: 1043–1050.
- 129 ROSENSTEIN ED., GREENWALD RA., KUSHNER LJ., WEISSMANN G.(2004). Hypthesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*, **28**:311-318.
- 130 LIAO F., LI Z., WANG Y.,SHI B., GONG Z., CHENG X.(2009). Prophyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Medical Hypotheses*, **72**:732-735.

-
- 131 SCHETT G., REDLICH K., XU Q., BIZAN P.,GRÖGER M.,TOHIDAST-AKRAD M.(1998). Enhanced expression of heatshock protein 70(hsp 70) and heat shock factor 1(HSF1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue: Differential regulation of expression and hsf1 activation in synovial fibroblast by proinflammatory cytokines, shear stress and anti- inflammatory drugs. *J Clin Invest*, **102**:302-311.
- 132 RIBEIRO, J. (2005). Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J. Clin. Periodontol.*, **32**: 412–416.
- 133 AL-KATMA, M. K. (2007). Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.*, **13**: 134–137.
- 134 ORTIZ P., BISSADA N.F., PALOMO L., HAN Y.W., AL-ZAHRANI M.S., PANNEERSELVAM A.,ASKARI.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.
- 135 HIRSCH, H. Z. (1989). Local production of igA- and igM-rheumatoid factors in adult periodontal disease. *J. Clin. Immunol.*, **9**: 273–278.
- 136 THÉ, J. & EBERSOLE, J. L. (1996). Rheumatoid factor from periodontitis patients cross-reacts with epitopes on oral bacteria. *Oral Dis.*, **2**: 253–262.
- 137 RAMAMURTHY, N. S. (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.
- 138 DEODHAR, A. A. & WOOLF, A. D. (1996). Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br. J. Rheumatol.*, **35**: 309–322.
- 139 WALSH, N. C. (2005).Rrheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol. Rev.*, **208**: 228–251.
- 140 WACTAWSKI-WENDE, J. (2001). Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann. Periodontol.* **6**, 197–208.
- 141 KRALL, E. A. (2006).Osteoporosis and the risk of tooth loss. *Clin. Calcium* **16**, 287–290.

-
- 142 HOWELL, T. H. (1993). Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. *J. Periodontol.*, **64**: 828–833.
- 143 HOWELL, T. H. & WILLIAMS, R. C. (1993). Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, **4**: 177–196.
- 144 ASSUMA, R. (1998). IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J. Immunol.*, **160**: 403–409.
- 145 DÌ PAOLA, R. (2007). effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br. J. Pharmacol.*, **150**: 286–297.
- 146 PERS, J. O. (2008) . Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J. Periodontol.*, **79**: 1645–1651.
- 147 ARNEBERG, P. (1992). Remaining teeth, oral dryness and dental health habits in middle-aged Norwegian rheumatoid arthritis patients. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, **20**: 292–296
- 148 SCARDIA G.A., MESSINA P. (2007). Mikrovascular periodontal alterations: A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **37**:229-235.
- 149 KLARESKOG, L. (2007). Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.*, **19**: 49–54.
- 150 BERGSTROM, J. (2006). Periodontitis and smoking: an evidence-based appraisal. *J. Evid. Based Dent. Pract.*, **6**: 33–41.
- 151 PÎNCUS, T. (2007). Patient questionnaires and formal education as more significant prognostic markers than radiographs or laboratory tests for rheumatoid arthritis mortality—limitations of a biomedical model to predict long-term outcomes. *Bull. NYU Hosp. Jt Dis.* **65 (Suppl. 1)**, 29–36.
- 152 BORRELL, L. N. & CRAWFORD, N. D. (2008). Social disparities in periodontitis among United states adults 1999–2004. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, **36**: 383–391

-
- 153 GREENWALD, RA, KIRKWOOD, K.(1999). A dult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis with emphasis on treatment strategies. *J Rheumatol*, **26**:1650-1653.
- 154 FELDMANN, M, BRENNAN, F, MAINI R.(1996). Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual Review of Immunology* ;**14**: 397-440.
- 155 MERCADO F.B., MARSHALL R.I., BARTOLD P.M (2003). Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, **30**, 761-772.
- 156 BOZKURT Y.F., YETKİN 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; 180–185.
- 157 BOZKURT, Y.F.,BERKER, E., AKKUŞ, S., BULUT, Ş.(2000). Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol*;**71**:1756-1760.
- 158 OFFENBACHER S, HEASMEN PA, COLLİNS JG (1993). Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression, *J Periodontol*, **64**, 432–44.
- 159 RAİSZ, L. G., (1999). Prostaglandins and bone: physiology and pathophysiology, *Osteoarthritis Cartilage*,**7**, 419–21.
- 160 LOTZ M., BLANCO, F. J., VON KEMPİS, J., DUDLER, J., MAİER, R., VİLLİGER, P. M., GENG, Y.(1995). Cytokine regulation of chondrocyte functions, *J Rheumatology*, **43**,104–108.
- 161 VİLLELA, B, COGAN, R. B., BARTOLUCCİ, A. A., BİRKEDAL-HANSEN, H. (1987). Collagenolytic activity in crevicular fluid from patiens with chronic adult periodontitis, localised juvenile periodontitis and gingivitis and from healthy control subjects, *J Periodont Res*, **22**: 381–389.
- 162 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 P eriodontol*, **79**:1689-1696.

-
- 163 MIRANDA L.A., FISCHER R.G, SZTAJNBOK F.R., FIGUEREDO C.M., GUSTAFSSON A. (2003). Periodontal conditions in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Periodontol*; **30**:969-974.
- 164 GUNELLA G.,BARDELLI C., SPINA S., FRESU LG.,VIANO I.,BRUNELLESCHI S. (2004). Anti-inflammatory drugs and tumor necrosis factor alpha production from monocytes: Role of transcription factor NF-Kappa B and implication for rheumatoid arthritis therapy. *Eur J Pharmacol*, **6**:199-208.
- 165 GOLUM LM, RAMMAMURTHY NS, MCNAMARA TF, GOMES B., WOLFF M., CASINO A.(1984). Tetracyclins inhibit tissue collagenase disease. *J Periodontol Res.*,**19**:651-655.
- 166 CIANCIO S., ASHLEY R.,(1998). Safety and efficacy of sub-antimicrobial dose of doxycycline therapy in patients with adult periodontitis. *Adv Dent Res*,**12**:27-31.
- 167 FIDERCZYK M, KLIMIUK PA, SIERAKOWSKI S, GINDZIENSKA-SIESKIEWICS E., CHWIECKO J.(2006) Serum matrix metalloproteinases in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, **33**: 1523-1529.
- 168 STONE M, FORTIN PR, PACHECO-TENA C, INMAN RD.(2003). Should tetracycline treatment be used more extensively for rheumatoid arthritis? Meta analysis demonstrates clinical benefit with reduction in disease activity. *J Rheumatol*, **30**: 2112-2122.
- 169 JARRITT SJ., CONAGHAN PG, SLOAN VS, PAPANASTASIOU P, ORTMANN CE, OCONNOR PJ.(2006.) Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **54**: 1410-1414.
- 170 LANE N., ARTMITAGE GC., LOOMER P, HSIEH S, MAJUMDAR S, WANG HY(2005). Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: Results of a 12-month randomized placebo controlled study. *J Periodontol*; **76**:1113-1122.
- 171 KAMMA JJ, NAKOU M, MITSIS FJ.(2000). The clinical and microbiological effects of systemic ornidazole in sites with and without subgingival debridement in early onset periodontitis patients. *J Periodontol*, **71**: 1862-1873.

-
- 172 OGRENDIK M, HAKGUDER A, KESER N.(2006). Treatment of rheumatoid arthritis with ornidazole: A randomized double blind, placebo-controlled study. *Rheumatology(Oxford)*, **45**: 636-637.
- 173 MOGI M, OTOGOTO J,OTA N, TOGARI A.(2004). Differential expression of RANKL and osteoprotegrin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res*, **83**; 166-169.
- 174 NAKASHIMA T, WADA T, PENNINGER JM,(2003). RANK nad RANKL as novel therapeutic targets for arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, **15**: 280-287.
- 175 HAYNES DR, BARG E, CROTTI TN, HOLDING C, WEEDON H, ATKINS G J.(2003). Osteoprotegrin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritropathies and osteoarthritis and normal controls. *Rheumatology*, **42**:123-134.
- 176 SIMON LS, YOCUM D. (2000). New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, **39(suppl 1)**: 36-42.
- 177** DÌ PAOLA, R.; MAZZON, E.; MUÌA, C.; CRÌSAFULLÌ, C.; TERRANA, D.; GRECO, S.; BRÌTTÌ, D.; SANTORÌ, D.; OTERÌ, G.; CORDASCO, G. AND CUZZOCREA, S. (2007). Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats.*Br. J. Pharmacol.*, **150**: 286-97.
- 178 LÌMA, V.; VÌDAL F.D.; ROCHA, F.A.; BRÌTO, G.A. AND RÌBEÌRO, R.A. (2004). Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide on alveolar bone loss in short-term experimental periodontal disease in rats.*J. Periodontol.*, **75**: 162-8.
- 179 GOODSON, J.M.(2003). Gingival crevice fluid flow, *Periodontol. 2000*, 31: 43-54
- 180 CÌMASONÌ, G.(1983). Crevicular fluid updated. "Monographs in Oral Science" (Ed. Myers H.M.), **12**; 1121.
- 181 ALFANO, J. (1974). The origin of gingival fluid, *J.Theor.Biol.*, **47**: 127-136,
- 182 PASHLEY, D.H., (1976). A mechanistic analysis of gingival fluid production, *J. Periodontal. Res.*, **11**: 121-134,

-
- 183 GRÍFFÍTHS G.S. (2003). Formation, collection and significance of gingival crevice fluid, *Periodontol. 2000*, **31**: 32-42,
- 184 PÖLLÄNEN, M.T., SALONEN, J.I. VE UÍTTO, V.J. (2003). Structure and function of the tooth epithelial interface in health and disease, *Periodontol. 2000*, **31**: 12-31,
- 185 MARSH, P.D., BRADSHAW, D.J. (1997). Psysiological approaches to the control of oral biofilms, *Adv. Dent. Res.*,**11(1)**: 176-185,
- 186 EBERSOLE, J.L., (2003). Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications, *Periodontol. 2000* , **31**, 135-166.
- 187 CHAMPAGNE, C.M.E., BUCHANAN, W., REDDY, M.S., PREÍSSER, J.S., BECK, J.D. VE OFFENBACHER, S. (2003). Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal disease, *Periodontol. 2000*, **31**, 167- 180.
- 188 ARMÍTAGE, G.C., (2004). Analysis of gingingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis, *Periodontol. 2000*, **34**, 109-119.
- 189 ÖZKAVAF, A., ARAS, H., HURİ, C.B., DİNİ M. F., TÖZÜM. T.F., ETİKAN, I., YAMALIK, N., ÇAĞLAYAN, F. (2000). Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status, *J. Oral. Sci.*, **42(4)**, 231-238.
- 190 GRÍFFÍTHS, G.S., STERNE, J.A.C., WÍLTON, J.M.A., EATON, K.A., JOHNSON, N.W. (1992). Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents, *J. Clin. Periodontol.* ,**19**, 464-470,.
- 191 HOLM-PEDERSEN, P., LÖE, H., (1967). Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy, *J. Periodontal. Res.*, **2**, 13-20.
- 192 BUCHMANN, R., HASÍLİK, A., VAN DYKE, T.E., LANGE, D.E. (2002). Resolution of crevicular fluid leukocyte activity in patients treated for aggressive periodontal disease, *J. Periodontol.*, **72**, 995-1002.

-
- 193 ERSSON, L., BERGSTRÖM, J., GUSTAFSSON, A. VE ÅSMAN, B., (1999). Tobacco smoking and gingival neutrophil activity in young adults, *J. Clin. Periodontol.*; **26**, 9-13.
- 194 MCLAUGHLIN, W.S., LOVAT, F.M., MACGREGOR, I.D.M. VE KELLY, P.J. (1993). The immediate effects of smoking on gingival fluid flow. *J. Clin. Periodontol.*, **20**, 448-451.
- 195 APATZIDOU D.A., RIGGIO M.P., KINANE D.F.(2005). Impact of smoking on the clinical microbiological parameters of adult patients with periodontitis, *J. Clin. Periodontol.*, **32**, 973-983.
- 196 WASCHUL, B., HERFORTH, A., STILLER-WINKLER, R., IDEL, H., GRANRATH, N., DEINZER, R.,(2003). Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular fluid IL-1 and IL-1 ra secretion, *J. Clin. Periodontol.*, **30**, 238- 248.
- 197 KONRADSSON. K, VAN DIJKEN J.W.A. (2005). Interleukin-1 levels in gingival crevicular fluid adjacent to restorations of calcium aluminate cement and resin composite, *J Clin. Periodontol.*, **32**; 462-466.
- 198 LÖE, H., SILNESS, J. (1963). P eriodontal disease in pregnancy (1). Prevalance and severity. *Acta Odont Scand.* **21**;523-551.
- 199 SILNESS, J., LÖE,H.(1996). Periodontal disease in pregnancy (3). Response to lokal treatment. *Acta Odont Scand.* **24**: 747-759.
- 200 SNYDERMAN R., McMARTY G.A.(1982). Analogous mechanisms of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. In: Host—Parasite Interaction in Periodontal Diseases, R.J. Genco and S.E. Mergengagen, eds. American Society of Microbiology, Washington, DC,pp.354-362.
- 201 RYDER M.I.(2007). The influence of smoking on host responses in periodontal infections. *Periodontology 2000*, **43(1)**: 267-277.
- 202 PABST M.J., PABST K.M., COLLIER J.A., COLEMAN T.C., LEMONSPRINCE M.L., GODAT M.S., WARING M.B., BABU J.P.(1995). Inhibition of neutrophil and monocyte defensive functions by nicotine. *J Periodontol*, **66(12)**; 1047-1055.

-
- 203 PREBER H., BERGSTROM J.(1985). Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontol Scand*, **43(5)**: 315-320.
- 204 GIANNOPOULOU C., CAPPUYNS I., MOMBELLI A. (2003) Effect of smoking on gingival crevicular fluid cytokine profile during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol*, **30**:996-1002.
- 205 Torres de Heens GL, Kikkert R, Aarden LA, van der Velden U, Loos BG.(2009) Effects of smoking on the ex vivo cytokine production in periodontitis. *J Periodont Res*, **44**: 28–34.
- 206 OUYANG Y., VIRASCH N., HAO P., AUBREY M.T., MUKERJEE N., BIERE B.E., FREED B.M.(2000). Suppression of human IL-1 β ,IL-2, IFN- γ and TNF- α production by cigarette smoke extracts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **106**:280-287.
- 207 DE PAULA ISHI E., BERTOLO M.B., ROSSA JR. C., KIRKWOOD K. L., ONOFRE M. A. (2008).periodontaş condition in patients with rheumatoid arthritis. *Braz Oral Res*,**22(1)**:72-77.
- 208 ARMİTAGE, G.C., (2004). Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis, *Periodontol. 2000*, **34**, 109-119.
- 209 ÖZKAVAF, A., ARAS, H., HURİ, C.B., DİNİ M. F., TÖZÜM. T.F., ETİKAN, I., YAMALIK, N., ÇAĞLAYAN, F. (2000). Relationship between the quantity of gingival crevicular fluid and clinical periodontal status, *J. Oral. Sci.*, **42(4)**, 231-238.
- 210 GRİFFİTHS, G.S., STERNE, J.A.C., WİLTON, J.M.A., EATON, K.A., JOHNSON, N.W. (1992). Associations between volume and flow rate of gingival crevicular fluid and clinical assessments of gingival inflammation in a population of British male adolescents, *J. Clin. Periodontol.* ,**19**, 464-470,.
- 211 PAULSEN A.H., SQRENSEN K.L., STOLZE K., BENDTZEN K., HOLMSTRUP P. (2005). Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, **76**: 2276- 2285.

-
- 212 BRADLEY J.(2008149-160.). TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*, 214:149-160.
- 213 TRAN C.N., LUNDY S.K., FOX D.A. (2005). Synovial biology and T cells in rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*,12: 183-189.
- 214 NORDAHL S., ALSTERGREN P., ELIASSON S.,KOPPS. (1998). Interleukin-1 beta in plasma and synovial fluid in relation to radiographic changes in arthritic temporomandibular joints. *Eur J Oral Sci*,106: 559-563.
- 215 VOOG U., ALSTERGREN P., ELIASSON S.,LEIBUR E., KALLIKORM R., KOPP S. (2004). 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.
- 216 NISHIKAWA M.,YAMAGUCHI Y., YOSHITAKE K., SAEKI Y.(2002). Effects of TNF alpha and prostaglandin E2 on the expression of MMPs in human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res*, 37: 167-176.
- 217 BREEDVELD F.C.(2001). Tumor necrosis factor blockage in rheumatoid arthritis. *Clin Med*,1:107-109.
- 218 OATES T.W., GRAVES D.T., COCHAN D.L. (2002). Clinical ,radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF-alpha antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol*,29: 137-143.
- 219NILSSON 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.
- 220LOOS B.G., CRAANDIJK J., HOEK F.J., WERTHEIM,VAN DILLEN P.M., VAN DER VALDEN U.(2000). Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*, 71:1528-1534.
- 221 NOACK B., GENCO R.J., TREVÍSAN M., GROSSÍ S., ZAMBON J.J., DE NARDIN E.(2001) Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol*, 72: 1221-1227.

-
- 222 YUN F., FIRKOVA E.I., XUN H., JUN-QI L.(2007). Effects of surgical therapy on serum levels of TNF-alpha in patients with chronic periodontitis. *Folia Med(Plovdiv)*, 49: 37-40.
- 223 WANG Y., YANG P.S., QI X.M., REN J.M., GE S.H. (2003) Change of circulating TNF-alpha in patients with advanced periodontitis before and after periodontal initial therapy (in Chinese). *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*,12: 85-87.
- 224 IDE M., McMARTLIN D., COWARD P.Y., CROOK M., LUMP P., WILSON R.F.(2003). Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol*,30: 334-340.
- 225 YAMAZAKI K., HONDA T., ODA T. (2005). Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res*, 40: 53-58.
- 226 MIRANDA L.A., ISLABAO A.G., FISCHER R.G., FIGUEREDO C.M.S., OPPERMAN 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.
- 227 BIYIKOGLU B, BUDUNELI N, KARDES-LER L, AKSU K, ODER G, KUTUKCULER N. (2006). Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1 β and PGE2 in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol*; 33: 605–611.
- 228 FRANKLIN I.J., WALTON L.J., GREENHALGH R.M., POWELL J.T. (1999). The influence of indomethacin on the metabolism and cytokine secretion of human aneurysmal aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg*,18:35-42.
- 229 CZUSZAK C.A., SUTHERLAND D.E., BILLMEN M.A., STEIN S.H. (1996). Prostaglandin e2 potentiates interleukin-1 beta induced interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol*, 23: 635-640.
- 230 JEFFCOAT M.K., CHESNUT C.H. (1993). Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors. *JADA*, 124: 49-56.
- 231 WARD M.M. (1999). Trends in the use of disease modifying anti-rheumatic medications in rheumatoid arthritis, 1980-1995. *J Rheumatol*, 26: 546-550.

-
- 232 HUGHES G.R. (1990). Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Diseases*, 49: 275.
- 233 DENMAN A. (1998) Antirheumatic drugs. In: *Oxford Textbook of Rheumatology*, Maddison PJ, ISENBERG D.A., WOO P.,GLASS D.N.(Eds). Oxford University Press, 582-587.
- 234 YOUSSEF P., ROBERST-THOMSON P., AHERN M., SMITH M.(1995). Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis: Effects on periferal blood and aynovial fluid neutrophil surface phenotype. *J Rheumatol*,22: 2065-2071.
- 235 THOMAS R., CARROL G.J.(1993). Reduction of leokocyte and interleukin-1 beta concentrations in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*,36: 1244-1252.
- 236 MIRANDA L.A., BRAGA F., FISCHER R.G., SZTAJNBOK F.R. JOHANSSON A., FIGUEREDO C.M., GUSTAFSSON A. (2006). Changes in periodontal and rheumatological conditions after 2 yeras in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Periodontol*, 77: 1695-1700.
- 237 MOTTET C, JUÏLLERAT P, PÏTTET V, GONVERS JJ, FROEHLICH F, VADER JP, MICHETTI P, FELLE Y C. (2007). Pregnancy and breastfeeding in patients with Crohn's disease. *Digestion*; 76:149–160.
- 238 MORGAN R. P., SIEW C. T. WENDY L. K., JOHN C. S. (2009). Effect of sulfasalazine on basal and bacteriastimulated interleukin-8 production by endocervical epithelial cells. *Am J Reprod Immunol*; 61: 190–195.
- 239 SALMON, M., SCHEEL, T.D., HUISSOON, A.P., PILLING, D., SHAMSADEEN, N., HYDE, H., D'ANGEAC, A.D., BACON, P.A., EMERY, P. & AKBAR, A.N. (1997). Inhibition of T cell apoptosis in the rheumatoid synovium. *J. Clin. Invest.*;99, 439, 446.
- 240 PATEL P., MENDALL M., CARRINGTON D. (1995). Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J*, 311: 711-714.

241 SIBRAA P., REINHARDT R., DYER J., DUBOIS L. (1991). Acute phase protein detection and quantification in gingival crevicular fluid by direct and indirect immunodot. *J Clin Periodontol*,18: 101-106.

242 WOLFE F.(1997). Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, **24**:1477- 1485.