

PERİODONTAL HASTALIK ve ROMATOİD ARTRİT

Başak BIYIKOĞLU¹
Nurcan BUDUNELİ¹
Kenan AKSU²

¹Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD,
²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Romatoloji BD.

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Nurcan Buduneli
Ege Üniversitesi
Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji AD.
35100-Bornova, İzmir
Elektronik yazışma adresi: nurcan.buduneli@ege.edu.tr
nurcanbuduneli@yahoo.com

Anahtar kelimeler; enflamasyon, periodontitis, romatoid artrit, sitokinler
Keywords; inflammation, periodontitis, rheumatoid arthritis, cytokines

ÖZET

Periodontitis ve romatoid artrit (RA) kronik seyirli enflamatuvar hastalıklardır. Klinik olarak her iki hastalıkta da enflamatuvar hücrelerden sitokin ve matris metaloproteinazların salımı sonucu sert ve yumuşak doku kaybı meydana gelmektedir. Ayrıca başlıca periodontopatojenlerden olan *Porphyromonas gingivalis*'in (*P. gingivalis*) RA ile ilgili olduğu bilinen peptidilarginine deiminaz (PAD) enzimini salgılayabilen tek bakteri olması, periodontitisin RA üzerinde etkili olabileceği fikrini desteklemektedir. Mevcut literatürde iki hastalık arasındaki olası ilişki ile ilgili bulgular çelişkilidir. RA ile periodontitis arasındaki ilişki, her iki hastalığın altında yatan patolojik mekanizmaların benzerliği nedeniyle ilgi çeken ve 1970'li yıllardan beri üzerinde çalışmalar yapılan bir konudur. RA, hastalığa dahil olan enflamatuvar süreçlere ek olarak tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar yoluyla da periodontal dokular üzerinde etkili olabilmektedir. Diğer taraftan, periodontitis tedavisi, kökeninde çeşitli etkenlerin rol oynadığı bir hastalık olan RA'nın klinik seyrini olumlu etkileyerek bu hastaların fonksiyonel durumlarının iyileşmesine yardımcı olabilir.

ABSTRACT

Periodontitis and rheumatoid arthritis (RA) are chronic inflammatory diseases. Clinically, both diseases are characterized by the local destruction of hard and soft tissues as a consequence of release of cytokines and matrix-metalloproteinases from inflammatory cells. Also, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), which is a major periodontopathogen is the only bacteria expressing the peptidylarginine deiminase (PAD) enzyme that is known to have role in the pathogenesis of RA. Furthermore, drugs used for the treatment of RA, may affect periodontal tissues. Data from the studies addressing the existence of a relationship between RA and periodontitis are still controversial. The popularity of the subject that there is a possible relationship between RA and periodontitis is attributed to the similar pathogenic mechanisms underlying both diseases and is being studied since 1970's. On the other hand, successful treatment of periodontitis may affect the positively affect the clinical course of RA and therefore may improve the functional state in RA patients.

GİRİŞ

Kronik periodontitis, dental biyofilm tarafından başlatılan enflamasyona bağlı olarak meydana gelen bağ doku ataşmanı ve alveol kemiği kaybı ile karakterize kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. Periodontal dokulardaki enflamatuvar hücre birikimine makro-

fajlar ve plazma hücreleri hakimdir (1). Kronik periodontitis, mikrobiyal plak tarafından başlatılıp devam ettirilse de konağa ait faktörler hastalığın ilerlemesinde belirleyici rol oynar. Bir bireyde meydana gelen periodontal doku yıkımının miktarı; plak seviyeleri, yerel hazırlayıcı faktörler, sigara, stres ve sistemik risk faktörleri tarafından belirlenir (2). Klinik

olarak, dişetinde renk, kıvam ve hacimsel değişiklikler, periodontal sond ile sondalama sırasında kanama, alveol kemiğinde geri dönüşümsüz yıkım, çok köklü dişlerde köklerin birleştiği furkasyon bölgesinin açığa çıkması, dişeti çekilmesi, artmış diş hareketliliği gibi belirtiler vermektedir. Kronik periodontitis; olguların çoğunda yavaş veya orta hızda ilerlemekle beraber, doku yıkımının hızlı olduğu dönemler de görülür. Hastalığın ilerleme hızı bireyden bireye farklılık gösterdiği gibi, aynı bireye ait dişler arasında da farklı olabilmektedir (3). Kronik periodontitis daha çok erişkinlerde olmakla beraber gençlerde de görülebilen bir hastalıktır (4).

KRONİK PERİODONTİTİS PATOGENEZİ

Kronik periodontitis, geleneksel anlamda bir bakteri enfeksiyonu olmayıp dental biyofilm içindeki mikroorganizmalara (polimikrobiyal enfeksiyon) karşı gelişen konak immün yanıtının tetiklediği enflamatuvar bir hastalıktır (5, 6). Kronik periodontitisin ortaya çıkışında bakterilerin varlığı gerekli olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. Genetik, sigara ve sistemik hastalıklar gibi çeşitli risk faktörleri, hastalığın şiddet ve ilerleme hızının belirlenmesinde bakterilerden daha etkin olabilir. Mikrobiyal saldırıdan kaynaklı antijenler ve diğer virülans faktörleri konağın savunma mekanizmalarını harekete geçirir. Konak yanıtına bağlı olarak sitokinler, prostanooidler ile kompleman aktivasyon ürünleri ve matris metaloproteinazlar gibi enflamatuvar mediyatörler açığa çıkar. Bu mediyatörler kemik ve bağ dokusunda yıkım meydana gelmesinin yanı sıra konak yanıtının devamlılığını da sağlar. Bütün bu olaylar, hastalığın seyrini etkileyen konağa bağlı çevresel, genetik ve kazanılmış risk faktörlerinden etkilenir. Hastalığı modifiye eden faktörler, konak yanıtı ve periodontopatojenler arasındaki karmaşık etkileşim mekanizmaları periodontitisin klinik görünümünde belirleyici rol oynar (7).

PERİODONTAL HASTALIK–ROMATOİD ARTRİT İLİŞKİSİ

Periodontal hastalığın ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsünü de içeren çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (8-10). Periodontal hastalığın diyabetin komplikasyonlarından biri olabileceği de ileri sürülmüştür (11). Diğer taraftan, periodontal hastalığın tedavi edilmesi ile diyabetin glisemik kontrolünün de olumlu etkilendiği bildirilmiştir (12). Ayrıca,

bağ dokusu metabolizması ve immün sistem değişiklikleri ile hormonal düzensizliklerin de artmış periodontal hastalık riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (13). Bu sistemik hastalıkların içinde RA, sert ve yumuşak dokuda kronik periodontitise benzer tarzda harabiyetin görüldüğü kronik enflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle ilgi odağı olmuştur (14). RA ile vücudun herhangi bir bölgesinde periodontitis gibi enflamatuvar bir durumun gelişmesi arasında ilişki olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Mercado ve ark. nın (15) yaptığı bir çalışmada RA hastalarında periodontitis görülme sıklığının genel toplumdaki % 1'lik orana göre yaklaşık 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Her iki hastalıkta da immünojenetik faktörler tarafından yönlendirilen konak yanıtı enflamatuvar olayları belirler. Ayrıca, hücreler, sitokinler ve enzimler gibi doku hasarının derecesini belirleyen patolojik süreçler RA ve periodontitiste benzerlik gösterir. Bu iki hastalık arasındaki klinik ilişki, RA ve periodontitisin altında yatan patolojik mekanizmalara bağlı olabilir. RA ve periodontitis benzer patojenik mekanizmaların etkili olduğu iki kronik hastalık olmalarına karşın RA tedavisinde kullanılan anti-enflamatuvar ilaçların maskeleyici etkileri klinik olarak iki hastalık arasında ilişki saptanmasını güçleştirmektedir.

ROMATOİD ARTRİT ve PERİODONTAL HASTALIK ARASINDAKİ BENZERLİKLER

Sitokinler, her iki hastalığın patogenezinde tartışmasız rol oynamaktadır. Periodontisteki sitokin profili RA ile belirgin benzerlik göstermektedir (14, 16). RA'da olduğu gibi periodontitiste de interlökin-1beta (IL-1 β) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyesi artarken, immünoenflamatuvar yanıtı baskılayan IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) seviyeleri düşer. Ayrıca, matris metaloproteinazların (MMP) doku inhibitör (TIMP) seviyeleri azalırken, makrofaj, fibroblast ve diğer enflamatuvar hücrelerden salınan MMP ve prostaglandin E₂ (PGE₂) seviyeleri artar (17). Her iki hastalıkta da hücreler arası matrisin yıkımı MMP'ler ile inhibitörleri arasındaki dengeye bağlıdır. Kemik oluşumu ve yıkımı normalde birarada ama denge halinde ilerleyen süreçler olmalarına karşın hem RA hem de periodontitiste, bu iki süreç arasındaki dengenin bozulması sonucu kemik yıkımı meydana gelmektedir (18).

Pro-enflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-1, her iki hastalıkta da kemik yıkımının başlıca öncüle-

rindendir. TNF- α , yerel olarak enflamasyon bölgesinde bulunmanın yanı sıra dolaşımda da bulunarak sistemik enflamatuvar yanıtta da rol oynar (19). Dolaşımdaki TNF- α 'nın kaynağı enflamatuvar eklem bölgesindeki makrofajlar ve T hücreleri ile dolaşımdaki mononükleer hücrelerdir. RA'lı bireylerde temporomandibuler eklemdeki kemik kaybına ait radyografik bulgular ile yüksek TNF- α plazma seviyeleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (20, 21). TNF- α periodontitisin ilerlemesinde ve matris metaloproteinazların üretimini artırma yolu ile periodontal doku yıkımında önemli rol oynamaktadır (22).

İnsan lökosit antijeni (HLA) bölgesindeki genler hem RA hem de periodontitis için en riskli genlerdir. HLA-DR4 antijenleri ve alt tipleri her iki hastalıkla da doğrudan ilişkilidir. Bu genetik ilişki RA ve periodontitis arasında potansiyel bir ilişkiye işaret etmektedir (18).

PERİODONTİTİSİN RA ÜZERİNE ETKİSİ

Klinik takip çalışmalarında RA'lı bireylerde orta ve şiddetli periodontitis gelişme riskinin sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (15). Diğer yandan bazı çalışmalarda (23) periodontitisli bireyler arasında RA görülme sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Ağız içinde bulunan anaerob bakterilere karşı antikorların ve bakteri DNA'larının RA'lı bireylerin serum ve sinoviyal sıvılarında bulunduğu gösterilmiş ve RA'lı hastaların sinoviyal sıvılarında bazı periodontopatojenlere karşı gelişen özgün antikorların (IgA, IgG) yüksek seviyelerde olmasının RA etiyopatogenezinde önemli rol oynayabileceği öne sürülmüştür (24, 25).

Başlıca periodontopatojenlerden *Porphyromonas gingivalis*, RA'da rolü olduğu bilinen peptidilarginin deaminaz (PAD) enzimini üretebilen tek bakteri olma özelliğini taşımaktadır (26). Periodontal enfeksiyonu olan bireyler PAD tarafından uyarılan antijenlere (fibrinojen, keratin ve vimentin) maruz kalmaktadırlar. PAD, romatoid faktörü (RF) de içeren immün komplekslerin oluşumunu uyarır. Sonuç olarak, periodonsiyumda ve RA hastalarının eklem kapsüllerinde, Fc ve C5a reseptörler aracılığıyla lokal enflamasyon meydana gelir. Bu nedenle periodontitisli bireyler sistemik immunojenler olarak etki gösterebilecek sitruline dönüşmüş antijenlere maruz kalır. Mikuls ve ark. (27) romatoid artrit tanısı konmuş hastalarla (n=78), sistemik olarak sağlıklı fakat periodontal hastalığı olan bireyler (n=39) ve hem sistemik hem de periodontal olarak sağlıklı bireyler (n=40) ol-

mak üzere üç grupta *P. gingivalis*'e karşı oluşan antikor titrelerini ve *P. gingivalis* seropozitif olan RA'lı hastalarda C-reaktif protein (CRP), anti-CCP ve romatoid faktör seviyeleri ile *P. gingivalis* titreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. RA'lı hastalarda, *P. gingivalis*'in belirgin olarak arttığını ve *P. gingivalis*'e bağlı enfeksiyon ile anti-CCP antikorları ve CRP arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

P. melaninogenica ve *P. intermedia*'nın ısı şok proteinlerine (hsp 70) karşı oluşan antikorlar RA hastalarının sinoviyal dokuları ile periodontal dokularında yüksek seviyelerde bulunmuş ve ayrıca, bazı stres uyarıcı faktörlerle hsp 70 ekspresyonu artırıldığında bu hastaların sinoviyumundaki enflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (28).

Literatürde, periodontal hastalığın RA üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla periodontal tedavi sonrası RA aktivitesindeki değişimlerin izlendiği çalışmalar bulunmaktadır. Ribiero ve ark. (29) periodontal tedavinin RA'ya ait klinik ve biyokimyasal bulgular üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada periodontal hastalığı olan RA'lı 42 hastayı incelemişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 16 bireye ağız bakımı eğitimi verilerek diştaşı temizliği yapılmaksızın sadece diş yüzeyindeki renklenmelerin uzaklaştırılmasını içeren diş parlatma işlemi yapılmış, 26 bireye ise bu işlemlere ek olarak diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi uygulanmıştır. Romatoid artrit hastalarının günlük hayatı üzerindeki etkileri anket yardımıyla, biyokimyasal etkileri ise RF ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Üçüncü ay değerlendirme sonucuna göre periodontal tedavi uygulanan grupta klinik periodontal değişkenlerde iyileşme gözlenmiş, ayrıca ESH istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. Araştırmada kullanılan anket sonuçlarına göre, periodontal tedavi uygulanan grupta romatoid artrit günlük hayat üzerindeki olumsuz etkileri başlangıca göre anlamlı azalma göstermemiştir. Al-Katma ve ark. (30) en az 3 yıl önce RA tanısı konmuş, hafif veya orta derecede kronik periodontitis olan 29 hastada gerçekleştirdikleri çalışmada, cerrahisiz periodontal tedavi sonrası 8. haftada RA aktivitesini, DAS28 değerini kullanarak değerlendirmişlerdir. Periodontal tedavi uygulanan 17 hastanın 10'unda (% 58.8), periodontal tedavi uygulanmayan 12 hastanın ise 2'sinde (% 16.7) RA aktivitesinde azalma gözlenmiştir. DAS28 ve ESH değerleri bakımından tedavi ve kontrol grupları arasında 8. haftadaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Ortiz ve ark. (31) TNF- α inhibitörü kullanan ve

kullanmayan RA'lı kronik periodontitis hastalarında cerrahisiz periodontal tedavi etkinliğini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, periodontal tedavi sonrası 6. haftada, DAS28 ve ESH'deki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve bu azalmanın uygulanan RA tedavisinden bağımsız bulunduğunu bildirmişlerdir. Cerrahisiz periodontal tedavinin RA'lı periodontitis hastalarındaki etkinliğinin klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirildiği bir çalışmada (32) ise periodontal tedavi sonrası RA aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla DAS28, RF, ESH ve CRP seviyeleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda değerlendirilmiştir. Periodontal tedaviyi takiben 1. ayda DAS28 aracılığıyla belirlenen hastalık aktivitesinde anlamlı azalma gözlenmiş ve çalışma süresince bu azalmanın korunduğu gözlenmiştir. Ayrıca, RA aktivitesinde gözlenen iyileşmenin periodontal dokularda izlenen iyileşme ile paralellik göstermiş olması periodontal hastalığın RA üzerinde etkili olabileceğinin bir kanıtı olarak düşünülebilir. RA aktivitesinde meydana gelen iyileşme, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi işlemlerini içeren cerrahisiz periodontal tedavi sonucu periodontal patojenlerin ortadan kaldırılmasına bağlı olarak, eklem yapılarının bakteri ve toksinlerine devamlı olarak maruz kalmalarının önlenmiş olması nedeniyle gerçekleşmiş olabilir.

ROMATOİD ARTRİTİN PERİODONTİTİS ÜZERİNE ETKİLERİ

RA hastalarında periodontitise yatkınlığın artabileceği düşünülmektedir. Periodontitis hastalarında dişeti, subgingival plak ve serum örneklerinde RF saptanmıştır (33-35). Periodontitisli seropozitif bireyler, periodontitisli seronegatif bireylerle karşılaştırıldıklarında ağız içi mikroorganizmalara karşı IgG ve IgM antikör titrelerinin daha fazla olduğu gözlenmiştir (36).

Hastalığın kendisinin doğrudan etkisinin yanı sıra RA tedavisinde kullanılan ilaçlar da RA ile periodontitis arasındaki olası ilişkide rol oynayabilir. RA tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğu periodontitisin ilerlemesini engelleyici yönde etki gösterir (37). Pischon ve ark. ları (38) hastalığın seyrini değiştiren ilaçlarla tedavi edilen RA hastalarında periodontitis oranının daha az olduğunu bildirmişlerdir. Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar anti-TNF- α ajanların kullanımının deneysel olarak oluşturulan periodontitis üzerinde olumlu sonuçlar sağladığını göstermiştir (39, 40). Assuma ve ark. (39) periodontitiste IL-1 ve TNF'nin rolünü de-

ğerlendirmek amacıyla deneysel olarak periodontitis oluşturulmuş maymunlarda periodontal yıkım olan bölgelere IL-1 ve TNF baskılayıcı ajanları yerel olarak uygulamışlardır. IL-1 ve TNF'nin baskılanması sonucu osteoklast oluşumunun % 67 oranında azaldığını bildirmişlerdir.

Ramamurthy ve ark. (41), sıçanlarda deneysel artrit oluşturarak artritin dişeti dokusundaki etkilerini ve artrit tedavisinin periodontal hastalık verileri üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Deneysel hayvanlarında artrit eklem dokusunda matris metaloproteozlar, TNF- α ve IL-1 β seviyelerinin ölçülmesi ile belirlenmiştir. Dişeti dokusunda jelatinaz, kollagenaz, IL-1 α ve IL-1 β seviyelerinin arttığı, periodontal kemik kaybı seviyesi ve diş mobilitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Matris metaloproteozların doku inhibitörlerine yönelik (TIMP-4) gen terapisini takiben bütün değişkenlerde iyileşme gözlenmiştir. Miranda ve ark. (42), RA tedavisinin periodontal enflamasyon üzerindeki etkilerini 17 RA'lı hasta ile cinsiyet, yaş, klinik periodontal durum ve sigara yönünden eşleştirilmiş sistemik sağlıklı bireylerde değerlendirmişlerdir. Periodontal enflamasyonu değerlendirmek amacıyla, klinik periodontal ölçümlerin yanı sıra dişeti oluşu sıvısı IL-1 β , IL-18 ve elastaz seviyeleri de incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %88.2'si prednisolon, %76.5'i metotreksat (MTX), %76.5'i non-steroid antiinflamatuar ilaç, %23.5'i ise sulfasalazin kullanmakta olduğunu bildirmiştir. Dişeti oluşu sıvısı (DOS) IL-1 β ve elastaz seviyelerinin RA'lı grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar, DOS'da incelenen sitokin seviyelerinin RA'lı bireylerde daha düşük olmasının kullanılan ilaçların sitokinler ve nötrofiller üzerindeki etkilerine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Verzeletti ve ark. (43) ise tek başına MTX kullanımının deneysel periodontitis oluşturulmuş Wistar sıçanlarında alveol kemiği kaybı üzerinde etkili olmadığını bildirmişlerdir. Pers ve ark. (44) RA'lı 40 hastada yaptıkları çalışmada TNF- α baskılayıcı ilaçların romatoid artrite eşlik eden periodontitis üzerindeki klinik etkilerini değerlendirmişlerdir. Periodontal değerlendirme en erken 22 ay sonra yapılmıştır. Altı haftada bir TNF- α baskılayıcı ilaç (infliksimab) kullanan 20 birey ilk grubu oluştururken, ikinci gruptaki 20 birey periodontal değerlendirmeyi takiben ilaç tedavisine başlatılmışlardır. Araştırmacılar, TNF- α baskılayıcı ilaçların periodontitis tedavisinde kemik kaybını engelleyerek

faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Başka bir çalışmada (45) ise TNF- α baskılayıcı bir ilaç (fliksimab) kullanan RA'lı hastalar ve anti-TNF ilaç dışında ilaçlarla tedavi edilmekte olan RA hastaları ile sistemik olarak sağlıklı bireylerde klinik periodontal veriler ile DOS örneklerindeki TNF- α miktarı değerlendirilmiştir. DOS TNF- α seviyeleri beklenildiği gibi TNF- α baskılayıcı ilaç kullanan grupta diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur. Araştırmacılar, pro-enflamatuvar sitokinlerin baskılanmasının periodontal hastalıkların da baskılanmasında faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır. Grubumuz tarafından daha önce gerçekleştirilen bir çalışmada (46), uzun süreli kortikosteroid ve metotreksat tedavisi altında olan romatoid artritli bireylerle, yaş, cinsiyet ve periodontal durum bakımından eşleştirilmiş periodontal hastalığı olan ancak sistemik olarak sağlıklı bireylerde DOS prostaglandin E₂, doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA), plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAI-2) ve IL-1 β seviyeleri değerlendirilmiştir. RA'lı ve sistemik sağlıklı gruplar arasında klinik periodontal değişkenler ve DOS'da değerlendirilen mediyatör seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grubumuz tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada (47) ise, DOS MMP-8, -13 ve TIMP-1 seviyelerinin gingivitis ve periodontitisi olan RA'lı bireylerle, sistemik olarak sağlıklı ve benzer periodontal duruma sahip bireylerde benzer olduğu bulunmuştur. RA'lı hastalarda serum ve sinoviyal sıvıda enflamatuvar mediyatör seviyelerinin arttığı bilinmektedir. Buna rağmen, RA'lı periodontitis hastalarının sistemik sağlıklı periodontitis hastaları ile benzer DOS IL-1 β seviyesine sahip olmaları hastaların RA tedavisi için kullanmakta oldukları ilaçlardan kaynaklanabilir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, RA tedavisinde kullanılan ilaçlardan yola çıkılarak periodontal hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımların gündeme gelebileceğini düşündürmektedir.

RA'lı hastalarda el ve bilek eklemlerindeki deformasyonlara bağlı olarak işlevlerin bozulması hastaların iyi ağız bakımı sağlamalarını güçleştirmekte ve mikrobiyal dental plak birikiminin artmasına neden olabilmektedir. Fakat, ağız bakımı uygulamalarının olumsuz yönde etkilenmesi RA ve periodontitis arasındaki olası ilişkiyi tam olarak açıklayamamaktadır (38). Diğer taraftan, RA olan ve olmayan bireylerde ağız bakımına ait klinik veriler bakımından anlamlı fark gözlenmediğini bildiren çalışmalar da vardır (15, 23). Yavuzylmaz ve ark. (48) RA'lı hastalarla, periodontitis hastalarını klinik ve immünolojik olarak

değerlendirdikleri çalışmada gruplar arasında eksik diş sayısı bakımından fark olmadığını, buna karşın sondalanan cep derinliği ve dişeti iltihabının periodontitisli hastalarda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Mercado ve ark. (15) RA'lı 65 hastayı, sistemik sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları araştırmada plak ve kanama indeksleri bakımından gruplar arasında fark bulamamışlardır. Pischon ve ark. (38) ise RA ve periodontitis arasındaki olası ilişkide kötü ağız bakımının rolünü değerlendirmişlerdir. RA'lı 57 hasta ile, sistemik olarak sağlıklı 52 bireyin dahil edildiği çalışmada lojistik regresyon analizi ile RA durumu, cinsiyet, eğitim, sigara, alkol tüketimi ve vücut kitle indeksi (BMI) gibi değişkenler periodontal hastalığın ortaya çıkmasındaki etkileri açısından incelenmiştir. Periodontitis ve RA arasındaki ilişkide sadece plak indeksinin rolünün % 12.4 olduğu, gingival indeksin rolünün % 11.1 olduğu, plak indeksi ve gingival indeksin beraber rolünün ise % 13.4 olduğu bildirilmiştir.

Tüm bu verilere dayanarak, RA ve periodontitisin ortak patolojik mekanizmaları paylaşan kronik enflamatuvar hastalıklar oldukları düşünülebilir. Yapılan klinik ve epidemiyolojik araştırmaların çoğu iki hastalık arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Her iki hastalıkta da pro-enflamatuvar sitokinlerle anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması sonucu doku yıkımı meydana gelmektedir. RA ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi sorgulayan çalışmaların büyük çoğunluğunun kesitsel olması ilişkinin varlığının ve gücünün tam olarak anlaşılmasını engellemektedir. Başlıca periodontopatojenlerden olan *P. gingivalis*'in RA'da önemli rol oynadığı bilinen PAD enzimini salgılayabilen tek bakteri olması RA ve periodontal hastalık arasındaki olası ilişkiye farklı bir boyut kazandırmıştır. Periodontal tedavi sonrası RA aktivitesinde izlenen iyileşmenin *P. gingivalis*'in ortamdaki uzaklaştırılması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Klinikte, RA hastalarının periodontal tedavi gereksinimlerinin saptanması ve gerekli tedavilerin gerçekleştirilmesi, RA'nın klinik seyrinin etkilenmesine ve hastaların fonksiyonel durumlarının olumlu yönde değişimine neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kinane DF, Berglundh T, Lindhe J. Host parasite interactions in periodontal disease, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Editörler: Lindhe J, Lang N. Munksgaard Pub. Third edition, 2003: 150-178.
2. Kinane DF, Lindhe J, Trombelli L. Chronic periodontitis. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Munksgaard Pub. Fifth edition, 2008: 420.
3. Krall EA. Osteoporosis and the risk of tooth loss. *Clin Calcium* 2006; 16: 287-290.
4. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4: 32-38.
5. Michalek SM, Katz J, Childers NK, Martin M, Balkovetz DF. Microbial/host interactions: mechanisms involved in host responses to microbial antigens. *Immunol Res* 2002; 26: 223-234.
6. Taubman MA, Kawai T. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 12: 125-135.
7. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 1997; 14: 9-11.
8. De Stefano F, Anda R, Kahn H, Williamson D, Russell C. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306: 688-691.
9. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 3: 109-120.
10. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokanos PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123-1137.
11. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 329-334.
12. Miller I, Manwell M, Newbold D. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases. *J Periodontol*, 1992; 63: 843-848.
13. Miranda LA, Braga F, Fischer RG, Sztajn bok, FR, Figueredo CMS, Gustafsson A. Changes in periodontal and rheumatological conditions after 2 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Periodontol* 2006; 77: 1695-1700.
14. Synderman R, McCarty GA. Analogous mechanisms of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. Host-parasite interactions in periodontal disease. Editörler: Genco R, Mergenhagen S. Washington DC: ASM Press; 1982: 354: 362.
15. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 779-787.
16. Greenwald R, Kirkwood K. Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1650-1653.
17. Griffiths GS, Wilton JMA, Curtis MA, ve ark. Detection of high risk groups and individuals for periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 403-410.
18. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 761-72. Review.
19. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214: 149-160.
20. Nordahl S, Alstergen P, Eliasson S, Kopp S. Interleukin-1beta in plasma and synovial fluid in relation to radiographic changes in arthritic temporomandibular joints. *Eur Oral Sci* 1998; 106: 559-563.
21. Voog U, Alstergen P, Eliasson S, Leibur E, Kallikorm R, Kopp S. Progression of radiographic changes in the temporomandibular joints of patients with rheumatoid arthritis in relation to inflammatory markers and mediators in the blood. *Acta Odontol Scand* 2004; 62: 7-13.
22. Nishikawa M, Yamaguchi Y, Yoshitake K, Saeki Y. Effects of TNF alpha and prostaglandin E2 on the expression of MMP's in human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontol Res* 2002; 37: 167-176.
23. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol* 2000; 27: 267-272.
24. Ögrendik M, Kokino S, Özdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Med Gen Med* 2005; 7: 2-10.
25. Ögrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 453-6.
26. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner RJ, Weissmann G. Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28: 311-318.
27. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, ve ark. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 38-42.
28. Schett G, Redlich K, Xu Q, Bizan P, Gröger M, Tohidast-Akrad M. Enhanced expression of heatshock protein 70 (hsp 70) and heatshock factor 1 (HSF1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue: Differential regulation of expression and hsf1 activation in synovial fibroblasts by proinflammatory cytokines, shear stress and anti-inflammatory drugs. *J Clin Invest* 1998; 102: 302-311.
29. Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 412-416.
30. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 134-137.
31. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated

- ted with or without tumor necrosis factor inhibitors. J Periodontol 2009; 80: 535-540.
32. Bıyıkoğlu B. Romatoid Artritli Kronik Periodontitis Hastalarında Cerrahisiz Periodontal Tedavi Etkinliğinin Klinik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Doktora tezi 2009, İzmir.
 33. Gargiulo AV Jr, Robinson J, Toto PD, Gargiulo AW. Identification of rheumatoid factor in periodontal disease. J Periodontol 1982; 53: 569-577.
 34. De Nardin A, Sojar H, Grossi S, Christersson LA, Genco RJ. Humoral immunity of older adults with periodontal disease to *Porphyromonas gingivalis*. Infect Immun 1991; 59: 4363-4370.
 35. The J, Ebersole J. Rheumatoid factor (RF) distribution in periodontal disease. J Clin Immunol 1991; 11: 132-142.
 36. The J, Ebersole J. Rheumatoid factor from periodontitis patients cross-reacts with epitopes on oral bacteria. Oral Dis 1996; 2: 253-262.
 37. De Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. Nat. Rev. Rheumatol 2009; 5: 218-224.
 38. Pischon N, Pischon T, Kröger J, ve ark. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. J Periodontol 2008; 79: 979-986.
 39. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. J Immunol 1998; 160: 403-409.
 40. Di Paola R, Mazzon E, Muia C, ve ark. (2007). Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. Br J Pharmacol 2007; 150: 286-297.
 41. Ramamurthy NS, Greenwald RA, Çeliker MY, Shi EY. Experimental arthritis in rats induces biomarkers of periodontitis which are ameliorated by gene therapy with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases. J Periodontol 2005; 76: 229-233.
 42. Miranda LA, Islabao AG, Fischer RG, Figueredo CMS, Oppermann RV, Gustafsson A. Decreased interleukin-1 b and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. J Periodontol 2007; 78: 1612-1619.
 43. Verzeletti GN, Gaio EJ, Rösing CK. Effect of methotrexate on alveolar bone loss in experimental periodontitis in Wistar rats. Acta Odontol Scand 2005; 65: 348-351.
 44. Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNF- α immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. J Periodontol 2008; 79: 1645-1651.
 45. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. J Periodontol 2009; 80: 1414-1420.
 46. Bıyıkoğlu B, Buduneli N, Kardeşler L, Aksu K, Öder G, Kütükçüler N. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE₂ in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. J Clin Periodontol 2006; 33: 605-611.
 47. Bıyıkoğlu B, Buduneli N, Kardeşler L, Aksu K, Pitkala M, Sorsa T. Gingival crevicular fluid MMP-8, MMP-13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease. J Periodontol 2009; 80: 1307-1314.
 48. Yavuzylmaz E, Yamalik N, Çalgüner M, Ersoy F, Baykara M, Yeniay I. Clinical and immunological characteristics of patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease. J Nihon Univ Sch Dent 1992; 34: 89-95.