



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT TANISIYLA TAKİP
EDİLEN HASTALARDA KLİNİK
PERİODONTAL DURUM, ROMATOİD ARTRİT
SERUM BELİRTEÇLERİ VE AĞIZ SAĞLIĞI
ETKİ PROFİLİ (OHİP-14) ARASINDAKİ
İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mihriban YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Öğr.Üyesi Malike ASLAN KEHRİBAR

TRABZON-2022



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT TANISIYLA TAKİP
EDİLEN HASTALARDA KLİNİK
PERİODONTAL DURUM, ROMATOİD ARTRİT
SERUM BELİRTEÇLERİ VE AĞIZ SAĞLIĞI
ETKİ PROFİLİ (OHİP-14) ARASINDAKİ
İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mihriban YILDIZ
ORCID: 0000-0002-7060-7671

UZMANLIK TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Malike ASLAN KEHRİBAR
ORCID: 0000-0002-1687-1981

TRABZON-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

../../2022

Mihriban YILDIZ

İthaf

Bu uzmanlık tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan canım ailem ve her zaman yanımda olan yol arkadaşşıma ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenimime verdiği katkılar ve tez çalışmamdaki emeklerinden dolayı tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Malike ASLAN KEHRİBAR'a;

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve eğitimime katkıda bulunan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Erkan ŞÜKÜROĞLU'na;

Tezimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimin romatoid artrit ile ilgili aşamalarında yardımlarını esirgemeyen değerli fizik tedavi hocalarım Prof. Dr. Murat KARCUCAK ve Doç. Dr. Gamze KILIÇ'a;

Tezimin istatistiksel analiz kısmında bana değerli vaktini ayıran ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Tamer TÜZÜNER'e;

Uzmanlık eğitimi boyunca beraber yürüdüğümüz, iş arkadaşlığının yanı sıra bana birer dost olan ve bu yolda beni asla yalnız bırakmayan değerli arkadaşlarım Dt. Ayfer YILMAZ ve Dt. Ulfat MAMMADOV'a;

Yoğun çalışma hayatında birbirimizden yardımlarımızı esirgemediğimiz değerli asistan arkadaşlarım Anıl, Gizem, Ufuk, Çağatay, Merve, Burak ve Mert'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum KTÜ Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm personele;

Bütün hayatım boyunca, her an sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, bu günlere gelmemde en büyük payı olan canım annem, babam, ablam ve kardeşime;

Hayatıma girdiği ilk günden beri sevgisini her daim hissettiğim, en zor anlarımda beni cesaretlendiren ve bana sonsuz destek olan yol arkadaşım Hüdayi BOĞAHAN'a

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Mihriban YILDIZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

xi

ŞEKİLLER DİZİNİ

xiii

RESİMLER DİZİNİ

xiv

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xv

ÖZET

xix

ABSTRACT

xx

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

4

2.1. Gingival ve Periodontal Hastalıklar

4

2.1.1. Periodonsiyum

4

2.1.2. Periodontal Hastalık

5

2.2. Periodontal Hastalıklar 2017 Sınıflaması

5

2.2.1. Periodontal ve Gingival Sağlık	6
2.2.2. Gingivitis	7
2.2.3. Periodontitis	7
2.2.3.1. Periodontitis Evreleri	7
2.2.3.2. Periodontitis Derecelendirmesi	10
2.3. Periodontal Hastalık Etiyolojisi	11
2.4. Periodontal Hastalık Patogenezi	12
2.5. Periodontal Hastalıklarda Kullanılan İndeksler	15
2.5.1. Gingival İndeks (GI) (L�e & Silness)	15
2.5.2. Gingival Kanama İndeksi (Ainamo & Bay	16
2.5.3. Plak İndeksi	16
2.5.4. Diş taşı İndeksi	16
2.5.5. Periodontal Sağlık Tarama Sistemleri	17
2.6. Periodontal Hastalıklar ve Sistemik Hastalıklar Arasındaki İlişki	18
2.7. Romatoid Artrit	19
2.7.1. Romatoid Artrit Etiyolojisi	19
2.7.1.1. Genetik	20
2.7.1.2. Sigara	20
2.7.1.3. Cinsiyet	20
2.7.1.4. İnfeksiyon	21

2.7.2. Romatoid Artrit Patogenezi	21
2.7.3. Romatoid Artrit Hastalık Bulguları	23
2.7.3.1. Klinik Bulgular	23
2.7.3.2. Eklem Dışı Bulgular	24
2.7.3.3. Laboratuvar Bulguları	26
2.7.4. Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi	27
2.7.5. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	30
2.7.6. Periodontal Hastalık ile Romatoid Artrit İlişkisi	31
2.8. Yaşam Kalitesi Kavramı ve Ölçülmesi	33
2.8.1. Ağız-Diş Sağlığı Kavramı ve Genel Sağlıkla Olan İlişkisi	33
2.8.1.1. Ağız ve Diş Sağlığının Etki Profili (Oral Health Impact Profile) (OHIP-14)	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	36
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	36
3.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	37
3.4. Kaydedilen Demografik ve Davranışsal Ölçütler	37
3.5. RA ve Uygulanan Tedaviler ile İlgili Kaydedilen Ölçütler	37
3.6. Hastaların Periodontal Durumlarının Belirlenmesi	38
3.6.1. Sondalama Cep Derinliği	38

3.6.2. Klinik Ataşman Düzeyi (KAD)	39
3.6.3. Gingival İndeks (GI)	39
3.6.4. Sondlamada Kanama İndeksi (SKI)	39
3.6.5. Plak İndeksi (PI)	40
3.7. RA Serum Belirteçlerinin Değerlendirilmesi	40
3.8. RA Hastalarının Fiziksel Muayenesi	40
3.9. Ağız Sağlığı Etki Profili-14 (OHIP-14) Değerlendirilmesi	41
3.10. İstatistiksel İncelemeler	43
4. BULGULAR	44
4.1. Demografik Bulgular	44
4.2. Klinik Bulgular	47
4.2.1. Klinik Periodontal Durum ve Periodontal Parametrelerin Grup İçi Dağılımları	47
4.2.2. Temporomandibular Eklem Problemlerinin Grup İçi Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi	50
4.3. Korelasyonlar	51
4.3.1. Klinik Periodontal Parametreler ile Serum RA Belirteçlerinin Korelasyon Verilerinin Değerlendirilmesi	51
4.3.2. Periodontal Durum ile Serum RA Belirteçlerinin Korelasyon Verilerinin Değerlendirilmesi	52
4.3.3. Klinik Periodontal Parametreler ile RA Hastalık Aktivite Skoru (DAS-28) Korelasyon Verilerinin Değerlendirilmesi	53

4.3.4. Periodontal Durum ile RA Hastalık Aktivite Skoru (DAS-28)	53
Korelasyon Verilerinin Değerlendirilmesi	
4.4. Ağız Sağlığı Etki Profili-14 (OHIP-14) Anketi Bulguları	55
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	77
7. KAYNAKLAR	79
8. EKLER	100
Ek 1. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu	100
Ek 2. Ohip-14 Anketi	105
Ek 3. Etik Kurul Onayı	106
Ek 4. Hasta Demografik ve Davranışsal Veri Formu	107
Ek 5. Periodontal Chart	109
ÖZGEÇMİŞ	110

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların 2017 sınıflaması	6
Tablo 2.2. Periodontitis evreleri	9
Tablo 2.3. Periodontitis derecelendirmesi	10
Tabla 2.4. Gingival İndeks Skorlaması	16
Tablo 2.5. Plak İndeks Skorlaması	16
Tablo 2.6. Diş taşı indeksi skorlaması	17
Tablo 2.7. CPITN kodlaması	17
Tablo 2.8. 1987 ve 2010 RA sınıflama kriterleri karşılaştırması	29
Tablo 2.9. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar	30
Tablo 3.1. OHIP-14/AS ağırlık puanları	41
Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre yaş dağılımları	44
Tablo 4.2. Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımları	44
Tablo 4.3. Hastaların gruplara göre eğitim durumlarının dağılımları	45
Tablo 4.4. Hastaların gruplara göre fırçalama sıklığı dağılımları	46
Tablo 4.5. Periodontal durumların grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları	47
Tablo 4.6. Klinik periodontal parametrelerin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları	49
Tablo 4.7. TME problemlerinin grup içi dağılımları ve gruplar arası	50

karşılaştırmaları

Tablo 4.8.	Klinik periodontal parametreler ile serum RA belirteçlerinin korelasyonları	52
Tablo 4.9.	Periodontal durum ile serum RA belirteçlerinin korelasyonları	53
Tablo 4.10.	Klinik periodontal parametreler ile DAS-28 korelasyonları	53
Tablo 4.11.	Periodontal durum ile DAS-28 korelasyonları	54
Tablo 4.12.	Gingivitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerin DAS-28 skorları karşılaştırması	54
Tablo 4.13.	Periodontal durumların DAS-28 skorlarının ikili şekilde karşılaştırılması	54
Tablo 4.14.	OHIP-14 formu ve sorulara verilen cevapların dağılımları	55
Tablo 4.15.	RA'lı ve sistemik olarak sağlıklı hastalardan alınan OHIP-14 alt kategorileri verilerin karşılaştırılması	57
Tablo 4.16.	OHIP-14 toplam skorunun gruplar arası karşılaştırılması	58
Tablo 4.17.	Hastaların OHIP-14 toplam skorlarına göre yaşam kalitesi kategorileri	58
Tablo 4.18.	OHIP-14 toplam skorları ile periodontal parametreler ve periodontal durum korelasyonları	59
Tablo 4.19.	OHIP-14 ile DAS-28 skoru korelasyonu	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa No
Şekil 2.1.	Periodonsiyumu oluşturan dokular	4
Şekil 2.2.	Periodontal hastalık mekanizması	13
Şekil 2.3.	Romatoid Artrit ile İlgili Sitokin Sinyal Yolları	23
Şekil 4.1.	Hastaların cinsiyetlerinin gruplar arası dağılımı	45
Şekil 4.2.	Hastaların eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırması	46
Şekil 4.3.	Periodontal durumların gruplar arası dağılımları	48
Şekil 4.4.	Klinik periodontal parametrelerin gruplar arası dağılımları	50
Şekil 4.5.	TME problemlerinin gruplar arası dağılımı	52

RESİMLER DİZİNİ

Resim No	Sayfa No
Resim 2.1. Normal eklem ve RA'nın eklem üzerindeki etkisi	20
Resim 2.2. RA eklem deformiteleri	24



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
A.actinomycetemcomitans	Aggregatibacter Actinomycetemcomitans
ACPA	Anti-Sitrüline Protein Antikoru
ACR	Amerikan Romatizma Birliği
A.naeslundii	Actinomyces Naeslundii
ANCA	Anti-Sitoplazma Antikoru
Anti-CCP	Siklitsitrülenmiş Peptid Adlı Antikor İçeren Proteinlere Karşı Antikorlar
A. odontolyticus	Actinomyces odontolyticus
A. oris	Actinomyces oris
AS	Ağırlıklı Skor
CD4+	Yardımcı T hücreleri, Th hücreleri
CD8+	Sitotoksik T hücreleri, Tc hücreleri
CLR	C Tipi Lektin Reseptörleri
CPITN	Toplumdaki Periodontal Tedavi Gereksinimi İndeksi
CRP	C-reaktif protein
DAS	Hastalık Aktivite Skoru
DMARD	Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç
DOS	Diş Eti Oluğu Sıvısı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EFP	Avrupa Periodontoloji Federasyonu
ERA	Erken Romatoid Artrit
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULARC	Avrupa Romatizma Birliği
F.nucleatum	Fusobacterium Nucleatum
GHDE	Günlük Hayata Dental Etkiler
GI	Gingival İndeks
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GOSAI	Geriatrik Oral Sağlık Değerlendirme İndeksi
GPOE	Günlük Performansa Oral Etki
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
hsCRP	Yüksek duyarlılık CRP
HSP	Isı Şoku Proteinleri
IFN	İnterferon
IG	İmmünoglobulinler
IL	İnterlökin
KAD	Klinik Ataçman Düzeyi
KAK	Klinik Ataçman Kaybı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
LPS	Lipopolisakkarit
max	Maksimum
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
min	Minimum
MMP	Matriks-Mettallo Proteinaz
MTX	Metotreksat
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B

NSAİD	Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
NLR	NOD Benzeri Reseptörleri
OHIP	Ağız Sağlığı Etki Profili
OHRQOL	Oral Health-Related Quality of Life
PAMP	Patojen Assosiye Moleküler Paternler
PAR	Proteazla Aktive Olan Reseptör
PD	Periodontal Durum
PGE	Prostoglandin
P. gingivalis	Porphyromonas Gingivalis
PI	Plak İndeksi
PMNs	Polimorfonükleer Lökosit
PRR	Pattern Recognition Receptors
PTPN22	Lenfosit Reseptör Aktivasyon Eşiği
RA	Romatoid Artrit
RANKL	NF-kappaB ligandı
RF	Romatoid Faktör
(RIG)-I	Retinoik Asit ile İndüklenebilir Gen Benzeri Reseptörler
RLR	Retinoik Asit ile İndüklenebilir Gen Benzeri Reseptörler
S-AA	Serum Amiloid A Proteini
SD	Sondalama Derinliği
SE	Paylaşılan Epitop
SKI	Sondalamada Kanama İndeksi
SLE	Sistemik Lupus Eritematozuslu
ss	Standart Sapma

T.denticola	Treponema Denticola
T.forsythia	Tannerella Forsythia
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktör
TME	Temporamandibular Eklem
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TLR	Toll Benzeri Reseptörler
ort	Ortalama
VAS-GH	Görsel Analog Ölçeği
vb.	Ve Benzeri
Simgeler	
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
κ	Kappa
<	Küçük
>	Büyük
$\geq$	Büyük eşittir
%	Yüzde
=	Eşit
+	Artı
$\pm$	Eksiği veya fazlası
mm	Milimetre
mL	Mililitre
U/mL	Ünite/mililitre

ÖZET

ROMATOİD ARTRİT TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA KLİNİK PERİODONTAL DURUM, ROMATOİD ARTRİT SERUM BELİRTEÇLERİ VE AĞIZ SAĞLIĞI ETKİ PROFİLİ (OHİP-14) ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Çalışmamızda romatoid artrit (RA) tanısı ile medikal tedavi görmekte olan RA hastalarının, periodontal durumlarını, oral sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi düzeylerini analiz etmek ve her iki durumun birbiriyle ve RA serum belirteçleri ile olan ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

MATERYAL METOT: Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde tedavi görmekte olan RA hastalarından KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal durum değerlendirilmesi yapılmak üzere yönlendirilen 80 birey ile RA grubu, KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran herhangi bir sistemik inflamatuvar hastalığı bulunmayan 80 birey ile sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilen bireylerden ayrıntılı medikal ve dental anamnez alınarak; klinik periodontal ölçümler yapılmış ve OHİP-14 anketi uygulanmıştır. RA grubu hastalarının serum CRP, RF ve anti-CCP seviyelerine bakılmıştır.

SONUÇLAR: RA grubundaki bireylerin klinik periodontal parametre skorları, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Gruplar karşılaştırıldığında OHİP-14 anket skorları da RA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. RA belirteçlerinden serum CRP seviyesi ile tüm klinik parametreler ve periodontal hastalık arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptandı.

TARTIŞMA: Çalışmamızda, literatürde birçok çalışmadan çıkan “romatoid artrit olgularında yüksek periodontitis prevalansı olduğu” sonucu doğrulanmakla birlikte örneklem büyüklüğünün daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Örneklem büyüklüğünün daha fazla olduğu, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametrelerin de yer aldığı daha kapsamlı araştırmalar ile bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, periodontitis, periodontal indeks, periodontitis, periodontitis prevalansı

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN CLINICAL PERIODONTAL STATUS, RHEUMATOID ARTHRITIS SERUM MARKERS AND ORAL HEALTH EFFECT PROFILE (OHIP-14) IN PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

AIM: In our study, we aimed to analyze the periodontal status and oral health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients receiving medical treatment with the diagnosis of rheumatoid arthritis, and to evaluate the relationship between both conditions and rheumatoid arthritis serum markers.

MATERIAL AND METHODS: RA group, with 80 individuals who were referred to Karadeniz Technical University Faculty of Dentistry Periodontology Department for periodontal status evaluation, among RA patients receiving treatment at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Karadeniz Technical University Faculty of Dentistry, Department of Periodontology. A healthy control group was formed with 80 individuals who did not have any systemic inflammatory disease who applied to the hospital. Taking detailed medical and dental anamnesis from the individuals included in the study; clinical periodontal measurements were made and the OHIP-14 questionnaire was applied. Serum CRP, RF and anti-CCP levels of RA group patients were checked.

RESULTS: The clinical periodontal parameter scores of the individuals in the RA group were found to be statistically significantly higher than the healthy control group. When the groups were compared, the OHIP-14 questionnaire scores were also statistically significantly higher in the RA group. A significant correlation was found between serum CRP level, one of the RA markers, and all clinical parameters and periodontal disease.

DISCUSSION: Although a high prevalence of periodontitis was found in rheumatoid arthritis cases in our study, these findings are insufficient to report a clear link between periodontitis and rheumatoid arthritis. These results need to be supported by more comprehensive studies including microbiological and biochemical parameters with larger sample sizes.

Keywords: Rheumatoid arthritis, periodontitis, periodontal measurement, periodontitis prevalence

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periodonsiyum, dişi çevreleyen ve destekleyen diş eti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden meydana gelmiş doku ünitesidir (1). Periodontal hastalıklar, primer etkenin bakteri plağı olduğu, dişi destekleyen sert ve yumuşak dokuların enfeksiyonu ile karakterize olan ve nihayetinde diş kaybı ile sonuçlanabilen kronik infeksiyöz hastalıklardır. Periodontal dokularda periodontopatojen ve konak hücreleri arasındaki etkileşime bağlı meydana gelen immünoinflamatuvar yanıt, destek periodontal dokularda yıkım meydana getirirken; aynı zamanda vasküler proinflamatuvar mediatörlerin sayısını artırarak sistemik inflamatuvar yanıt da oluşturabilmektedir (2). Hastalığın seyrini ve şiddetini konak yanıtı belirlemektedir. Konak yanıtı stres, sigara kullanımı, sistemik hastalıklar gibi risk faktörlerinden etkilenebilmektedir (1).

Günümüzde en sık görülen inflamatuvar eklem hastalıklarından birisi olan Romatoid Artrit (RA); primer olarak sinoviyal dokuları tutan, otoimmün ve kronik inflamatuvar bir hastalık olup etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Toplumda yaklaşık %0.5-1 sıklığında görülmektedir (3). RA, etkilenen hastaların çoğunda yaşam kalitesini bozarak bireylerin yaşamdan beklentisini azaltır.

RA tanısı, klinik anamnez, fiziksel muayane ve laboratuvar testleri sonucunda diğer olasılıkların elenmesiyle konulabilmektedir. Günümüzde kesin tanı için tek bir laboratuvar testi veya klinik özellik bulunmamaktadır. Laboratuvar bulguları, RA'ya spesifik değildir ve klinik muayene sonucu konulan ön tanıyı desteklemede ve hastalığın seyrini belirlemede kullanılır. Rutinde en sık bakılan, pozitif akut faz proteini CRP'dir. CRP; opsonizasyon, kompleman aktivasyonu ve fagositozda rol alır, inflamatuvar olaylarda serum ve plazmada genelde nonspesifik olarak yükselir ve RA hastalık aktivitesi ile uyumlu artış gösterir. Hastalık aktivitesini belirlemede Eritrosit sedimentasyon hızından (ESH) daha duyarlı olduğu kabul edilmiştir. ESH, hastalık aktivitesiyle bağlantılı bir şekilde genel olarak artış gösterir ve tedavi ile birlikte düşüş gözlemlenmektedir (4).

Romatoid artrit özgül herhangi bir otoantikor kesin olarak saptanamamıştır; ancak bazı antikorlar RA tanısı konulmasını desteklemektedir. Romatoid faktör (RF), 20 IgG'nin Fc kısmıyla reaksiyona girmektedir ve ACR kriterlerine göre orta derecede RA'ya özgül kabul edilmektedir. Bunun nedeni; hastaların 2/3'ünde bulunması, ancak normal sağlıklı popülasyonda %5 ve 65 yaş üstü bireylerde %10-20 oranında görülme olasılığıdır (5)(6).

Romatoid artrit hastalığı aktivitesinin değerlendirilmesi ve buna yönelik tedavi seçeneğinin, kullanılacak ilaçların belirlenmesi amacıyla Hastalık Aktivite Skorlaması (DAS28/28-Joint Disease Activity Score) yapılmaktadır. Hastalıkta en sık tutulum gösteren 28 eklem (2 omuz, 2 dirsek, 2 el bilek, 2 diz, 10 metakarpal, 10 metatarsal) üzerinde hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), inflamatuvar durumla ilgili bir değişken (ESH/CRP) ve görsel analog skalasının (VAS) kullanıldığı özel bir formülle belirlenen DAS28 skoru, hastalıkta zaman içindeki aktivite değişiminin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (7).

Romatoid artritin etiyolojisi ve patogenezi bugüne dek tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle ideal bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir. Bununla birlikte RA tedavisinde özellikle son otuz yıl içinde dramatik değişiklikler olmuştur. Daha önceleri mevcut az sayıda ilaç çoğu hastada istenilen sonuca ulaşmayı mümkün kılmıyordu. Bugün ise başta metotreksat (MTX) olmak üzere konvansiyonel sentetik modifiye edici ilaçlar ((ksDMARD), biyolojik DMARD'lar (bDMARD) ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (hysDMARD) kullanılmaktadır (8).

Periodontal hastalık, şu anda RA için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu iki durum arasındaki ilk bağlantı, peptidilarginin deiminaz (PAD) varlığı ile karakterize edilen gram-negatif bir anaerob bakteri olan *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) ile tanımlanmıştır. Bu enzim, RA hastaları için geniş çapta tanısal ve prognostik biyobelirteç olarak bilinen “Antisiklik sitriline peptid antikorlarının” (ACPA) üretiminde önemli rol oynayan sitrul laminasyonu katalize ederek RA gelişimine katkıda bulunur (9). Yapılan bir çalışmada, gerçek zamanlı PCR ile değerlendirilen *P. gingivalis* yüzdeleri ile toplam dil biyofilmi ve RA hastalığı aktivitesi (28 eklemde hastalık aktivite skoru olarak değerlendirilir- DAS28) arasında önemli bir ilişki gözlemlenmiştir (10). Ayrıca, periodontal hastalık varlığının, romatoid faktör (RF) ve ACPA pozitifliği ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Daha yakın zamanlarda, Gonzalez ve arkadaşları, ACPA pozitif RA hastalarında, osteoartrit (OA) hastalarına kıyasla %20'den fazla alveolar kemik kaybı olan bölgelerin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu gözlemlediler. Dahası, alveolar kemik kaybı, ACPA titreleri ve hastalık aktivitesi (DAS28) ile büyük ölçüde bağlantılı bulunmuştur (11).

Ağız sağlığı etki profili (OHIP-14), insanların oral rahatsızlıklarının sosyal yaşamlarındaki etkisine ilişkin algılarını ölçen bir araçtır. Ohip-14 değerlendirmesinde,

kişilere 7 farklı alanda sorular yönlendirilir ve bu soruların yanıtlarının değerlendirilmesiyle kişilerin oral sağlıkla ilgili sosyal yaşamlarına yansımış olan etki ölçülmeye çalışılır. Kısıtlılık, fiziksel ağrı, psikolojik huzursuzluk, fiziksel yetersizlik, psikolojik yetersizlik, sosyal uyumsuzluk, engellilik bu 7 alanı oluşturur (12).

Bu çalışma ile yapmayı planladığımız, RA'lı hastalar ile sistemik olarak sağlıklı hastaların klinik periodontal durum ve OHİP-14 arasındaki ilişkileri incelemektir. Konu ile ilgili yapılan önceki çalışmalarda RA'lı hastalardaki oral sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi değerlendirilmiş; ancak çıkan sonuçların RA serum belirteçleri ve klinik periodontal parametreler ile eş zamanlı olarak korelasyonuna değinilmemiştir (13).

Çalışmamızda RA ile periodontal hastalık arasındaki benzer immuno-inflamatuar yanıt nedeniyle klinik olarak RA tanısı konulmuş hastalarda, RA hastalık aktivitesi, RA serum belirteçleri, klinik periodontal durum ve ağız sağlığı etki profili değerlendirmesi yaparak, bu verilerin birbirleri ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçlamaktayız. Böylelikle periodontal durum ve RA arasındaki ilişkiyi objektif verilerle irdeleyebilirken; RA'nın ağız sağlığı etki profili üzerine olan etkilerini ölçerek, mevcut durumun hastalardaki subjektif yansımalarını da analiz edebilmeyi öngörmekteyiz. Ayrıca çıkacak olan sonuçların, konuyla ilgili olarak, periodontoloji ve fizik tedavi- rehabilitasyon disiplinlerindeki bakış açısına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu çalışmadan çıkan sonuçların literatüre katkı sağlayacağı ve toplumda yüksek oranda rastlanan ve periodontoloji kliniğine de sıkça başvuran RA hastaları ile ilgili olarak hasta ve hekim farkındalığını arttıracığı inancındayız.

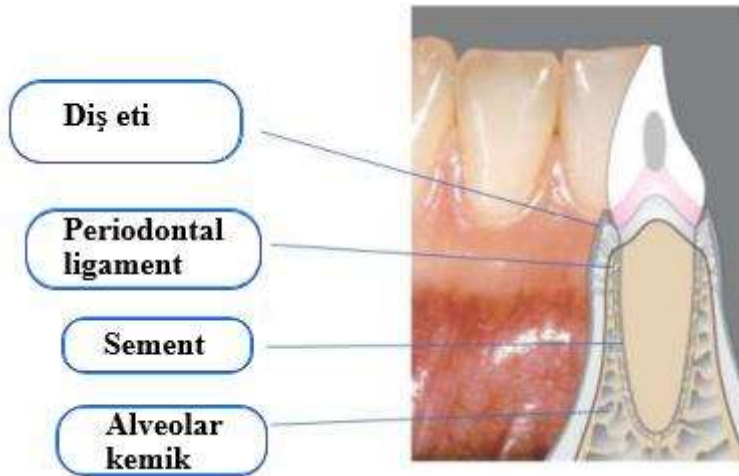
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gingival ve Periodontal Hastalıklar

2.1.1. Periodonsiyum

Diş eti, periodontal ligament, sement ve alveolar kemikten oluşan periodonsiyum, dişleri fonksiyonda tutmak için gerekli desteği sağlar (Şekil 2.1.). Bu periodontal bileşenlerin her biri konumu, doku yapısı, biyokimyasal bileşimi ve kimyasal bileşimi bakımından farklıdır; ancak bu bileşenlerin tümü birlikte tek bir birim olarak işlev görür (14).

Diş eti, alveolar kemiği ve dişin kök kısmını mine-sement seviyesinden mukogingival birleşime kadar örten epitel ve bağ dokusuna sahip bir periodonsiyum elemanıdır. Anatomik olarak marjinal, yapışık ve interdental diş eti olarak üçe ayrılmıştır (15). Periodontal ligament, diş kökünü çevreleyen ve sement yüzeyini alveolar kemiğin iç duvarına bağlayan vasküler açıdan zengin hücresel bağ dokusudur (16). Sement, anatomik kökün dış yüzeyini oluşturan kalsifiye, avasküler mezenkimal dokudur. Alveolar kemik, dişlerin sürmesiyle birlikte maksilla ve mandibulanın bazal kısmından uzanarak gelişim gösteren ve diş köklerinin içerisinde bulunduğu, diş soketi yapılarını içeren kemik dokudur (17).



Şekil 2.1. Periodonsiyumu oluşturan dokular (14)

2.1.2 Periodontal Hastalık

Periodontal hastalıklar, primer etkenin bakteri plağı olduğu, diş destekleyen sert ve yumuşak dokuların enfeksiyonu ile karakterize olan ve nihayetinde diş kaybı ile sonuçlanabilen kronik enfeksiyöz hastalıklardır. Periodontal dokularda periodontopatojen ve konak hücreleri arasındaki etkileşime bağlı meydana gelen immünoinflamatuvar yanıt, destek periodontal dokularda yıkım meydana getirirken; aynı zamanda vasküler proinflamatuvar mediatörlerin sayısını arttırarak sistemik inflamatuvar yanıt da oluşturabilmektedir (2).

Periodontal hastalık, dişler ve diş eti üzerinde oluşan mikrobiyal bir biyofilm olan dental plağın içerisindeki bakteriler tarafından başlatılan diş etinin lokalize iltihabı olan gingivitis ile başlar. Tedavi edilmeyen gingivitisin ilerlemesiyle oluşan periodontitis diş eti , periodontal ataçman ve alveolar kemikte yıkım sonucu oluşan periodontal cepler ile karakterizedir (18).

2.2. Periodontal Hastalıklar 2017 Sınıflaması

Klinisyenlerin hastaları doğru bir şekilde teşhis edip tedavi edebilmelerinin yanı sıra bilim adamlarının da hastalıkların ve durumların etiyolojisini, patogenezi, doğal seyrini ve tedavisini araştırmaları için periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumlar için bir sınıflandırma şeması gereklidir (19).

Periodontal hastalıklar için 1999 yılında yapılan sınıflamadan bu yana, moleküler biyoloji, immünoloji ve diğer bilim dallarındaki yeni ve güncel bilgiler ışığında Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından 2017 yılında yeni bir sınıflama oluşturulmuştur (19) (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların 2017 sınıflaması (7)

PERİODONTAL ve PERİ-İMLANT HASTALIK ve DURUMLARIN 2017 SINIFLAMASI			
A. Periodontal Hastalık ve Durumlar			
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar	
Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık	Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalık ve Durumlar	
		Periodontal Abseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar	
Dental Plağa Bağlı Gingivitis	Periodontitis	Mukogingival Deformiteler ve Durumlar	
		Travmatik Oklüzal Kuvvetler	
Dental Plağa Bağlı Olmayan Gingival Hastalıklar	Sistemik Hastalıkların Bir Göstergesi Olan Periodontitis	Diş ve Protez ile İlişkili Faktörler	
B. Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar			
Peri-İmplant Sağlık Peri-İmplant	Peri-İmplant Mukozitis	Peri-İmplantitis	Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri

2.2.1. Periodontal ve Gingival Sağlık

Periodontal sağlık gingivitis, periodontitis veya diğer periodontal durumlarla ilişkili bir hastalığın olmaması veya başarılı bir şekilde tedavi edilmiş gingivitis, periodontitis öyküsü olan durumları ifade etmektedir. Ek olarak, klinik periodontal sağlık, homeostaz ile uyumlu biyolojik ve inflamatuvar belirteç seviyelerini içeren fizyolojik immün durumu kapsamaktadır. Periodontal sağlık iki şekilde değerlendirilmektedir (20)(21):

1. Bozulmamış periodonsiyum varlığında gingival sağlık
2. Azalmış periodonsiyum varlığında gingival sağlık
 - a. Periodontitisin stabil olduğu durum

b. Periodontitise bağı olmayan durum (diş eti çekilmeleri, kron boyu yükseltmesi ... gibi)

Bozulmamış periodonsiyumdaki klinik gingival sağlık; sondalamada kanama, eritem, ödem ve ataçman ve kemik kaybı olmaması ile karakterize edilir. Azaltılmış periodonsiyumda klinik gingival sağlık ise klinik ataçman ve kemik seviyelerinde azalma varlığında sondalama, eritem, ödem ve sondalamada kanama olmaması ile karakterize edilir. Bununla birlikte, başarılı bir şekilde tedavi edilen ve stabil periodontitis hastalarının, periodontitisin tekrarlayan progresyon riskinin yüksek olduğu bilinmelidir (8).

2.2.2. Gingivitis

Gingivitis, dental plak biyofilminde bulunan mikroorganizmalar ile inflamatuvar konak yanıtı arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkan diş etinde ödem, renk değişikliği, sondalamada kanama, kontur değişiklikleri ve periodontal ataçman kaybının bulunmaması ile karakterize olan diş eti iltihabını tanımlamaktadır (22).

Gingivitiste sondalama derinliği (SD) ≤ 3 mm ve sondalamada kanama en az $< \%10$ olmalıdır (23).

2.2.3. Periodontitis

Periodontitis, mikrobiyal dental plağa bağı gelişen, klinik ataçman ve kemik desteğinin kaybı sonucu oluşan periodontal cep ile karakterize periodontal dokuların inflamatuvar bir hastalığıdır (24).

2017 sınıflamasıyla birlikte periodontitis için yeni kanıtlar ortaya çıktıkça üzerinde uyarlanabilecek çok boyutlu bir evreleme ve derecelendirme sistemine geçilmiştir. Yeni sınıflamaya göre bir hastanın periodontitis olarak kabul edilebilmesi için bitişik olmayan en az iki dişte saptanabilir interdental klinik ataçman kaybı (KAK) veya en az 2 dişte bukkal/oral KAK ≥ 3 mm ve SD ≥ 3 mm olmalıdır (25).

2.2.3.1. Periodontitis Evreleri

Onkolojide uzun yıllardır kullanılan bir yaklaşım olan evreleme sistemi, günümüzde yakın zamanda periodontal hastalıkla ilgili olarak tartışılan ve geçmiş yıkımı tek başına kullanan tek boyutlu yaklaşımın ötesine geçme fırsatı ve çok boyutlu bir tanısal sınıflandırmanın oluşturulabileceği bir platform sunmaktadır (26). Periodontitis

evrelemesi, klinisyenlere bireysel hasta yönetimini optimize etmeye yardımcı olmalı ve bu nedenle kişiselleştirilmiş bakıma yönelik kritik bir adımı temsil etmektedir (25).

Evre I Periodontitis: Gingivitis ve periodontitis arasındaki sınır bölgesidir ve ataçman kaybının erken aşamalarını temsil etmektedir. Bu nedenle, evre I periodontitisli hastalar, dişeti iltihabının ve biyofilm disbiyozunun kalıcılığına yanıt olarak periodontitis geliştirmiştir. Periodontitisin bu aşamasında maksimum SD 4 mm'dir ve genellikle horizontal kemik kayıpları bulunmaktadır (25).

Evre II Periodontitis: Diş destek dokularındaki karakteristik hasarların tanımlandığı yerleşik periodontitis temsil etmektedir. Periodontitis derecesi ve periodontal tedaviye verilen cevap, bazı hastalar için daha ileri tedaviye rehberlik edebilmektedir (25).

Evre III Periodontitis: İleri derecede ataçman kaybı görülen ve komplike periodontal tedavinin yokluğunda bu evrede diş kayıpları görülebilmektedir. Kökün orta üçlüsüne kadar uzanan derin periodontal lezyonlar , kemik içi defektlerin varlığı ve furkasyon tutulumu ile karakterize olan bu aşamada diş kaybı ihtimaline rağmen çiğneme fonksiyonu korunmuştur (25).

Evre IV Periodontitis: Periodontal dokularda ileri derece hasar meydana gelmesi sonucu ciddi diş kayıpları görülebilen bu evrede çiğneme fonksiyonunda kayıplar meydana gelmiştir. Bu aşama, kökün apikal üçlüsüne kadar uzanan derin periodontal lezyonlar, sekonder oklüzal travmaya bağlı diş hiper mobilitesi ve çoklu diş kayıpları ile karakterize edilmektedir (25).

Periodontitis evreleri Tablo 2.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 2.2. Periodontitis evreleri (25)

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	En derin interdental KAK miktarı	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal üçlü (%15-%33)	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanır	
	Diş kaybı	Periodontitise bağlı diş kaybı yok		Periodontitise bağlı kaybedilen diş sayısı ≤ 4	Periodontitise bağlı kaybedilen diş sayısı ≥ 5
Kompleksite	Lokal faktörler	Maksimum SD ≤ 4 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı bulunur.	Maksimum SD ≤ 5 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı bulunur	Evre II'ye ilave olarak: SD ≥ 6 mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm Sınıf II veya III furkasyon tutulumu Orta düzeyde kret defekt	Evre III'e ilave olarak: Çiğneme bozuklukları Sekonder oklüzal travma (mobilité derecesi ≥ 2 mm) Şiddetli kret defekti Isırma kollapsı, drifting, flaring Kalan diş sayısı 20'den az Kompleks tedavi gereksinimi
Bölge yayılımı	ve Hastalık evresine tanımlayıcı faktör olarak ilave edilir	Her bir evre için dağılımın, lokalize (etkilenen diş <%30), generalize veya molar/kesici tutulumu olarak tanımlanır.			

2.2.3.2. Periodontitis Derecelendirmesi

Derecelendirme periodontitisin ilerleme hızının dikkate alınmasını sağlamaktadır. Tablo 2.3. periodontitis ilerlemesinin doğrudan veya dolaylı kanıtların varlığı ile temsil edilen birincil kriterlere dayalı periodontitis derecelendirmesini göstermektedir. Doğrudan kanıtlar, eski tanısal kalitede radyografiler şeklinde mevcut olan uzunlamasına gözlemlere dayanmaktadır. Dolaylı kanıtlar ise dentisyondan kötü etkilenen dişin kemik kaybının yaştan bir fonksiyonu olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır (hastanın yaşına bölünen kök uzunluğunun yüzdesi radyografik kemik kaybı olarak ölçülür) (25).

Periodontitis dereceleri Tablo 2.3.'de gösterildiği gibidir (25):

Tablo 2.3. Periodontitis derecelendirmesi (25)

Periodontitis dereceleri			Derece A: Yavaş ilerleyen	Derece B: Ortadüzeyde ilerleyen	Derece C: Hızlı ilerleyen
Birincil kriterler	İlerlemenin direkt kanıtı	Longitudinal veri (radyografik kemik kaybı veya KAK)	5 yılı aşan sürede kemik kaybı yok	5 yılı aşan sürede <2 mm kemik kaybı	5 yılı aşan sürede ≥ 2 mm kemik kaybı
	İlerlemenin indirekt kanıtı	Kemik kaybı/yaş %'si	<0.25	0.25-1.0	>1.0
		Vaka fenotipi	Yoğun biyofilm birikimiyle birlikte düşük seviye periodontal yıkım	Biyofilm birikimiyle orantılı periodontal yıkım	Biyofilm miktarına kıyasla beklenilenden fazla periodontal yıkım. Spesifik klinik durumlar (örnek olarak molar/kesici tutulumu ya da standart bakteriyel kontrol tedavilerine yetersiz yanıt gibi) hastalığın hızlı ilerlemesi/erken başlangıcı hakkında fikir verir.
Derecelendirmeyi değiştiren etkenler	Risk faktörleri	Sigara kullanımı	Yok	<10 sigara/gün	≥ 10 sigara/gün
		Diyabet	Normal glisemik durum/diyabet teşhisi yok	Diyabetli hastada HbA1c < %7.0	Diyabetli hastada HbA1c $\geq$ %7.0

Periodontitisin sistemik etkisi	İnflamatuvar yük	Yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyolojik belirteçler	KAK/Kemik kaybı göstergeleri	Tükürük, dişeti oluğu sıvısı, serum	?	?	?
<i>HbA1c: glikolize hemoglobin, hsCRP: yüksek duyarlıklı CRP (high sensitivity C-reactive protein), KAK: klinik ataçman kaybı.</i>					

2.3. Periodontal Hastalık Etiyolojisi

Periodontal hastalıkların başlamasında birincil etiyolojik faktör olan mikrobiyal dental plak, pelikül oluşumunu takiben gelişmektedir. Pelikül, genellikle bakteri içermeyen, membranöz ve şekilsiz bir tabaka olup, diş eti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürük glikoproteinlerinin diş yüzeyine tutunmasıyla oluşmaktadır. Yaklaşık 0,1 µm kalınlığındadır (27).

Dental plak klinik olarak, hareketli ve sabit restorasyonlar dahil olmak üzere ağız içi sert yüzeylere yapışan, yapısal olarak dirençli ve heterojen, sarı-grimsi bir madde olarak tanımlanmaktadır. İçeriğindeki ekstraselüler matris, çalkalama veya sprey kullanımı ile plağın çıkarılmasını imkansız hale getirmektedir (1).

Dental plağın diş yüzeyindeki pozisyonu diş eti marjinine göre supragingival veya subgingival olarak sınıflandırılmaktadır. Supragingival plak, diş eti marjinde veya üzerinde bulunurken subgingival plak, diş eti marjinin altında bulunur ve diş ve diş eti cebi epiteli doğrudan temas halindedir (28).

Supragingival plağın diş yüzeyinde gram-pozitif koklar ve kısa çubuklar, olgun plak kütesinin diş yüzeyinde ise gram-negatif çubuklar, filamentler ve spiroketler baskındır. Subgingival mikrobiyota kan ürünlerinin mevcudiyeti ve düşük bir indirgeme-oksidadasyon (redoks) nedeniyle oluşan anaerobik ortam ile supragingival plaktan farklılık göstermektedir (28).

Biyofilm yapısı incelendiğinde, *Streptococcus sanguis* *Actinomyces viscosus*, gibi gram-pozitif, fakültatif bakterilerin pelikül içinde kolonize olması ile bakteri sayısı artar. Sonrasında ise *P.gingivalis*, *Aggregatibacter* *Actinomycetemcomitans* (A.

actinomycetemcomitans), *Fusobacterium Nucleatum* (*F.nucleatum*), *Tannerella Forsythia* (*T.forsythia*) ve *Treponema Denticola* (*T.denticola*) türlerinin geç dönemde gram (+) bakterilere tutunması biyofilmi olgunlaştırmaktadır. Bu bakterilerin dokuda yeterli sayıda ve belirli sürelerde bulunması hastalık oluşturabilmeleri için önemlidir (29).

Periodontal olarak sağlıklı ve hastalıklı ağızların plak mikrofloralarında farklılık bulunmaktadır. Sağlıklı durumda gram-pozitif fakültatif türler baskınken, hastalıklı durumlarda ise gram-negatif anaerobik türlerin baskın olduğu görülmüştür (30). Periodontal olarak sağlıklı veya gingivitis ve periodontitise sahip bireylerin subgingival biyofilmlerindeki bakteri türlerini 6 farklı kompleks altında gruplandırmıştır. İlginç bir şekilde, erken sömürgeciler tanımlanmış kompleks (*A. naeslundii*, *A. oris*), sarı (*Streptococcus spp.*) veya mor kompleks (*A. odontolyticus*) bakterilerden bağımsızdır. Yeşil kompleks *Eikenella corrodens*, *A. actinomycetemcomitans* serotip a ve *Capnocytophaga spp.*; turuncu kompleks, *Fusobacterium*, *Prevotella* ve *Campylobacter spp.* içermektedir. Yeşil ve turuncu kompleksler, periodontal ve periodontal olmayan enfeksiyonlarda patojen olarak tanınan türlerden oluşmaktadır. Kırmızı kompleks *P. gingivalis*, *T. forsythia* ve *T. denticola*'dan oluşur. Bu kompleks özellikle ilgi çekicidir çünkü sondalamada kanama ile ilişkilidir (31).

Subgingival mikrobiyal flora bileşimindeki farklılıkların, periodontitisin şiddetini ve klinik bulgularını etkileyebileceği düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışmalar; bu etkinin, doku yıkımını yönlendiren konağın inflamatuvar cevabındaki farklılıklardan kaynaklandığını da göstermektedir. Dolayısıyla, hastalığın başlaması için bakteri, ilerlemesi için ise konak tarafından inflamatuvar cevabın oluşması gerekmektedir (32).

2.4. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalık, dental plak içerisindeki mikroorganizmalar ve konağın verdiği immün-inflamatuvar yanıt arasında bulunan dinamik denge çeşitli sebeplerle bozulduğunda meydana gelmektedir. İmmün-inflamatuvar yanıttan kaynaklanan bağ dokusu yıkımı ve alveoler kemik kaybı sonucu klinik olarak periodontitis meydana gelmektedir (33).

Dental plak içerisindeki bakteriler, periodontal hastalığın başlaması için gerekli olmasına rağmen, hastalığın ilerlemesinden ve şiddetinden tek başına sorumlu değildir. Hastalıkta görülen bağ dokusu yıkımı ve kemik kaybından esas sorumlu olan konağın bu patojenlere karşı göstermiş olduğu immüno-inflamatuvar yanıtıdır (33). Periodontal hastalığın, genetik, diyabet, sigara kullanımı, stres, endojen hormonlar, kullanılan ilaçlar,

sosyoekonomik durum gibi çevresel ve kazanılmış risk faktörlerinden etkilendiği bilinmektedir (Şekil 1) (34).



Şekil 2.2. Periodontal hastalık mekanizması (LPS: Lipopolisakkarit, PMNs: polimorfonükleer lökosit, MMP: Matriks-metalllo proteinaz)

Periodontal hastalığın ortaya çıkmasında rol alan patolojik mekanizmalarda, fagositik hücreler, lenfoid sistem, kompleman sistemi, pıhtılaşma yolları ve immünolojik reaksiyonlar görev almaktadır (35). Mikroorganizmalar dokuya invaze olarak ya da proteaz, endotoksin, kemotaktik peptit gibi virülans faktörleri salgılayarak ‘direkt’ doku hasarına sebep olabilecekleri gibi konak cevabını uyarak ‘indirekt’ doku hasarı da oluşturmaktadır (36).

Konağın bağışıklık yanıtı, lökositlerin aktivitesine bağlıdır. Doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin anahtar hücreleri olan fagositler (nötrofiller ve makrofajlar), çok çeşitli patojenlere karşı anında tepki veren bir grup lökositir ve bu yanıt uyarmak için bu patojenlere önceden maruz kalma gerekli değildir. Lenfositler edinilmiş/kazanılmış immün yanıtı aracılık etmektedirler. Pek çok enfeksiyon, doğuştan gelen bağışıklık tepkisi tarafından başarıyla yönetilmektedir; ancak doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından çözilemeyen bir enfeksiyon, edinilmiş/kazanılmış bağışıklığı tetiklemektedir. Bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara yanıt vermedeki başarısızlığı alerji ve otoimmünite gibi hastalıklara neden olabilmektedir (37).

Periodontal inflamasyonda diş eti ve DOS'daki hücre infiltratı ağırlıklı olarak nötrofiller, B lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşmaktadır. Konağın mikroorganizmalara karşı oluşturduğu ilk yanıt nötrofillerin kemotaktik uyarının kaynağına doğru göç etmeleridir. Nötrofiller diş eti oluşunda toplanıp diş eti dokusu ile subgingival plak arasında bir bariyer meydana getirmektedir. Nötrofiller akut iltihabi cevabı oluşturarak konak savunmasının en önemli lokal yanıt elemanı olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyonun ilerlediği ve nötrofillerin etkisiz kalmaya başladığı süreçte, fagositoz özelliğine sahip olan monositler devreye girerek konak savunmasının ikinci hattını meydana getirmektedir (38).

Akut iltihabi cevabın ardından T ve B lenfositlerin egemen olduğu genişleyen bir lökositinfiltratı vardır. T lenfositler, CD4+ (Yardımcı T hücreleri, Th hücreleri) ile CD8+ (Sitotoksik T hücreleri, Tc hücreleri), B lenfositler ise plazma hücrelerini oluşturmaktadır (39).

Periodontopatojen bakteriler lipopolisakkarit (LPS) ve peptidoglikan gibi birçok virülans faktörü üreterek proinflamatuvar sitokinlerin salınımı dahil olmak üzere konak yanıtını indüklemektedir. Periodontal hastalığa bağlı oluşan inflamatuvar yanıtta bölgede yoğun olarak bulunan nötrofiller, makrofajlar/monositler, T ve B lenfositler, dendritik hücreler tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlere örnek olarak Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-7, IL-11, IL-17, Prostaglandin E2 (PGE2) gösterilmektedir (40). IL-4, IL-10, IL-13, IL-16, İnterferon - α /- β (IFN- α /- β), Transform edici büyüme faktör- β (TGF- β), İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), granüosit makrofaj koloni uyarıcı faktör “granulocyte-macrophage colony-stimulating factor” (GM-CSF) antiinflamatuvar sitokinler olarak bölgede bulunmaktadır (41).

Bu bağışıklık tepkileri periodontal dokunun yıkımına yol açmaktadır. Örneğin, interlökin (IL)-6, osteoklast üretimini indükleyerek alveolar kemik kaybına neden olmaktadır (42). Klinik olarak, IL-6 diş eti oluşu sıvısındaki konsantrasyonu, periodontal hastalığı olan hastalarda sağlıklı kontrol deneklerine göre daha yüksek bulunmuştur (43). Bu nedenle, inflamatuvar sitokinler periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili proteinlerdir (44).

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, mikroorganizmaları patern tanıyan reseptörler [pattern recognition receptors (PRR)] aracılığıyla tanımaktadır. PRR'ler ortak özelliklere sahiptir. İlk olarak, PRR'ler, mikroorganizmanın hayatta kalması için gerekli olan ve bu

nedenle mikroorganizmanın değiştirmesi zor olan patojen assosiye moleküler paternler (PAMP) olarak bilinen mikrobiyal bileşenleri tanırlar. İkincisi, PRR'ler konakta yapısal olarak eksprese edilir ve yaşam döngüsü evrelerinden bağımsız olarak patojenleri tespit eder. Üçüncüsü, PRR'ler belirli bir tipteki tüm hücrelerde eksprese edilir ve immünolojik hafızadan bağımsızdır. PRR'ler, spesifik PAMP'larla reaksiyona girer, farklı ekspresyon modelleri gösterir, spesifik sinyal yollarını aktive eder ve farklı antipatojen tepkilerine yol açar (45).

Dört farklı PRR ailesi sınıfı tanımlanmıştır. Bu aileler, transmembran proteinleri içeren Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve C tipi lektin reseptörleri (CLR'ler) ve ayrıca sitoplazmik proteinleri içeren Retinoik asit ile indüklenebilir gen (RIG)-I benzeri reseptörler (RLR'ler) ve NOD benzeri reseptörleri (NLR'ler) dir (46).

Bakterilerde bulunan bu PAMP'lar virölans faktörlerdir ve gram (+) bakterilerde peptidoglikan ve lipoik asit, gram (-) bakterilerde ise lipopolisakkarit (LPS) gibi yapılardan oluşmaktadır. Toll benzeri reseptör [toll-like reseptor (TLR)] doğal bağışık yanıtta rol oynayan en önemli PRR' dir (47). Antijen sunan hücrelerden nötrofil, makrofaj, lenfositler ve dendritik hücrelerin üzerinde TLR'ler bulunmaktadır. Gram(+) bakterilerin lipoprotein, lipopeptid, peptidoglikan ve lipoteikoik asit gibi molekülleri TLR-2, Gram (-) bakterilerin LPS'leri TLR-4 tarafından tanınmaktadır (47)(48).

2.5. Periodontal Hastalıklarda Kullanılan İndeksler

Periodontal hastalıklara tanı koyulabilmesi, yıkımın şiddetinin derecelendirilmesi ve bireylerde ya da toplumda hastalığın prevelansının ölçülebilmesi için çeşitli indeksler geliştirilmiştir (49).

2.5.1. Gingival İndeks (GI) (Löe & Silness)

Diş etinin rengi ve şeklinin değerlendirilerek diş eti iltihabının derecesinin belirlendiği ve klinikte en sık kullanılan indekstir (Tablo 2.4.). Cep içerisinde sondun gezdirilmesiyle oluşabilecek diş eti kanaması da indekste yer alır (50).

Tablo 2.4. Gingival İndeks Skorlaması (50)

0	Sağlıklı diş eti
1	Hafif inflamasyon; diş eti renginde değişiklik ve hafif ödem Sondalamada kanama yok
2	Orta inflamasyon: Diş etinde kızarıklık, ödem ve parlaklık Sondalamada kanama var
3	Şiddetli inflamasyon: Diş etinde kırmızılık, ödem, ülserasyon Spontan kanama eğilimi vardır.

2.5.2. Gingival Kanama İndeksi (Ainamo & Bay)

Diş eti cebi içerisinde hafif bir sondalama sonrasında oluşabilecek kanama varlığı/yokluğu izlenmektedir. Sondalama işleminden sonra on saniye içinde kanamanın görülmesi pozitif (+) skoru belirler (51).

2.5.3. Plak İndeksi

Plak indeksi (PI) diş ve diş eti üzerindeki dental plağın ölçülmesine yönelik geliştirilmiş bir indekstir (Tablo 2.5.). Periodontal sondun, diş yüzeyi ve diş eti oluğu içerisinde hafifçe gezdirilmesiyle bir değerlendirme yapılmaktadır (52).

Tablo 2.5. Plak İndeksi Skorlaması(52)

0	Dental plak yoktur.
1	Serbest diş eti kenarında ve dişe komşu bölgeye yapışmış film halinde dental plak gözlenmektedir.
2	Diş eti cebi ve gingival marjinde ve/veya komşu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta decede yumuşak eklenti birikimi
3	Diş eti cebi ve/veya gingival marjin ve komşu diş yüzeyinde bol miktarda yumuşak eklenti

2.5.4. Diş Taşı İndeksi

Diş taşı değerlendirilmesine yönelik yapılmış bu indeks Ramfjord dişlerinde (16, 21, 24, 44, 41 ve 36 numaralı dişler) uygulanmaktadır (49) (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6. Diş taşı indeksi skorlaması (49)

0	Diş taşı yoktur.
1	Serbest diş eti kenarına uzanan az miktarda supragingival diş taşı mevcuttur.
2	Orta derecede supra/subgingival ya da sadece subgingival diş taşı mevcuttur.
3	Çok miktarda supra/subgingival diş taşı mevcuttur.

2.5.5. Periodontal Sağlık Tarama Sistemleri

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından, periodontal sağlık taramaları rutininde kolayca uygulanabilecek Toplumdaki Periodontal Tedavi Gereksinimi İndeksi [Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN)] denilen periodontal sağlık tarama sistemleri geliştirilmiştir (Tablo 2.7.). Bu sistem ile periodontal durumun değerlendirilmesinden ziyade periodontal tedavi gereksinimini ölçmektedir (53).

Tablo 2.7.CPITN kodlaması(53)

KOD	Periodontal Durum	Periodontal tedavi ihtiyacı	KOD
0	Sağlıklı periodonsiyum.	Herhangi bir tedaviye ihtiyaç yoktur.	0
1	Sondlamada diş etinde kanama bulunmaktadır.	Oral hijyen eğitimi gerekmektedir.	1
2	Supragingival ve subgingival diş taşı bulunmaktadır.	Oral hijyen eğitimiyle birlikte profesyonel diş taşı temizliği gerekmektedir.	2
3	4-5 mm arasında SD bulunmaktadır.	Oral hijyen eğitimiyle birlikte profesyonel diş taşı temizliği gerekmektedir.	2
4	6 mm ve üzerinde SD bulunmaktadır.	Oral hijyen eğitimi, profesyonel diş taşı temizliği ve kompleks periodontal tedaviler gerekmektedir.	3

2.6. Periodontal Hastalıklar ve Sistemik Hastalıklar Arasındaki İlişki

Robert Koch 1876 yılında, Hastalık Yapıcı Mikrop Teorisi ile insanların geleceğini değiştirmiştir. Bu teoriyle beraber bakteri rezervuar alanı olan dişler, sinüsler, tonsiller ve kalın bağırsak gibi bölgelerin hastalık nedeni olabileceği konusu doktor ve diş hekimlerinin ilgi alanına girmiştir (54)(55).

1912 yılında Frank Billings tarafından fokal enfeksiyon teorisi ortaya konmuştur. Bu teorinin ortaya çıkmasından sonra birçok hastalığın nedeni olarak tonsiller ve ağız içineki bakteriler gösterilmeye başlanmıştır (56). Fokal enfeksiyon teorisinin etkisi ile tonsilektomi, diş çekimi ve sinus operasyonları uygulamaları artmıştır (57). Fakat, 200 romatoid artrit hastası ile yapılan bir çalışmada, hastaların %26'sının dişlerinin , %46'sının tonsillerinin alındığı ve butedavilerin romatoid artrit üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür (10). Böylece fokal enfeksiyon teorisi gücünü kaybetmeye başlamış ve zamanla terk edilmiştir.

Finlandiyalı bir grup araştırmacının 1989'da kötü ağız sağlığının miyokard enfarktüsü için risk faktörü olduğunu bildiren yayını ile eski problem tekrar gündeme gelmiş oldu (58). 1990'lı yılların ortalarından itibaren bu alandaki çalışmalar giderek artmaya başlamış ve çeşitli genel sağlık problemlerinin periodontitis için risk faktörü olduğu görüşü ortaya konmuştur. Periodontal hastalıklar, diyabetes mellitus, kardiyovasküler sistem rahatsızlıkları, erken doğum, düşük doğum ağırlıkları, RA, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve solunum sistemi hastalıkları gibi çeşitli sistemik rahatsızlıklar için artmış risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (59).

Bu gelişmeler ışığında 1996 yılında periodontal tıp terimi, periodontoloji literatüründe kullanılmaya başlanmıştır. Ağız içindeki hastalıkların vücut üzerinde etkilerinin olabileceği farkedilmiştir. Bu bulgular ile periodontal hastalığın tedavisi ve önlenmesi ile ilgili yeni stratejiler ortaya konmuştur (60)(61).

Periodontal hastalık, patojen oral bakterilerin oluşturduğu bakteri toksinleri ve bunların meydana getirdiği ağız dışı bölgelerde bakteri kolonizasyonu ile sonuçlanan geçici bakteriyemiye bağlı inflamatuvar mediyatörlerin uyarılmasını sağlayarak, sistemik inflamatuvar yükte bir artış meydana getirmektedir (59).

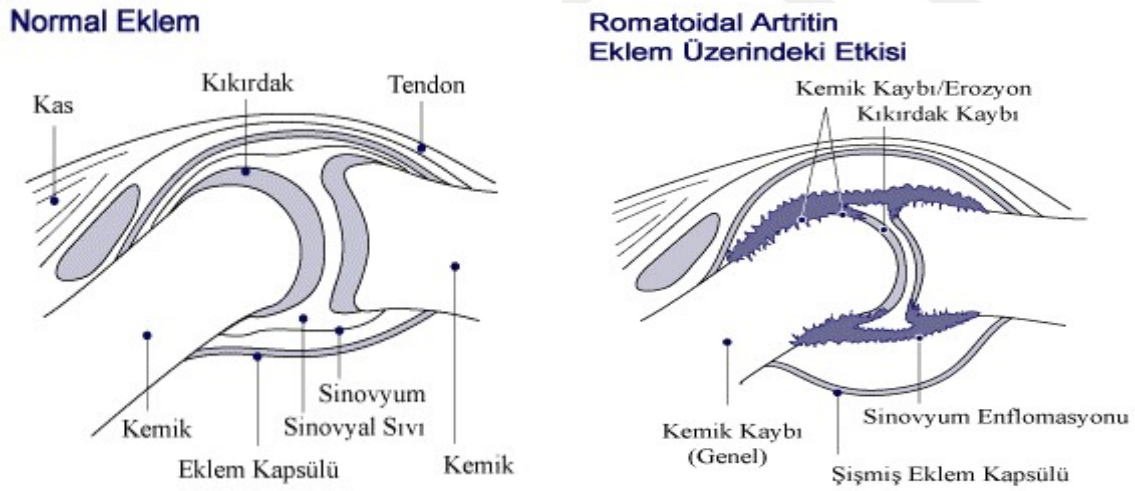
Periodontal hastalıklar ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişki bakterilerin ağız boşluğundan vücuda yayılması çeşitli organlarda doku hasarına neden olabileceği, sistemik

inflamatuvar yükteki artış, aterom plak oluşumunu artırabileceği ve oral kavitedeki bakterilere yönelik otoimmün bir yanıt oluşabileceği şeklinde birkaç mekanizma ile açıklanabilmektedir (62).

2.7. Romatoid Artrit

Romatoid Artrit (RA); artritler içinde en sık görülen, etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte kronik, inflamatuvar ve sistemik bir hastalık olup, toplumda yaklaşık %0,5-1 sıklığında görülen otoimmün bir hastalıktır. Kadınlar erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha yatkındır ve hastalık genellikle 40-60 yaşlar arasında başlamaktadır (63)(64).

Romatoid artrit, sinoviyal membranda inflamatuvar infiltratın birikimi sonucu sinovitis ve eklem yapısının yıkımına neden olmaktadır (Resim 2.1.)(65). Romatoid artrit periferik eklemlerde (çoğunlukla el, ayak ve diz eklemleri) şişlik, ağrı ve sertlik, otoantikor üretimi (romatoid faktör [RF] ve anti-sitrüline protein antikoru [ACPA]) karakteristik belirtileri olup sinoviyal sıvının inflamasyonu ve efüzyonuna bağlı olarak gelişmektedir (66)(67).



Resim 2.1. Normal eklem ve RA'nın eklem üzerindeki etkisi(65)

2.7.1. Romatoid Artrit Etiyolojisi

Romatoid artrit etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Etiyolojisinde rol oynayan birçok faktör bulunmaktadır. Risk faktörleri açısından genetik faktörler ile birlikte çevresel ve hormonal faktörler de düşünülmektedir. Romatoid artrit etyolojisinde rol oynadığı

kanıtlanmış tek çevresel faktör sigaradır. Bu sebeplerden dolayı etyolojisinde rol oynayan mekanizmaların birden fazla olduğu düşüncesi kabul edilmektedir (68).

2.7.1.1. Genetik

Romatoid artrit, karmaşık bir genetik hastalıktır (69). HLA-DR4 ve RA arasındaki ilişki 25 yıldan fazla süre önce rapor edilmiştir (70). Farklı HLA-DR β zincirlerinin üçüncü hiperdeğişken bölgesinin 72-74 pozisyonundaki aminoasitlerin diziliminin QKRAA (DRB1 0401 allelinde) ve QRRAA (HLA-DRB1 0404, 0405, 0101 allellerinde) olmasına “ortak epitop” adı verilir. Antijen sunan moleküllerin antijen bağlanan girintilerinde bulunan benzer amino asit sekanslarını kodlayan HLA-DRB1 allelleri, RA duyarlılığı ile ilişkilidir. Ortak epitop kodlayan HLA-DRB1 alellerinin RA'nın yapısal şiddeti ile ilişkili olduğu bildirildiğinden, bu alellerin varlığı ve doz etkisi RA'nın seyrini ve sonucunu etkilemektedir. Ortak epitop yapıya sahip DR allelleri sitrülüne peptidlerin T hücrelerine sunumuna neden olarak aktive T hücrelerden sitokin sentezine, B hücre farklılaşması ve proliferasyonuna, aktif B hücrelerinden otoantikor sentezine ve bunun sonucunda ACPA pozitif RA gelişimine yol açmaktadır (71).

2.7.1.2. Sigara

Sigara, anti sitrülüne protein antikor (ACPA) pozitif bireyler için risk faktörü olarak görülmektedir. Sigara içenler ve içmeyenlerde anti sitrülüne immün cevaplara neden olabilecek mekanizma araştırılmış ve sonuçlar göstermiştir ki protein sitrülünizasyonu yüzdesi bronkoalveolar lavaj hücrelerinde sigara içenlerde içmeyenlere göre fazladır. Dolayısıyla yüksek protein sitrülünizasyonu ve lokal inflamasyon, genetik olarak yatkın bireylerde sitrülüne otoantijenlere karşı spesifik immün cevaplara neden olabilmektedir (72).

2.7.1.3. Cinsiyet

Romatoid artrit, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülen kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir ve ortalama oranı 3/1'dir. Bu farkın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber kadın hormonlarının immün sistem üzerindeki aktive edici etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (73). Oral kontraseptif kullanımı ve gebeliğin immün sistem üzerindeki benzer etkisi nedeniyle her iki durumda da RA gelişimi riski azalmaktadır (74). Hamilelik sırasında annenin fetüsün paternal HLA'sına maruz kalması RA gelişim riskini azalttığı düşünülmektedir. Doğum sonrası özellikle ilk 3 ayda, RA başlangıcı insidansında

artış gözlenmektedir. Rakamlar küçük de olsa, bu etkinin ilk hamilelikten sonra azaldığı görülmüştür (75).

2.7.1.4. İnfeksiyon

Mikroorganizmalar hastalık ve sağlıkta kritik bir rol oynamaktadır. Konağın mikroorganizmalara karşı doğuştan gelen veya edinilmiş bağışıklık tepkilerindeki dengesizlik, enfeksiyona veya otoimmüniteye yol açabilmektedir. RA'da yer alan patojenler, otoimmüniteye yol açan konak-patojen immün yanıtlarını etkileyen spesifik özelliklere sahip olabilir. ACPA-pozitif RA bireylerde *P. gingivalis*'in potansiyel rolünü destekleyen insan ve hayvan çalışmaları devam etmektedir. Bağırsak, ağız ve diğer bölgelerdeki kommensal organizmalar, normal konak bağışıklığı ve toleransının gelişmesinde rol oynamaktadır. Mikroorganizmalar ve konak arasında meydana gelen etkileşimlerin anlaşılması, genetik olarak yatkın bireylerde toleransı yeniden tesis etmek için tedavileri veya toleransı sürdürmek için önleyici stratejileri belirleyebilir (76).

2.7.2. Romatoid Artrit Patogenezi

Son 30 yılda RA patogenezinde yer alan mekanizmalara ait bilgiler oldukça artmıştır ve hastalığın daha çok T ve B hücreleri ile proinflatuvar sitokinler tarafından kontrol edildiğini ortaya koymaktadır (77).

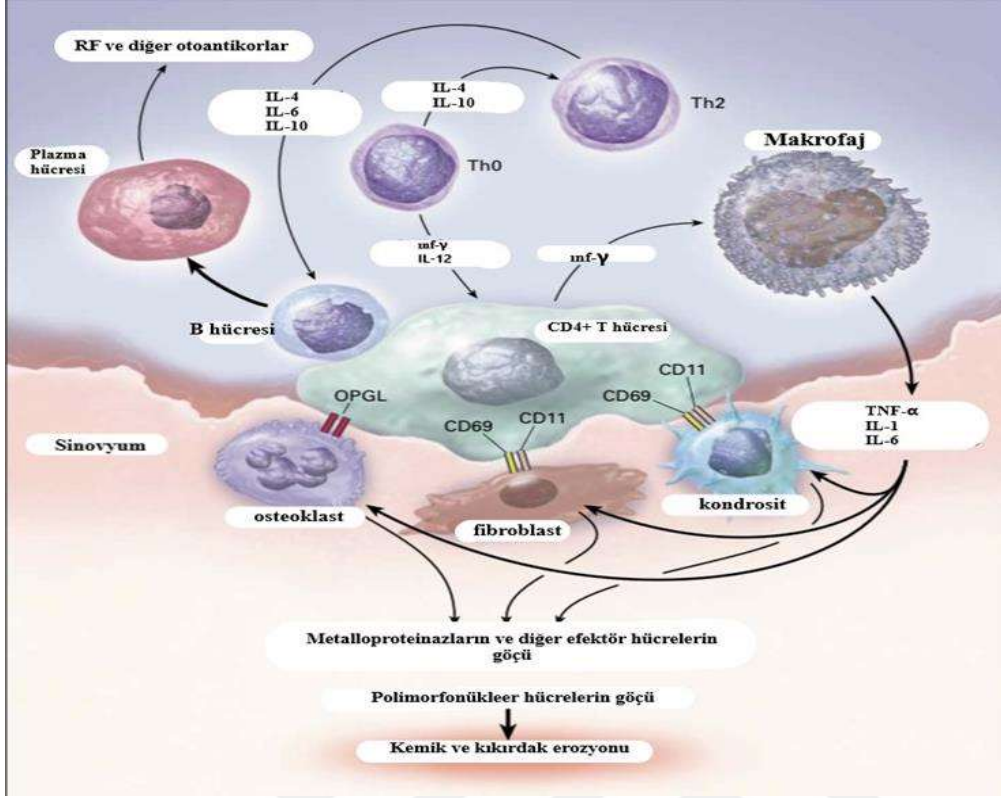
Yapılan genetik çalışmalarda, RA, majör histokompatibilite sınıf II (MHC II) antijenleri HLA DRB1*0404 ve DRB1*0401 ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (78). HLA sınıf II moleküllerinin ana işlevi, antijenik peptitleri CD4+ T hücrelerine sunmaktır; bu durum, RA'nın tanımlanamayan bir tritojenik antijenden kaynaklandığını kuvvetle desteklemektedir (71). Antijen, bir viral protein gibi ekzojen bir antijen veya endojen bir protein olabilir. Son zamanlarda sitriline protein, insan kıkırdak glikoproteini 39 ve ağır zincir bağlayıcı protein dahil olmak üzere bir dizi olası endojen antijen tanımlanmıştır (79).

Antijenle aktive olan CD4+ T hücreleri, monositleri, makrofajları ve sinovyal fibroblastları; proinflatuvar sitokinleri (IL-1, IL-6 ve TNF- α) üretmeleri ve matris metalloproteinazları (MMP) salgılamaları için gerek CD69 ve CD118 aracılığıyla hücre yüzeyi sinyalleme yoluyla gerekse interferon- γ (Inf- γ) ve interlekin-17 (IL-17) gibi çözülebilen mediyatör aracılardan salınımı uyarmaktadır. IL-1, IL-6 ve TNF- α , romatoid artritte iltihaplanmaya neden olan anahtar sitokinlerdir. Ayrıca aktive edilmiş CD4+ T hücreleri, hücre yüzeyi teması ve α 1 β 2 integrin, CD154 (CD40 ligandı) ve CD28'in

bağlanması yoluyla, RF dahil olmak üzere immünoglobulinleri (Ig) üretebilmesi için B hücrelerini uyarmaktadır. Romatoid faktörün kesin patojenik rolü bilinmemektedir, ancak immün komplekslerin oluşumu yoluyla kompleman aktivasyonu içerebilir. Aktive edilmiş CD4⁺ T hücreleri, osteoklastogenezi uyaran osteoprotegerin ligandlarını eksprese etmektedir (78). Bu tür aktive edilmiş T hücrelerinin, bir hayvan romatoid artrit modelinde eklem hasarına neden olduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (80).

Bu aktive edilmiş makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve bunların ürünleri, RA'lı hastaların sinovyumunda bulunan artmış vaskülariteyi açıklayabilen anjiyogenezi uyarmaktadır. Sinovyumdaki endotel hücreleri inflamatuvar hücrelerin eklem içine alınmasını destekleyen adezyon moleküllerini aktive edip eksprese etmektedir. Bu süreç, eklemdeki inflamatuvar hücreler tarafından interlökin-8 (IL-8) gibi kemokinlerin salınmasıyla güçlendirilir (Şekil 2.2) (78).

Monositler, makrofajlar, fibroblastlar ve T hücreleri, stimülasyon üzerine çok sayıda sitokin salgılamaktadır. TNF- α ve IL-1 dahil olmak üzere bu sitokinlerin çoğu, RA'lı hastalardan alınan sinovyal sıvıda saptanabilmektedir (81). Aktif RA'lı hastalarda her iki sitokinin serum ve sinovyal konsantrasyonları yüksektir (82)(83). Ayrıca, TNF- α ve IL-1, sinovyal fibroblastlar, osteoklastlar ve kondrositler gibi dokuyu tahrip eden MMP'leri serbest bırakan mezenkimal hücrelerin güçlü uyarıcılarıdır. Bu iki sitokin ayrıca sinovyal fibroblastlar tarafından metaloproteinazların doku inhibitörlerinin üretimini de engellemektedirler (84). TNF- α , bir otokrin uyarıcı olmasının yanı sıra IL-1, IL-6, IL-8 ve Granulosit-Monosit Koloni Stimule Edici Faktör (GM-CSF) dahil olmak üzere diğer inflamatuvar sitokinlerin güçlü bir parakrin indükleyicisidir (85)(86). Etkilediği bu mekanizmalardan yola çıkarak TNF- α 'nın, RA'nın patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu ve tedavide hedef molekül olması gerektiği düşünülmektedir (87).

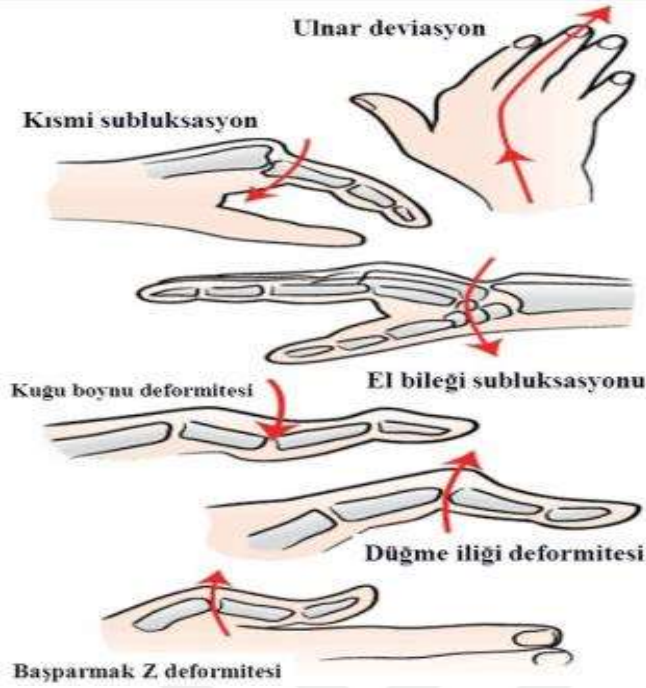


Şekil 1.3.Romatoid Artrit ile İlgili Sitokin Sinyal Yolları (78)

2.7.3. Romatoid Artrit Hastalık Bulguları

2.7.3.1. Klinik Bulgular

İlk belirtileri yorgunluk, ateş, yaygın ekstremitte ağrısı ve zayıflık olan RA'da ağrıdan önce ortaya çıkan ilk bulgu uyku esnasında eklem içinde sıvı birikmesi sonucu oluşan sabah katılığıdır. Kıkırdak ve kemikteki inflamasyon sonucu oluşan yıkım, tendonlarda gevşemeye ve yırtılmalara neden olmaktadır. İnterfalangeal, metakarpofalangeal ve el bileği en çok tutulum gösteren eklemlerdir. Hastalığın ileri aşamalarında daha büyük eklemler etkilenmektedir. Dirsek, omuz, diz ve ayak bileği en sık tutulum gösteren büyük eklemlerdir. Sakroiliak ve kalça eklemleri genellikle etkilenmezken, vertebra tutulumu sadece servikal bölge ile sınırlı kalmaktadır. Eklem deformiteleri sonucunda oluşan dokusal bozukluklar; çekiç parmak, ulnar deviasyonu, düğme iliği deformitesi, pençe parmak, kuğu boynu deformitesidir (Resim 2.2.)(88).



Resim 2.2. RA eklem deformiteleri(88)

2.7.3.2. Eklem Dışı Bulgular

Deri Altı Nodülleri; RA için hastaneye yatan hastaların yaklaşık yarısında görülebilen bir belirtidir. Nodüllerin nasıl ortaya çıktığı tartışmalıdır. Lokal bir vaskülit nedeniyle ya da travmatik faktörlerden (dirsek veya sakrum nodülleri gibi) oluştuğu düşünülmektedir. Ancak bir kısım nodüllerin ortaya çıkışında metotteksatin rolü tartışmasızdır (89).

Histolojik olarak bu nodüller, merkezinde histiyositlerle çevrili fibrinoid nekrozu olan, etrafında ise fibroblastlar ve plazmositlerden oluşmaktadır. En sık yerleşim yerleri olan dirsek, parmak ve dizde cilt altında, 1-2 mm'den birkaç santimetre çapına kadar değişen boylarda olabilmektedir. RA seyrinde nodüller, birdenbire veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Kural olarak nodüller ağrısız olup; RA'nın tümüyle dışlanması haricinde, kendiliğinden gerileme eğilimi yoktur. Ancak işlevsel ve estetik olarak rahatsız ettiği durumlarda cerrahi olarak çıkarılabilir. Nodüller nodülektomi sonrasında da yenileyebilirler (89).

Anemi; genelde hafif, orta, inflamatuvar olarak gelişen, demir düşüklüğü ile birlikte normokrom kansızlıktır. Diğer taraftan serum demiri düşükken, organizmanın demir deposu olan ferritin yanıltıcı bir şekilde normaldir. Hastalığın atakları esnasında aneminin

ağırlaşmasında; inflamasyonla birlikte kemik iliği sitokinlerinin kırmızı seri elemanlarının olgunlaşmasını tamamen önlemesi söz konusudur. Hastalık remisyona girince de kısmi bir düzelme olur (89).

Felty Sendromu; nötropeni ($\text{mm}^3 < 1000$) ağırlıklı lökopeni ile birlikte splenomegali görülmesine verilen isimdir. Uzun süren, seropozitif, sıklıkla nodüllü ve antinükleer faktörler ve kompleman yetersizliği ile birlikte olan romatoid artritlerde ortaya çıkan felty sendromu nadir ve ürkütücü bir RA komplikasyonudur (89).

Raynaud Sendromu; RA hastalarının %2 ila 5'inde rastlanırsa da tipik kapillarskopik anormallik göstermez (89).

Retikülo-Endotelyal Sistem Tutulumları; romatizmal hastalığın seyri sırasında hastaların %50-70'inde artrit ataklarında oluşan satellit adenopatiler olabilir. Kural olarak eklem tutulumunun iyileşmesiyle adenopatiler de düzelir. Histolojik olarak iyi huylu bir foliküler hiperplazi mevcuttur. Uzun süre devam etmesi halinde diğer tanılar düşünülmeli ve lenfoma araştırılmalıdır (89).

Sistemik Vaskülit; uzun sürmüş ve ağır seyreden sero-pozitif, nodüllü romatoid artrit hastalığının seyri sırasında bazen; periarteritis nodoza'yı tıpa tıp taklit eden (böbrek tutulumu hariç) sistemik vaskülit tablosuna rastlanabilir. Ortaya çıkış sıklığı milyonda 10 kadardır. İmmünkompleks mekanizmasıyla oluşmuş bir vaskülarit söz konusudur. Bu romatizmal vaskülarit esnasında; polinükleer hücrelerin anti-sitoplazma antikoru (ANCA) ya da anti-endotelyal hücre antikoru, kompleman düşüklüğü veya kriyoglobülinemi bulunabileceği belirtilmektedir (89).

Göz Tutulumu; kuru göz şeklinde belirti veren keratokonjonktivitis sicca en sık görülen göz bulgusudur (%10-35). Hastalığın geç dönemlerinde görülür, ancak hastalığın şiddetiyle ilişkili değildir (89).

Kardiyovasküler Tutulumlar; olguların %1 'inden azında şemptom veren perikardit vardır. Ekokardiyogram bu perikarditlerin yaklaşık %40'ını ortaya çıkarır, otopsi serilerinde ise olguların %25 ila 40'ında bulunur. Endokard tutulumu çok nadirdir (89).

Akciğer Tutulumu; romatizmal plörezi en fazla görülen akciğer tutulum şeklidir ve RA prognozunu kötü olduğu göstermektedir. Diffüz interstiyel akciğer fibrozu, diffüz interstiyel pnömopati, tıkalıcı bronşiolit ve bronşektazi, diğer akciğer tutulumlarıdır (89).

Sekonder Amiloidoz; geç dönemlerde ortaya çıkan,otopsi serilerinin %15'inde bulunur. Primer amiloidoz daha nadirdir. Belli başlı belirtileri; proteinüri, nefrotik sendrom, ilerleyen renal yetersizlik gibi böbrekle ilgilidir (89).

Osteoporoz; RA esnasında karmaşık bir nedenle ortaya çıkan eklem dışı bir belirtilerdir. Eklem çevresindeki kemiklerde, periartiküler osteoporoz olabilir. Bir taraftan doğrudan hastalığın şiddetine bağlı iken, diğer taraftan da özellikle kortikoterapi veya metotteksata, bilhassa da kortikoterapiyle birlikte kullanıldığı zaman ki yan etkisine bağlıdır (89).

Sjögren Sendromu; tükürük ve göz yaşı sekresyonunun azalması ile kendini belli eden geç gönem komplikasyonudur (89).

2.7.3.3. Laboratuvar Bulguları

RA tanısı klinik öykü, fizik muayene ve kan sayımına (örn. eritosit sedimentasyon hızı, serum CRP ve RF) dayanmaktadır (4).

Romatoid artrite spesifik herhangi bir otoantikor kesin olarak saptanamamıştır ancak bazı antikorlar RA tanısının konulmasını desteklemektedir. Romatoid faktör, IgG'nin Fc kısmına bağlanmaktadır ve Amerikan Romatizma Birliği (ACR) kriterlerine göre orta derecede RA'ya özğü kabul edilmektedir. Bunun nedeni; hastaların 2/3'ünde bulunması, ancak normal sağlıklı popülasyonda %5, 65 yaş üstü bireylerde %10-20 oranında ve sistemik lupus eritematosuslu (SLE) hastaların yaklaşık üçte biri RF pozitifdir. Romatoid artritli hastalar RF varlığına göre RF pozitif (seropozitif) ve RF negatif (seronegatif) olarak ayrılırlar (90). İmmun kompleks antijenlerinin sunulunun arttırılması, sinovyumda IgG agregatlarının oluşturulması, vaskülitin uyarılması ve IgG antikorlarının stabilize edilmesi RF'nin patojenik rollerindendir(6). Siklikstrülenmiş peptid adlı antikor içeren proteinlere karşı antikorlar (Anti-CCP) RA'lı hastaların %70-80'ininde bulunur, özgünlüğü RF'ye göre daha yüksektir. Anti-CCP seviyesinin yükselmesi erken dönemde yıkımı önlemek için önemli bir belirtidir. Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) hücre çekirdeği ile değil, polimorfonükleer (PMN) lökositlerin (ve bazen monositlerin) sitoplazma antijenleriyle reaksiyona girer ve RA'lı hastaların %10-60'ında pozitifdir. Vaskülit ve ciddi eklem hasarları gibi klinik durumların tanı ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için yararlıdır (5).

İnflamasyonlu dokuda sentezlenen sitokinlere yanıt olarak karaciğerde üretilen akut faz proteinleri, inflamasyonun doku hasarını sınırlar (91). C-reaktif protein, ferritin, fibrinojen, serum amiloid A proteini (S-AA), α -1 antikomotripsin, haptoglobülin ve seruloplazmin akut faz reaktanlarıdır ve hastalık aktivitesi için belirteç görevi görürler. Sentezlenen bu proteinlerin varlığı, RA tanısını desteklemektedir (92). Rutinde en sık bakılan pozitif akut faz proteini CRP, negatif akut faz proteini albumindir. CRP kompleman aktivasyonu, opsonizasyon ve fagositozda rol almaktadır ve inflamasyon durumunda serum ve plazmada genellikle nonspesifik olarak yükselmekte olup anti-inflamatuar tedaviye verilen yanıtları takip etmek için idealdir. Eritrosit sedimentasyon hızının (ESH), bu protein seviyelerinin dolaylı bir indeksidir ve fibrinojen seviyesi ile yakından ilişkili olup fibrinojenin yarı ömrünün uzun olmasından kaynaklı geç yükselir, geç düşer. Hastalık aktivitesini belirlemede CRP'nin ESH'den daha duyarlı olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle aktif inflamasyonda ESH'a ek olarak CRP'ye bakılması daha anlamlı sonuç verir (4).

Kronik inflammatuar patolojiye bağlı normositer veya hipokrom normositer anemi gelişebilmektedir. RA tedavisinde kullanılan NSAİD ve steroidler nedeniyle ortaya çıkan gastrointestinal kan kayıpları da anemiye sebep olabilir. Ayrıca steroid kullanımı ile birlikte şiddetli hastalığı olanlarda lökositoz ve trombositoz saptanabilir. Bu yüzden RA hastalarında tam kan sayımı yapılmaktadır (5).

Sinoviyal sıvı analizi hastalık aktivitesiyle beraber artış gösterir ancak spesifik değildir. Viskozitesinde azalma mevcuttur. Protein seviyesinde artış gözlenirken glikoz seviyesi azalmış veya normaldir. Lökosit sayısı 5000- 50000/mm³ arasındadır ve lökosit miktarının çoğunluğunu nötrofiller oluşturmaktadır (93).

2.7.4. Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi

Romatoid artrit hastalık aktivitesinin izlenmesi ve belgelenmesi günlük uygulamada kolay olmalı ve gerçekleştirilmesi zaman alıcı olmamalıdır. Ayrıca, tedaviye karar vermesini sağlamak için hekime yeterli bilgiyi vermelidir. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) yanıt kriterleri veya Hastalık Aktivite Skoru (DAS, DAS28) ve dolayısıyla Avrupa Romatizma Birliği'nin (EULARC) hastalık aktivitesini ve terapötik etkinliği kaydetmek için sırasıyla kullanılır (94)(95).

ACR 1987 RA sınıflandırma kriterleri, erken evre RA hastalarını belirleyememekte ve dolayısıyla bu hastaların alabileceği etkili erken dönem tedavi konusunda yardımcı

olmamaktaydı. Günümüz tedavi yaklaşımında kronik, eroziv hastalık durumuna ulaşmadan RA'nin engellenmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenlerle ACR ve EULAR (European League Against Rheumatism), RA sınıflandırmasında yeni bir yaklaşım geliştirdi (Tablo 2.8) (96).

DAS-28, şiş ve hassas eklem sayısı, hastaların genel sağlıklarını değerlendirme görsel analog ölçeği (VAS-GH) ve vücuttaki eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) olmak üzere dört maddeden oluşmaktadır. Hastalık aktivitesini yansıtan mutlak bir sayı verir. Bu nedenle, DAS-28'in karmaşık formülünü hesaplamak için elektronik bir cihaz gerekli olmasına rağmen, günlük uygulama için bir araç oluşturabilir (97).

Bu ölçüm sonucunda çıkan değerlere göre RA aktivitesi;

- <2.6 Remisyon
- 2.6-3.2 Düşük Aktivite
- 3.2-5.1 Orta Derece Aktivite
- >5.1 İleri Aktivite olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 2.8. 1987 ve 2010 RA sınıflama kriterleri karşılaştırması

1987 Sınıflama Kriterleri	2010 Sınıflama Kriterleri
	Hastanın en az bir eklemde klinik olarak sinovit varlığı ve başka bir hastalıkla bu sinovitin daha iyi açıklanamıyor olması gerekmektedir.
Sabah katılığı	Eklem tutulumu 1 büyük eklem puanı = 0 2-10 eklem = 1 1-3 küçük eklem (Büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın) = 2 4-10 küçük eklem (Büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın) = 3 >10 eklem (en az bir tanesi küçük eklem olacak) = 5
3 veya daha fazla eklemde artrit olması	Seroloji Negatif RF ve negatif ACPA = 0 Düşük titrede RF ya da ACPA pozitifliği = 2 Yüksek titrede RF ya da ACPA pozitifliği = 3
El eklemlerinde Artrit (el bileği, MCP ya da PIP eklemlerinden en az birinde tutulum)	Akut faz reaktanları (sınıflama için en az bir test sonucu gerekir) Normal CRP ya da normal ESR = 0 Anormal CRP ya da anormal ESR = 1
Simetrik Artrit	Semptomların süresi < 6 hafta = 0 ≥ 6 hafta = 1
Romatoid subkutan nodüller	
Pozitif RF	
RA için tipik radyolojik değişiklikler	
Bu kriterlerden en az dördünün bulunması durumunda RA tanısı konabilir. Ayrıca ilk dört kriter en az 6 hafta sürmelidir.	RA tanısı için ≥6 skorun yakalanması gerekmektedir.

2.7.5. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Romatoid artritin herhangi bir tedavisi yoktur, ancak erken tanı ve uygun tedavi bu hastalığa sahip kişilerin hayatını kaliteli bir şekilde sürdürmesine ve çalışmaya devam edebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu yüzden RA tedavisinde amaç, ağrı ve inflamasyonun giderilmesi ve eklem fonksiyonlarının korunmasıdır (98).

Günümüzde şunlardır (Tablo 2.9):

- Semptomatik ilaçlar
 - Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
 - Düşük doz kortikosteroidler
- Hastalık modifiye edici ilaçlar
 - Konvansiyonel DMARD'lar
 - Biyolojik ajanlar

Tablo 2.9. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar

Semptomatik İlaçlar		Hastalık Modifiye Edici İlaçlar	
NSAİİ	Düşük doz kortikosteroidler	Konvansiyonel DMARD'lar	Biyolojik ajanlar
Kısa yarılanma ömrü olan (asetil salisilik asit, diklofenak, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, tolmetin, vb.)	Glukokortikoidler	Metotreksat (MTX)	Anti-TNF ilaçlar (Etanercept, İnfliksımab, Adalimumab, Golimumab)
		Leflünomid	
		Antimalaryal ilaçlar	B hücre baskılayan ilaçlar (rituximab)
		Sülfasalazin	
		Azotiyopirin	T hücre kostimülasyonunun inhibisyonu yapan ilaçlar (abatecept)
Uzun yarılanma ömrü olan (piroksikam, tenoksikam, vb.)		Siklosporin	IL-1 ve IL-6 inhibisyonu yapan ilaçlar (anakinra)

2.7.6. Periodontal Hastalık ile Romatoid Artrit İlişkisi

1990'ların sonundan bu yana, periodontitis ile ilişkili olabilecek hastalıklar üzerine artan bir ilgi bulunmaktadır. Tarihsel bir perspektiften bakıldığında, Benjamin Rush'ın (Amerikalı doktor ve politikacı) total diş eradikasyonunun (hastalığın etkeni ile birlikte tamamen yok edilmesi) RA için bir tedavi olduğunu belirlediği 19. yüzyılın başlarından beri periodontitis ile RA ilişkilendirilmiştir. Tüm dişlerin çekimi ile tedavi 20. yüzyılın başlarında yaygın olup 1930'ların sonlarında Cecil ve çalışma arkadaşlarının diş eradikasyonunun RA tedavisine bir çözüm olmadığı sonucuna varana kadar birçok ülkede uygulamaya devam etmiştir. 1952 yılında Amerikan Tabipler Birliği bu uygulamanın bilimsel kanıtlara dayanmadığını ve diş eradikasyonunun RA'nın şiddetini veya semptomlarını azaltan bir tedavi yaklaşımı olarak görülmemesi gerektiğini açıklamıştır (4).

Genel olarak periodonsiyumun lokal enfeksiyon kaynaklı inflamatuvar süreci, sistemik inflamatuvar süreçleri veya enfeksiyonun yayılmasını tetikleyen olası bir mekanizma olarak öne sürülmüştür (99)(100). Taylor ve arkadaşları, sigara içmeyen şiddetli periodontitisli deneklerin tüm dişlerini çektiğinde serum CRP, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, fibrinojen, WBC ve trombosit sayılarında bir düşüş meydana geldiğini göstermiştir (101). Bu durum, oral bir enfeksiyon kaynağının yok edilmesinin, sistemik inflamasyonun azalmasıyla sonuçlanan sistemik etkileri olduğu görülmektedir. Ek olarak, cerrahi olmayan periodontal tedavinin sadece serum CRP seviyelerinde ani şiddetli artışa neden olabileceğini değil, aynı zamanda CRP değerlerinin 30 gün içinde tedavi öncesi değerlere düştüğünü göstermiştir (102). Oral bakteri kaynaklı bakteriyemi, kısmen serum inflamasyon belirteçlerindeki artışı açıklayabilir. Her iki gözlem de periodontitisin izole bir hastalık olmadığı ilkesinin kanıtını kabul etmek için kullanılabilir. Periodontitis, yumuşak ve sert dokuların tutulduğu, önemli inflamatuvar “sistemik” sonuçları olan karmaşık bir enfeksiyöz bir hastalıktır (4).

Epidemiyolojik çalışmalar, RA ve periodontitis prevalansının benzer olabileceğini ve popülasyonun yaklaşık %5'inin 50 yaş ve üzerinde olduğunu göstermektedir. Her iki hastalık da kroniktir ve hastalık aktivitesi atakları ile kendini göstermektedir. Genetik faktörler hem RA hem de periodontitiste konak yanıtlarını yönlendirmektedir. Bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α , her iki hastalıkta da bir dizi inflamatuvar süreci düzenler. *Porphyromonas gingivalis*, periodontal enfeksiyonda yaygın bir patojendir. RA'lı hastaların sinovyal sıvılarında da *P. gingivalis* tespit edilmiştir. *P. gingivalis*, RA'da

rolü olduğu bilinen peptidil arjinin deaminaz (PAD) enzimini üretebilen tek bakteri olma özelliğini taşımaktadır. Argininin PAD enzimi tarafından posttranslasyonel deaminasyonu sonucu oluşan sitrülünlenmiş proteinler, anti-CCP antikorlarının geliştirilmesi yoluyla RA'da otoimmün tepkileri indükleyebilir. Sonuç olarak, periodonsiyumda ve RA hastalarının eklem kapsüllerinde, Fc ve C5a reseptörler aracılığı ile lokal inflamasyon meydana gelir. Bu nedenle periodontitisli bireyler sistemik immunojenler olarak etki gösterebilecek sitruline dönüşmüş antijenlere maruz kalır. Ek olarak, *P. gingivalis*, RA'lı kişilerde otoimmün tepkileri de tetikleyebilen ısı şoku proteinleri (HSP'ler) taşır. Veriler, rutin RA tedavileri ile kombine edilen periodontal tedavilerin RA durumunu daha da iyileştirdiğini göstermektedir (4).

RA hastalarında görülen sinovitis, lökosit infiltrasyonu, osteoklast aktivasyonu, mast hücrelerinin, B hücrelerinin varlığı ve karakteristik CD4/CD8 oranı ile karakterizedir (103). Sinovyal sıvı proinflamatuvar sitokinler açısından zengindir. Birçok interlökin (yani IL-1, IL-6, IL-8, IL-15 ve IL 17) ve ayrıca NF-kappaB ligandı (RANKL) RA ile ilişkilendirilebilir. Benzer proinflamatuvar sitokinler periodontitisteki inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (104)(105).

Proinflamatuvar sitokin TNF- α , RA ve periodontitis arasındaki bağlantı ile ilgili olarak immün yanıtların anlaşılması adına özel bir ilgi konusudur. Anti-TNF- α ilaç tedavisinin RA'daki inflamatuvar süreci kontrol etmek için yaygın olarak kullanılması, bu tür bir tedavinin aynı zamanda periodontitis için de uygun olabileceği düşünülmektedir (4).

TNF- α , lipopolisakkarit ve diğer bakteriyel yan ürünlere yanıt olarak salınmaktadır. TNF- α konsantrasyonunda lokal bir artış ısı, şişme, kızarıklık, ağrı ve fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır. TNF- α 'nın yüksek serum seviyeleri, CRP üretimini ve endotelial hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu teşvik ederek nötrofil diapedezisine izin verir ve IL-1 aktivasyonunu uyarır. Sitokin kaskadı içinde, IL-1, kollajenaz aktivasyonu ile MMP'ler (stromelisin) üretmek için sinoviyositleri uyarır ve kırıkta yıkımına neden olur. IL-1, polimorfonükleer hücrelerin sinovyal dokulara göçünü kolaylaştıran bir kemoatraktandır. IL-1, NFkB-osteoprotegerin RANKL'ı düzenler ve osteoklast aktivasyonunu indükler. Bu inflamatuvar süreçler, hem RA'da hem de periodontitiste osteoliz ile sonuçlanır (4).

TNF- α PGE2 ve MMP üretimini yükselterek osteoklast stimülasyonuna neden olmaktadır. Bu, kemiklerde belirgin bir patojenik özellik olan kemik rezorpsiyonu ile

sonuçlanmaktadır. Kronik periodontitisli olgularda *P. gingivalis*'in bulunduğu periodontal bölgede proteazla aktive olan reseptör-2 (PAR2), IL 1 α , IL-6, IL-8 ve TNF- α 'nın daha yüksek ekspresyonu bildirilmiştir (106).

RA tedavisinin periodontal koşullar üzerindeki etkilerini ve periodontal tedavileri takiben RA koşullarının etkisini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. RA tedavisi ile ilgili çalışmalar DMARD'larla ilgiliyken, periodontal çalışmalar cerrahi olmayan periodontal tedavinin sistemik etkilerini değerlendirmektedir. Genellikle çalışmalar, periodontal müdahale sırasında RA tedavisi için anti-inflamatuar ilaç kullanan deneklerde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, sistemik inflamasyonu azaltmak için periodontal tedavinin ek etkileri, inflamasyonu kontrol etmek için rutin sistemik ilaçların (yani DMARDS) etkinliği ile maskelenmiş olabilir. Bir çalışmada, serum anti *P. gingivalis* titreleri, RA faktörü ve periodontal koşullar ile korele edilmiş ve DMARDS ile tedavinin, periodontal koşulları iyileştirdiği görülmüştür. Bu durum periodontitis ve RA arasındaki enfeksiyöz ilişkiyi desteklemektedir (107).

2.8. Yaşam Kalitesi Kavramı ve Ölçülmesi

1946 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO), sağlık terimini “yalnızca hastalığın bulunmayışı değil fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak tam bir iyilik hali” olarak tanımlamıştır (108). Yaşam kalitesi ise “bireylerin fiziksel olarak iyi olmasının yanı sıra, sosyo-ekonomik yönden yeterli, kendini geliştirmeye ve eğlenmeye zaman ayırması ve yaşamdan zevk almasıdır” şeklinde açıklanmıştır. Hastalık, sağlık ve yaşam kalitesi, birbirleriyle etkileşim halinde olan ve birlikte değerlendirilmesi gereken kavramlardır (109)(110). Bu kavramlar beraber değerlendirildiğinde, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (Health related quality of life) kavramı ortaya çıkmaktadır. Bu kavram, “bireyin hastalığı, uygulanan tedaviyi ve hasta üzerinde yarattığı etkileri nasıl algıladığının değerlendirilmesi” anlamına gelmektedir (111).

Klinisyenler sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçümü ile hastalarının sağlıklarını nasıl algıladıklarını ve değerlendirdiklerini anlamaktadır (112).

2.8.1. Ağız-Diş Sağlığı Kavramı ve Genel Sağlıkla Olan İlişkisi

Ağız ve diş sağlığı; beslenme, konuşma gibi temel işlevlerin yerine getirilmesine yardımcı olmakla birlikte bireylerin sosyalleşmesini sağlayıp, genel sağlığa da olumlu yönde etki etmekte olup herhangi bir bozukluk, bireylerin sosyal davranışlarının

psikolojlerini negatif yönde etkileyerek, yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır (113).

Ağız ve diş sağlığına bağlı yaşam kalitesi kavramı; bireylerin orofasiyal alandaki mevcut ağrı ve rahatsızlık gibi durumlardan dolayı, bireyin fonksiyonel, psikolojik ve sosyal durumunun nasıl etkilendiğini tanımlamaktadır (113).

Diş hekimliğinde ilk olarak 1976 yılında Jago ve arkadaşları, ağız sağlığının psikososyal etkilerini araştırarak bu konunun önemini vurgulamışlardır. Locker ve arkadaşları ise ağız ve diş sağlığı durumunun ölçülmesi için, Dünya Sağlık Örgütü'nün sakatlık, yetersizlik ve engellilik uluslararası sınıflamasını örnek alarak bir kavramsal iskelet önerisinde bulunmuşlardır. Bu kavramsal iskelet fonksiyonel ve psikososyal sonuçları kapsamaktadır (114)(115). Kavramsal iskelete göre diş kayıpları bireylerde bir sakatlığa neden olup konuşma, beslenme, günlük aktivitelerinde kısıtlılık, sosyalleşme anlamında yaşanılacak zorluklar gibi bireylerin yaşamları olumsuz etkilenmektedir. Bu iskelet ağız sağlığı ölçümlerinde temel olarak görülmektedir (112).

Locker'ın kavramsal iskeleti örnek alınarak oluşturulmuş ve günümüzde kullanılan değişik türde ağız sağlığı ölçümleri bulunmaktadır. Bunlar:

- Atchison ve Dolan'ın Geriatrik Oral Sağlık Değerlendirme İndeksi (GOSAI, Geriatric Oral Health Assessment Index, GOHAI) (1990) (116)
- Strauss ve Hunt'un Dental Etki Profili (Dental Impact Profile) (1993) (117)
- Slade ve Spencer'in Ağız Sağlığı Etki Profili (Oral Health Impact Profile, OHIP) (1994)(118)
- Leao ve Sheiham'ın Günlük Hayata Dental Etkiler (GHDE, Dental Impact on Daily Living, DIDL) (1996)(119)
- Adulyanon ve Sheiham'ın Günlük Performansa Oral Etki (GPOE, Oral Impacts on Daily Performances, OIDP) (1997) (120)
- McGrath ve Bedi'nin Ağız Sağlığı ile İlgili Yaşam Kalitesi - Birleşik Krallık (Oral Health Related Quality of Life-UK, OHRQoL-UK)(2000)(121)

2.8.1.1. Ağız ve Diş Sağlığının Etki Profili (Oral Health Impact Profile) (OHIP-14)

Ağız ve Diş Sağlığının Etki Profili (OHİP), Locker'ın kavramsal iskeletini baz alınarak 1994 yılında Slade ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Slade ve Spencer OHİP formunu oluştururken, özel muayenehaneler, diş hastanesi ve protez kliniğinde tedavi görmekte olan 64 hasta ile konuşarak, hastaların dental problemlerini değerlendirerek bu hastaların en fazla şikayet ettikleri konuları, Locker'ın kavramsal iskeletine göre bölümlere ayırmışlardır. Bu nedenle OHİP sorularının, temsili hasta gruplarıyla yapılan konuşmalar sonucu oluşturulmuş olması bu anketin en büyük avantajlarından biridir (112)(115).

OHİP, toplam 49 adet soru içeren 7 bölüme ayrılmıştır. Bu bölümler; fonksiyonel sınırlama, fiziksel ağrı, psikolojik rahatsızlık, fiziksel yetersizlik, psikolojik yetersizlik ve handikap ana başlıkları altında toplanmıştır. Slade, 49 soruluk OHİP formunu, 14 soruya indirerek kısaltılmış versiyonun da olumlu sonuçlar verdiğini bildirmiştir. OHİP-14, 14 adet soru ve her soruya verilebilecek 0- 4 arasında puanlanan 5 adet cevaptan oluşmaktadır. Bu cevaplar “hiçbir zaman, nadiren, bazen, sıklıkla ve her zaman” şeklindedir. OHİP-14 toplam skoru en fazla ise 56 en az 0'dır. Toplam skor arttıkça problemin şiddetinin arttığı ve yaşam kalitesinin azaldığı sonucuna varılmaktadır (122)(118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, 2020-2021 yılları arasında KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal hastalık ya da rahatsızlığı nedeniyle başvuran 80 sistemik olarak sağlıklı birey (sağlıklı kontrol grubu) ile RA rahatsızlığı nedeniyle takip ve tedavileri KTÜ Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yürütülen 80 RA'lı birey (RA grubu) olmak üzere toplam 160 kişi dahil edildi. Katılımcılar KTÜ Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı tarafından KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na yönlendirildi. Çalışmaya başlamadan önce çalışmanın amacı ve uygulanacak yöntemler çalışmaya dahil olan bireylere anlatıldı. Tüm katılımcılar 'Aydınlatılmış Onam Formu' nu (EK 1'de belirtilmiştir) okuyarak yazılı onaylarını verdiler. Bu çalışmada kullanılacak olan gereç ve yöntemlere yönelik Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulu'na başvuruldu ve 2019/198 etik kurul onayı elde edildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Bu çalışmaya dahil edilen test ve kontrol grubundaki hastalar için; hastalar için dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

- 18-80 yaş aralığında,
- Sigara kullanmayan veya son bir yıldır sigara kullanımını bırakmış hastalar

Bu kriterlere bağlı olarak çalışmamıza 160 birey (80 RA, 80 sistemik olarak sağlıklı) dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri şu şekildedir:

- Son 6 ayda periodontal tedavi görmüş olmak,
- Sürekli gargara kullanımı,
- Kadın ise, gebelik veya emzirme (laktasyon) döneminde olmak,
- Test grubu için, RA dışında periodontal dokular üzerindeki etkisi kabul görmüş sistemik hastalığı (hipertaniyon,diabet vb.) bulunan,
- Sigara kullanmak

3.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışmaya KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal rahatsızlıklar ya da kontrol için başvuran ve RA takip ve tedavileri KTÜ Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yürütülen RA hastası olan toplam 160 birey dahil edildi. Tüm hastaların medikal ve dental anamnezleri alındı. Çalışmada bireyler RA hastası olan ve olmayan şeklinde gruplara ayrıldı:

- **RA Grubu:** Romatoid artrit tanısıyla takip edilen hastalar (n=80)
RA⁺PS⁺ (RA'lı ve periodontal olarak sağlıklı bireyler) (n= 16),
RA⁺G⁺ (RA'lı ve gingivitisli bireyler) (n=34),
RA⁺P⁺ (RA'lı ve periodontitisli bireyler) (n=30) şeklinde alt gruplara ayrılmıştır.
- **Sağlıklı Kontrol Grubu:** Sistemik olarak sağlıklı hastalar (n=80)
RA⁻PS⁺ (sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireyler) (n=37)
RA⁻G⁺ (sistemik olarak sağlıklı ve gingivitisli bireyler) (n=36)
RA⁻P⁺ (n=7) (sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli bireyler) şeklinde alt gruplara ayrılmıştır.

3.4. Kaydedilen Demografik ve Davranışsal Ölçütler

Çalışmaya dahil edilen hastalarla ilgili genel parametreler şunlardır:

- Yaş
- Cinsiyet
- Eğitim durumu (ilkokul, ortaokul, lise, üniversite) ·
- Diş fırçalama sıklığı
- Diş ipi kullanımı sıklığı
- Sigara kullanımı (geçmişte kullandı, hiç kullanmadı)
- Son diş hekimi ziyareti

Demografik ve davranışsal özelliklere yönelik veri formu EK 2'de belirtilmiştir.

3.5. RA ve Uygulanan Tedaviler ile İlgili Kaydedilen Ölçütler

Çalışmaya dahil edilen hastaların RA ve uygulanan tedavilere yönelik kaydedilen parametreleri (EK 2) şu şekildedir:

- RA hastalık aktivite skoru (DAS28)

- RA serum belirteçleri (CRP, RF, Anti-CCP)
- RA tedavisi için kullanılan ilaçlar

3.6. Hastaların Periodontal Durumlarının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin klinik periodontal durumlarını belirlemek amacıyla aşağıdaki indeksler kullanıldı:

- Sondalama Cep Derinliği (SCD)
- Klinik Ataçman Düzeyi (KAD)
- Gingival İndeks (GI)
- Sondlamada Kanama İndeksi (SKI)
- Plak İndeksi (PI)

Ölçümler, William's Periodontal Sondu (William's Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak tek bir kişi tarafından (M.Y) yapıldı.

Çalışmaya katılan bireylerin klinik periodontal değerlendirmesinde AAP ve EFP tarafından geliştirilen “2017 periodontal hastalıklar sınıflandırması” kullanıldı.

Bireylerin periodontal verilerini elde etmeye yönelik olarak kullanılan form EK 3'te belirtilmiştir.

3.6.1. Sondalama Cep Derinliği

Sondalama cep derinliği (SCD) ölçümleri, mevcut her dişin mesio-bukkal, mesiolingual/palatinal, mid-bukkal, disto-bukkal, mid-lingual/palatinal ve disto-lingual olmak üzere 6 bölgesinden yapıldı.

Ölçüm yapılırken sonda herhangi bir kuvvet uygulamadan yalnızca sondun kendi ağırlığınca (25 gr) ve dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde uygulanmasına dikkat edildi. SCD belirlenirken, dişeti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe ölçüldü ve değerler milimetre (mm) cinsinden belirtildi.

Bireye ait SCD değeri hesaplanırken, ağızda ölçülen her alanın toplamının ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı $\times$ 6) bölünmesiyle hesaplandı.

3.6.2. Klinik Ataçman Düzeyi (KAD)

Klinik Ataçman Düzeyi (KAD) ölçümleri, mevcut her dişin mesio-bukkal, mesiolingual/palatinal, mid-bukkal, disto-bukkal, mid-lingual/palatinal ve disto-lingual olmak üzere 6 bölgesinden yapıldı.

KAD, sabit bir nokta olan mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafenin ölçülmesiyle hesaplandı.

Bireye ait KAD değeri hesaplanırken, ağızda ölçülen her alanın toplamının ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı $\times$ 6) bölünmesiyle hesaplandı.

3.6.3. Gingival İndeks (GI)

Diş etine yönelik inflamasyon varlığını ve şiddetini belirlemek için Loe ve Silness'in (50) tanımladığı gingival indeks (GI) kullanıldı. GI skorlaması şu şekilde yapıldı:

0: Sağlıklı diş eti.

1: Hafif inflamasyon, diş etinde hafif ödem ve renk değişikliği. Sondlamada kanama yoktur.

2: Orta derece inflamasyon, kızarıklık ve ödem vardır. Sondlamada kanama vardır.

3: Şiddetli inflamasyon, ileri derece kızarıklık, ödem, ülserasyonlar ve spontan kanama eğilimi bulunmaktadır.

Bireye ait GI ölçümleri, mevcut her dişin meziobukkal, distobukkal, mid-bukkal, mid-lingual/palatinal olmak üzere 4 bölgesinden yapıldı. Her bir bireye ait GI değeri hesaplanırken ağızda ölçülen her alanın toplamının değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı $\times$ 4) bölünmesiyle belirlendi.

3.6.4. Sondlamada Kanama İndeksi (SKI)

Sondlama ile meydana gelen dişeti kanaması, Ainamo ve Bay (51) tarafından oluşturulan Sondlamada Kanama İndeksi (SKI) ile değerlendirildi.

Pozitif (+): Sondlamada kanama var

Negatif (-): Sondlamada kanama yok

SKI ölçümü yapılırken William's periodontal sondu dişeti oluğu içerisinde yavaşça ve sondun sadece kendi ağırlığınca basınç uygulayarak gezdirildi. Bu işlem sonrasında 10

saniye içerisinde kanama oluyorsa (+), olmuyorsa (-) olarak kaydedildi. Bireye ait SKI, mevcut her dişin meziobukkal, distobukkal, mid-bukkal, mid-lingual/palatinal olmak üzere 4 bölgesinde kanama görülen alanların yüzdesi hesaplanarak yapıldı.

3.6.5. Plak İndeksi (PI)

Dişlerin çevresinde görülen plak birikiminin ölçümleri, Sillnes ve Løe'nin (52) tanımladığı plak indeksi (PI) kullanılarak kaydedildi. PI skorlaması şu şekilde yapıldı:

0: Dental plak yok.

1: Serbest diş eti kenarında ya da dişin komşu bölgesinde bulunan film şeklinde dental plak gözlenmektedir.

2: Diş eti kenarında, komşu diş yüzeyinde ve diş eti cebi içerisinde göz ile görülebilen dental plak bulunmaktadır.

3: Diş eti kenarında, komşu diş yüzeyinde ve diş eti cebi içerisinde oldukça fazla dental plak bulunmaktadır.

Bireye ait PI ölçümleri, mevcut her dişin meziobukkal, distobukkal, mid-bukkal, mid-lingual/palatinal olmak üzere 4 bölgesinden yapıldı. Her bir bireye ait PI değeri hesaplanırken ağızda ölçülen her alanın toplamının değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı $\times$ 4) bölünmesiyle belirlendi.

3.7. RA Serum Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

KTÜ Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Kliniği'nde RA hastalarının hastalık aktivitesinin takibi amacıyla 3 ayda 1 rutin olarak yapılan biyokimyasal analizleri için venöz kan örnekleri alındı. Analizler KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Bu analizler kapsamında serumda; CRP (mg/L), RF (IU/mL) ve anti-CCP (U/mL) seviyeleri ölçüldü.

3.8. RA Hastalarının Fiziksel Muayenesi

Hastaların rutin kontrol için gittikleri KTÜ Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Kliniği'nde fiziksel muayeneleri yapıldı. Fiziksel muayenede, RA aktivitesini değerlendirmek amacıyla "Disease Activity Score with 28 joints-ESR" (DAS28-ESR) skoru kullanıldı. Hastaya ait DAS28 skoru, bilgisayar programında, formüldeki 4 bileşenin (hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın genel

sağlığını değerlendiren VAS skoru ve kandaki ESR seviyesi) yerine yerleştirilmesiyle hesaplandı.

Hesaplanan değer; DAS-28 <2.6 iyileşme (ölçülebilen hastalık aktivitesi yok), $2.6 \leq \text{DAS-28} < 3.2$ düşük hastalık aktivitesi, $3.2 \leq \text{DAS-28} \leq 5.1$ orta hastalık aktivitesi, $\text{DAS-28} > 5.1$ yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirildi.

RA tedavisi için hastaların önceden kullandıkları ve şu an kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi.

3.9. Ağız Sağlığı Etki Profili-14 (OHIP-14) Değerlendirilmesi

Hastalardan klinik muayene öncesi OHIP-14 formunun doldurulması istendi. Anket sırasında hastaların soruları anladığından emin olmak için, hekim hastanın yanında hazır bulundu. OHIP-14 ölçeğindeki soruların değerlendirilmesinde beşli Likert tipi (250) skala kullanıldı. Cevapların skorlaması hiç:0, nadir:1, bazen:2, sık:3, çok sık:4 olacak şekilde yapıldı. Bu skorlamaya göre OHIP-14’ de, toplam skor en az 0, en fazla 56 olabilmektedir. Skorun yüksek olması yaşam kalitesinin düşük olduğuna işaret etmekte; bireylerin hayat kaliteleri de OHIP-14 toplam skorlarına göre çok yüksek (0-14), yüksek (15-28), düşük (29- 42) ve çok düşük (43-56) olmak üzere 4 ayrı şekilde değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda Slade tarafından önerilen, ağırlıklı skor (AS) hesaplama (OHIP-14/AS) adı verilen bir diğer değerlendirme yöntemi daha kullanılmıştır. Bu yöntemle göre OHIP-14/AS, fonksiyonel kısıtlılık, fiziksel ağrı, psikolojik huzursuzluk, fiziksel yetersizlik, psikolojik yetersizlik, sosyal uyumsuzluk ve engelli olmak (handikap) gibi ağırlık değerleri toplamaları 1 eden 7 alt grubu kapsamaktadır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. OHIP-14/AS ağırlık puanları(115)

ALAN	SORU	AĞIRLIK
FONKSİYONEL KISITLILIK	1. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile herhangi bir kelimeyi telaffuz etmekte sorunuz oldu mu?	0.51
	2. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden tat alma duyunuzun bozulduğunu hissettiniz mi?	0,49

FİZİKSEL AĞRI	3. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile ağzınızda ağrılı bir durum yaşadınız mı?	0.34
	4. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile yemek yemeyi rahatsız edici buldunuz mu?	0.66
PSİKOLOJİK HUZURSUZLUK	5. Daha önceden, dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili bilinç ve bilgiye sahip miydiniz? 0.45?	0.45
	6. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden gerginlik hissettiniz mi?	0.55
FİZİKSEL YETERSİZLİK	7. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile diyetinizin tatmin edici olmadığı oldu mu?	0.52
	8. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile yemeğinizi yarıda bırakmak zorunda kaldınız mı?	0.48
PSİKOLOJİK YETERSİZLİK	9. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile gevşemede zorlandığınız oldu mu?	0.60
	10. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile utandığınız bir durum oldu mu?	0.40
SOSYAL UYUMSUZLUK	11. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile diğer insanlara az da olsa asabi davrandığınız oldu mu?	0.62
	12. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile her zaman yaptığınız işinizi yapmada herhangi bir zorluk yaşadınız mı?	0.38
ENGELLİLİK	13. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile genelde hayatın daha az tatmin edici olduğu hissine kapıldınız mı?	0.59
	14. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile fonksiyonlarınızı tümüyle yapamayacak duruma geldiniz mi?	0.41

3.10. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U ve Ki-Kare testleri kullanıldı. $P<0.05$ düzeyindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza 18-70 yaş aralığında 160 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması RA grubu için $50,51 \pm 12,98$ ve sağlıklı kontrol grubu için $49,27 \pm 9,66$ olarak tespit edildi. Hastaların yaşlarının ortanca, ortalama (ort), standart sapma(ss), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 4.1.'de gösterilmektedir.

Yaş ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.1.Hastaların gruplara göre yaş dağılımları

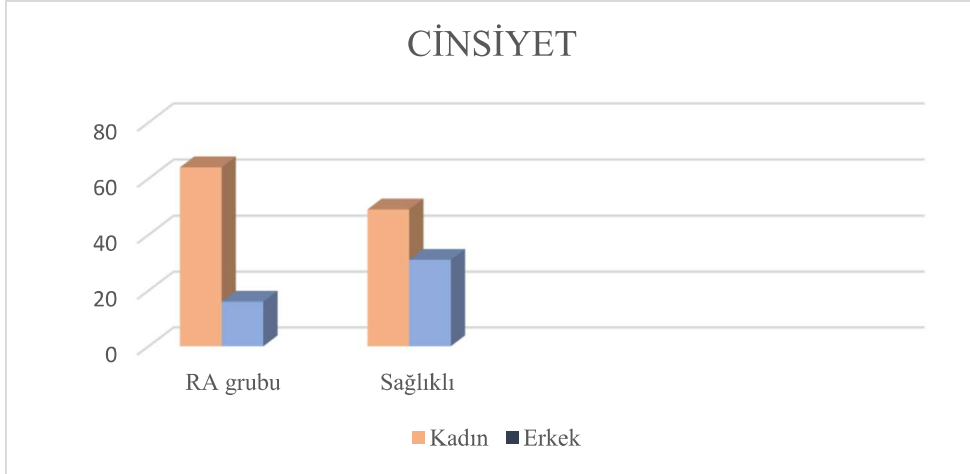
	n	Min-Max	Ortalama $\pm$ Ss	Ortanca	p
RA Grubu	80	18-70	$50,51 \pm 12,98$	52,5	0,323
Sağlıklı Kontrol Grubu	80	22-61	$49,27 \pm 9,66$	51	

Cinsiyet dağılımı RA grubu için %80'i (n=64) kadın ve %20'si (n=16) erkek; sağlıklı kontrol grubu için ise %61,2'si (n=49) kadın ve %38,7'si (n=31) erkek olarak tespit edildi. Hastaların cinsiyetlerinin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.2. ve Şekil 4.1.'de verilmiştir.

Cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 4.2. Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımları

		n	%	p
RA Grubu	Kadın	64	80	0,006*
	Erkek	16	20	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Kadın	49	61,2	
	Erkek	31	38,7	



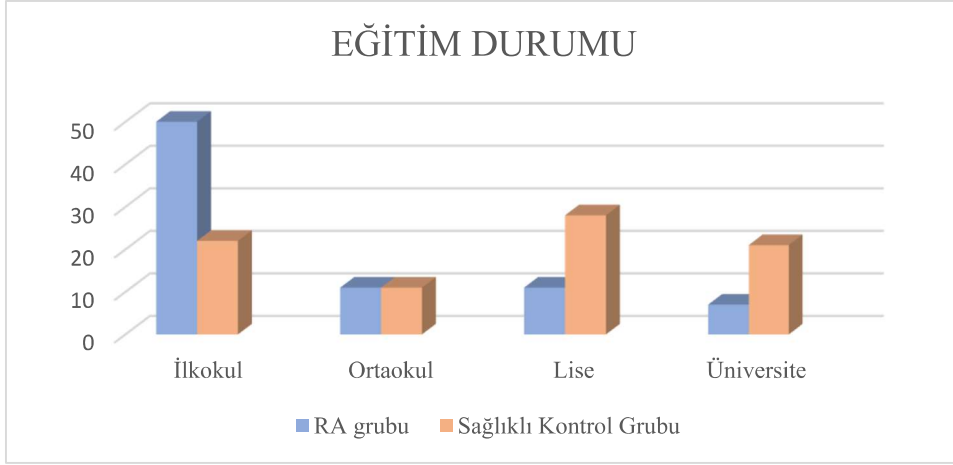
Şekil 4.1.Hastaların cinsiyetlerinin gruplar arası dağılımı

Grupların eğitim durumu RA grubunda %1,3'ü (n=1) eğitim görmemiş, %62,5'i (n=50) ilkokul, %13,8'i (n=11) ortaokul, %13,8'i (n=11) lise ve %8,8'i (n=7) üniversite; sağlıklı kontrol grubunda %20'si (n=16) ilkokul, %13,8'i (n=11) ortaokul, %40'ı (n=32) lise ve %26,3'ü (n=21) üniversite olarak tespit edildi. Hastaların eğitim durumları arasındaki karşılaştırması Tablo 4.3. ve şekil 4.2.'de verilmiştir.

Eğitim durumları gruplar arası karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). RA grubunda ilkokul mezunu bireylerin sayısı fazla iken sağlıklı kontrol grubunda lise ve üniversite mezunu bireylerin sayısı daha yüksekti.

Tablo 4.3. Hastaların gruplara göre eğitim durumlarının dağılımları

		n	%	p
RA Grubu	Yok	1	1,3	0,001*
	İlkokul	50	62,5	
	Ortaokul	11	13,8	
	Lise	11	13,8	
	Üniversite	7	8,8	
Sağlıklı Kontrol Grubu	İlkokul	22	27,5	0,001*
	Ortaokul	11	13,8	
	Lise	28	35	
	Üniversite	21	26,3	



Şekil 4.2.Hastaların eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırması

Fırçalama sıklığı RA grubunda %28,8'i (n=23) nadir, %40'ı (n=32) günde 1, %27,5'i (n=22) günde 2 ve %3,8'i (n=3) günde 3; sağlıklı kontrol grubunda %3,8'i (n=4) nadir, %38,8'i (n=31) günde 1, %40'ı (n=32) günde 2 ve %17,5'i (n=14) günde 3 olarak tespit edildi. Hastaların fırçalama sıklığı arasındaki karşılaştırması Tablo 4.4.'de verilmiştir.

Fırçalama sıklığı gruplar arası karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık-saptandı ($p<0,05$). RA grubunda nadir fırçalayan bireylerin sayısı sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla iken sağlıklı kontrol grubu için günde 2 defa fırçalayan bireylerin yüzdesi en yüksekti.

Tablo 4.4. Hastaların gruplara göre fırçalama sıklığı dağılımları

	Fırçalama sıklığı	n	%	p
RA Grubu	Nadir	23	28,8	0,001*
	Günde 1	32	40	
	Günde 2	22	27,5	
	Günde 3	3	3,8	
Sağlıklı Kontrol Grubu	Nadir	4	3,8	
	Günde 1	31	38,8	
	Günde 2	32	40	
	Günde 3	14	17,5	

4.2. Klinik Bulgular

4.2.1. Klinik Periodontal Durum ve Periodontal Parametrelerin Grup İçi Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

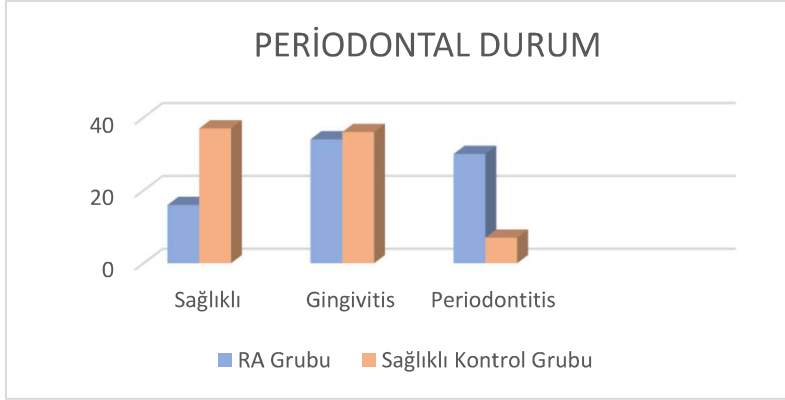
Çalışmamıza katılan bireylerin periodontal durumları, güncel olarak 2017 yılında oluşturulan periodontal hastalık ve durum sınıflamasına göre belirlenerek Tablo 4.5.'de ve Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.

Mevcut periodontal durum, RA grubunda %20'si (n=16) sağlıklı, %43,5'i (n=34) gingivitis ve %37,5'i (n=30) periodontitis; sağlıklı kontrol grubunda %46,2'si (n=37) sağlıklı, %45'i (n=36) gingivitis ve %8,8'i (n=7) periodontitis olarak tespit edildi.

Periodontal durumlar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p<0,05$). Gingivitisli bireylerin sayısı her iki grup için benzerken, periodontitisli bireylerin sayısı RA grubunda; periodontal olarak sağlıklı bireylerin sayısı ise sağlıklı kontrol grubunda yüksekti.

Tablo 4.5.Periodontal durumların grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları

Gruplar	Alt Gruplar	n	%
RA Grubu	RA ⁺ PS ⁺	16	20
Sağlıklı Kontrol Grubu	RA ⁻ PS ⁺	37	46,2
RA Grubu	RA ⁺ G ⁺	34	42,5
Sağlıklı Kontrol Grubu	RA ⁻ G ⁺	36	45
RA Grubu	RA ⁺ P ⁺	30	37,5
Sağlıklı Kontrol Grubu	RA ⁻ P ⁺	7	8,8



Şekil 4.3.Periodontal durumların gruplar arası dağılımları

Hastaların periodontal parametreleri; sondalama derinliği (SD), klinik ataçman düzeyi (KAD), sondalamada kanama indeksi (SKI), gingival indeks (GI), plak indeksi (PI) olarak kaydedildi.

Klinik periodontal parametrelerin grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.6.'de ve Şekil 4.4.'de gösterilmektedir.

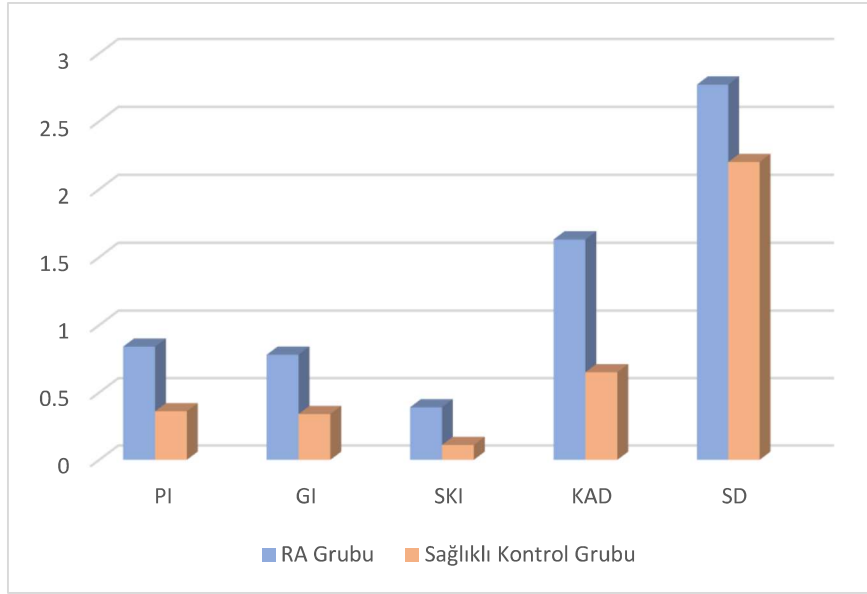
Klinik periodontal parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Tüm parametreler RA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Tablo 4.6. Klinik periodontal parametrelerin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları

Klinik Parametreler	Gruplar	n	Ortalama±standart sapma	Ortanca	p
SD (mm)	RA Grubu	80	2,77±0,12	2,28	0,000*
	Sağlıklı Kontrol Grubu	80	2,20±0,06	2,07	
KAD	RA Grubu	80	1,63±0,16	0,12	0,000*
	Sağlıklı Kontrol Grubu	80	0,65±0,02	0,00	
PI	RA Grubu	80	0,84±0,08	0,56	0,000*
	Sağlıklı Kontrol Grubu	80	0,36±0,02	0,35	
GI	RA Grubu	80	0,78±0,07	0,60	0,000*
	Sağlıklı Kontrol Grubu	80	0,34±0,02	0,35	
SKI	RA Grubu	80	0,39±0,04	0,27	0,000*
	Sağlıklı Kontrol Grubu	80	0,11±0,01	0,10	

SD: sondalama derinliği, KAD: klinik ataçman düzeyi, SKI: sondalamada kanama indeksi,

GI: gingival indeks, PI: plak indeksi n: hasta sayısı



Şekil 4.4.Klinik periodontal parametrelerin gruplar arası dağılımları

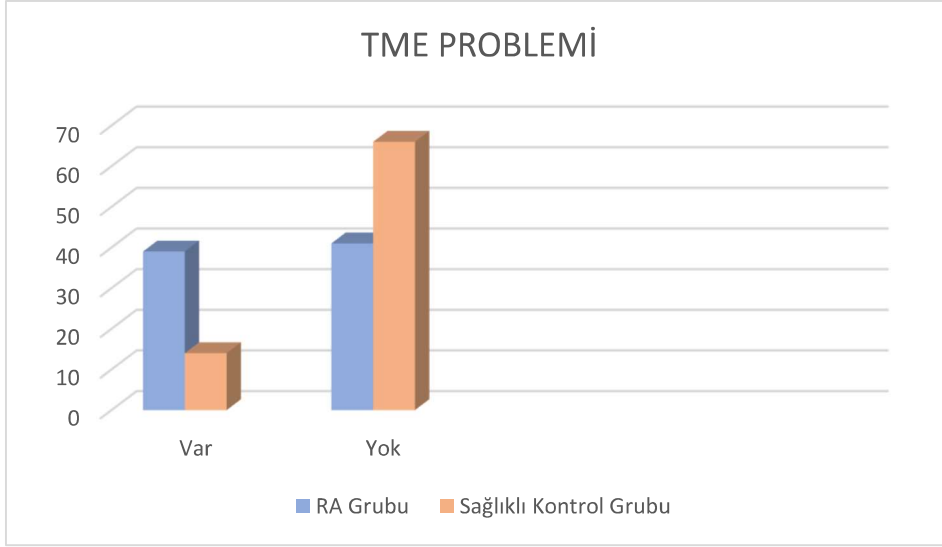
4.2.2. Temporomandibular Eklem Problemlerinin Grup İçi Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

Temporomandibular eklem (TME) problemlerinin grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.7.'de gösterilmektedir.

TME problemi gruplar arası karşılaştırıldığında RA grubundaki bireylerin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 4.7. TME problemlerinin grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları

TME Problemi	Var (n) (%)	Yok (n) (%)	p
RA grubu	39 %48,8	41 %51,3	0,001*
Sağlıklı Kontrol Grubu	14 %17,5	66 %82,5	



Şekil 4.5. TME problemlerinin gruplar arası dağılımı

4.3. Korelasyonlar

4.3.1. Klinik Periodontal Parametreler ile Serum RA Belirteçlerinin Korelasyon Verilerinin Değerlendirilmesi

Klinik periodontal parametreler ile serum RA belirteçlerinin korelasyonları Tablo 4.8’de gösterilmektedir.

Serum CRP düzeyi periodontal parametreler arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir korelasyon saptandı ($p < 0.05$).

Serum RF/anti-CCP seviyesi ve klinik periodontal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.8. Klinik periodontal parametreler ile serum RA belirteçlerinin korelasyonları

	CRP	p	RF/Anti-CCP	p
	Korelasyon katsayısı		Korelasyon katsayısı	
PI	0,25	0,024*	-0,071	0,53
GI	0,29	0,009**	-0,002	0,98
SKI	0,27	0,012*	0,000	0,99
KAD	0,28	0,011*	-0,17	0,12
SD	0,22	0,043*	-0,16	0,14

Spearman Korelasyon Testi ($p < 0,05$; ** $p < 0,01$)*

4.3.2. Periodontal Durum ile Serum RA Belirteçlerinin Korelasyon Verilerinin Değerlendirilmesi

Periodontal durum ile serum RA belirteçlerinin korelasyonları Tablo 4.9'da gösterilmektedir.

Serum CRP seviyesi ve periodontal durum arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyli ve pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p < 0,05$).

RA'lı grupta periodontitis hastalarının serum CRP seviyesi gingivitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$).

Serum RF/anti-CCP seviyeleri ve periodontal durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Grup içindeki gingivitis, periodontitis ve sağlıklı hastaların serum RF/anti-CCP seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.9. Periodontal durum ile serum RA belirteçlerinin korelasyonları

	Periodontal Durum	P
	Korelasyon katsayısı	
CRP	0,30	0,007**
RF/ anti-CCP	-0,027	0,81

Spearman Korelasyon Testi ($p<0,05$; ** $p<0,01$)*

4.3.3. Klinik Periodontal Parametreler ile RA Hastalık Aktivite Skoru (DAS-28) Korelasyon Verilerinin Değerlendirilmesi

Klinik periodontal parametreler ile RA hastalık aktivite skoru (DAS-28) Tablo 4.10.'da gösterilmektedir.

Klinik periodontal parametreler ile DAS-28 arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0,01$).

Tablo 4.10. Klinik periodontal parametreler ile DAS-28 korelasyonları

		PI	GI	SKI	KAD	SD
DAS-28	Korelasyon katsayısı	0,52	0,60	0,68	0,59	0,69
	P	0,001**	0,001**	0,001**	0,007*	0,004**

Spearman Korelasyon Testi ($p<0,05$; ** $p<0,01$)*

4.3.4. Periodontal Durum ile RA Hastalık Aktivite Skoru (DAS-28) Korelasyon Verilerinin Değerlendirilmesi

Periodontal durum ile RA hastalık aktivite skoru (DAS-28) arasındaki korelasyon Tablo 4.11.'de gösterilmektedir.

Periodontal durum ile DAS-28 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ve orta düzeyli bir korelasyon saptandı ($p<0,01$).

Tablo 4.11. Periodontal durum ile DAS-28 korelasyonları

		Periodontal durum
DAS-28	Korelasyon katsayısı	0,691
	p	0,001**

Spearman Korelasyon Testi ($p < 0,05$; ** $p < 0,01$)*

Grup içindeki periodontitis, gingivitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DAS-28 skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (Tablo 4.12.) ($p < 0,05$).

Periodontitisli bireylerin DAS-28 skorları hem gingivitis hem de periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek saptanırken ($p < 0,05$), gingivitisli ve periodontal olarak sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.13.) ($p > 0,05$).

Tablo 4.12. Gingivitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerin DAS-28 skorları karşılaştırması

	Periodontal Durum	n	ortalama±standart sapma	Min/max	p
DAS-28	RA⁺PD⁻	16	2,41±2,22	1,17/4,32	0,001*
	RA⁺GİN⁺	34	2,30±0,69	1,31/3,92	
	PD⁺PD⁺	30	4,43±0,72	2,99/5,70	

Tablo 4.13. Periodontal durumların DAS-28 skorlarının ikili şekilde karşılaştırılması

DAS-28		Sağlıklı (p)	Gingivitis (p)	Periodontitis (p)
	Sağlıklı	-	0,976	0,000*
	Gingivitis	0,976	-	0,000*

4.4. Ağız Sağlığı Etki Profili-14 (OHIP-14) Anketi Bulguları

RA'lı ve sistemik olarak sağlıklı hastalardan alınan OHIP-14 anketine ait frekans analizi Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. OHIP-14 formu ve sorulara verilen cevapların dağılımları

OHİP-14 SORULARI	GRUPLAR	HİÇ		NADİR		BAZEN		SIK		ÇOK SIK	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
SORU 1	RA grubu	43	53,7	8	10	16	20	12	15	1	1,2
	Sağlıklı kontrol	58	72,5	15	18,7	6	7,5	1	1,2	0	0
SORU 2	RA grubu	60	75	10	12,5	8	10	0	0	2	2,5
	Sağlıklı kontrol	73	92,2	1	1,2	6	7,5	0	0	0	0
SORU 3	RA grubu	11	13,7	14	17,5	34	42,5	39	48,7	2	2,5
	Sağlıklı kontrol	25	31,2	22	27,5	23	28,5	9	11,2	1	1,2
SORU 4	RA grubu	36	45	13	16,2	11	13,7	20	25	0	0
	Sağlıklı kontrol	38	47,5	21	26,2	14	17,5	5	6,2	2	2,5
SORU 5	RA grubu	24	30	12	15	21	26,5	14	17,5	9	11,2
	Sağlıklı kontrol	18	22,5	12	15	23	28,7	14	17,5	13	16,2
SORU 6	RA grubu	33	41,2	10	10	22	27,5	13	16,2	2	2,5
	Sağlıklı kontrol	26	36,2	25	31,2	20	25	5	6,2	1	1,2
SORU 7	RA grubu	44	55	16	20	16	20	4	5	0	0
	Sağlıklı kontrol	58	72,5	11	13,7	7	8,7	4	5	0	0
SORU 8	RA grubu	62	77,5	12	15	5	6,2	1	1,2	0	0

	Sağlıklı kontrol	61	76,2	12	15	5	6,2	1	1,2	1	1,2
SORU 9	RA grubu	45	56,2	10	12,5	20	25	5	6,2	0	0
	Sağlıklı kontrol	48	60	20	25	10	12,5	2	2,5	0	0
SORU 10	RA grubu	43	53,7	16	20	11	13,7	10	12,5	0	0
	Sağlıklı kontrol	38	47,5	27	33,7	12	15	2	2,5	1	1,2
SORU 11	RA grubu	42	52,5	14	17,5	20	25	4	5	0	0
	Sağlıklı kontrol	54	67,5	15	18,7	11	13,7	0	0	0	0
SORU 12	RA grubu	44	55	13	16,2	21	26,2	2	2,5	0	0
	Sağlıklı kontrol	59	73,7	14	17,7	7	8,7	0	0	0	0
SORU 13	RA grubu	61	76,2	13	16,2	5	6,2	1	1,2	0	0
	Sağlıklı kontrol	64	80	10	12,5	3	3,7	3	3,7	0	0
SORU 14	RA grubu	64	80	7	8,7	8	10	1	1,2	0	0
	Sağlıklı kontrol	77	96,2	2	2,5	1	1,2	0	0	0	0

RA'lı ve sistemik olarak sağlıklı hastalardan alınan OHIP-14 alt kategorilerine ait verilerin karşılaştırması Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Gruplar karşılaştırıldığında fonksiyonel limitasyon, fiziksel ağrı ve sosyal yetersizlik açısından RA grubu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.15. RA'lı ve sistemik olarak sağlıklı hastalardan alınan OHIP-14 alt kategorileri verilerin karşılaştırılması

		n	Min/max	Ort±ss	Ortanca	p
Fonksiyonel Limitasyon	RA Grubu	80	0,00/8,00	1,42±1,7	1,00	0,000*
	Sağlıklı kontrol grubu	80	0,00/5,00	0,53±1,04	0,00	
Fiziksel ağrı	RA Grubu	80	0,00/6,00	3,02±1,6	3,00	0,000*
	Sağlıklı kontrol grubu	80	0,00/7,00	2,12±1,6	2,00	
Psikolojik Rahatsızlık	RA Grubu	80	0,00/6,00	2,91±1,6	3,00	0,817
	Sağlıklı kontrol grubu	80	0,00/8,00	2,95±1,81	3,00	
Fiziksel Yetersizlik	RA Grubu	80	0,00/6,00	1,06±1,3	1,00	0,221
	Sağlıklı kontrol grubu	80	0,00/6,00	0,83±1,2	0,00	
Psikolojik Yetersizlik	RA Grubu	80	0,00/6,00	1,63±1,6	1,00	0,965
	Sağlıklı kontrol grubu	80	0,00/5,00	1,56±1,4	1,00	
Sosyal Yetersizlik	RA Grubu	80	0,00/5,00	1,58±1,6	1,00	0,049*
	Sağlıklı kontrol grubu	80	0,00/4,00	0,96±1,07	1,00	
Handikap (Engel)	RA Grubu	80	0,00/6,00	0,68±1,1	0,00	0,054
	Sağlıklı kontrol grubu	80	0,00/4,00	0,41±0,93	0,00	

OHİP-14 toplam skoru ve gruplar arası karşılaştırma Tablo 4.16'da verilmiştir.

OHİP-14 toplam skoru, gruplar arası karşılaştırıldığında RA grubundaki bireylerin skorlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.16. OHİP-14 toplam skorunun gruplar arası karşılaştırılması

	n	Ort±SS	Ortanca	Min-max	p
RA grubu	80	12,2±0,7	12	0-30	0,000*
Sağlıklı Kontrol Grubu	80	9±0,6	8	1-34	

Anketten çıkan sonuçlara göre, RA grubundaki bireylerin %63,7'si (n=51) ağız sağlığı ile ilişkili olarak çok yüksek, %31,2'si (n=28) yüksek, %1,2'si (n=1) düşük yaşam kalitesine sahip olarak kategorize edilirken sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin %87,5'i (n=70) çok yüksek, %11,2'si (n=9) yüksek ve %1,2'si (n=1) düşük yaşam kalitesine sahip olarak saptandı. Çok düşük yaşam kalitesine sahip birey bulunmamaktadır (Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. Hastaların OHIP-14 toplam skorlarına göre yaşam kalitesi kategorileri

Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi (OHIP-14 toplam skor)	RA Grubu n (%)	Sağlıklı Kontrol Grubu n (%)
Çok yüksek (0-14)	51 (63,7)	70 (87,5)
Yüksek (15-28)	28 (31,2)	9 (11,2)
Düşük (29-42)	1 (1,2)	1 (1,2)
Çok düşük (43-56)	0	0

RA grubu ve sağlıklı kontrol grubu için OHIP-14 toplam skorları ile periodontal parametreler ve periodontal durum arasındaki ilişki Tablo 4.18.'de verilmiştir.

RA grubu için OHIP-14 ile periodontal durum ve periodontal parametreler arasında pozitif yönlü, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptadı(p<0,01).

Sağlıklı kontrol grubu için OHIP-14 ile SKI, SD ve periodontal durum arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (p<0,05).

Tablo 4.18. OHİP-14 toplam skorları ile periodontal parametreler ve periodontal durum korelasyonları

		PI	GI	SKI	KAD	SD	Periodontal durum
OHİP-14 RA Grubu	Korelasyon Katsayısı	0,32	0,37	0,32	0,30	0,31	0,31
	p	0,003**	0,001**	0,001**	0,003**	0,005*	0,005**
OHİP-14 Sağlıklı Kontrol Grubu	Korelasyon Katsayısı	0,156	0,185	0,28	0,204	0,22	0,28
	p	0,167	0,101	0,012*	0,069	0,04*	0,01*

Spearman Korelasyon Testi ($p < 0,05$; ** $p < 0,01$)*

OHİP-14 ile DAS-28 skoru arasında pozitif yönlü ve zayıf düzeyde bir korelasyon saptanırken istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.19.) ($p > 0,05$).

Tablo 4.19. OHİP-14 ile DAS-28 skoru korelasyonu

		DAS-28
OHİP-14	Korelasyon Katsayısı	0,04
	p	0,71

Spearman Korelasyon Testi ($p < 0,05$; ** $p < 0,05$)*

5. TARTIŞMA

Romatoid artrit en yaygın kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Romatoid artrit öncelikle eklemleri tutar, ancak romatoid nodüller, pulmoner tutulum veya vaskülit gibi eklem dışı bulguları olan ve sistemik komorbiditeleri içeren bir sendrom olarak düşünülmelidir (123).

Romatoid artrit hem birey hem de toplum için önemli bir yük getiren kronik bir hastalıktır (124). Bireysel yük; fiziksel işlevde, yaşam kalitesinde ve kümülatif komorbid riskte azalma ile birlikte kas-iskelet sistemi bozukluklarından kaynaklanır (125). Sosyoekonomik yük ise doğrudan tıbbi tedavilerin yanı sıra maliyetler, işlevsel sakatlığın, azalan iş kapasitesinin ve toplumsal katılımın azalmasının bir sonucudur. Teşhisi erken koyma, tedaviye hemen başlama ve iltihabı kontrol altına almak ve sonuçta ortaya çıkan hasarı azaltmak veya önlemek için yeni tedavi stratejileri tasarlama çabaları çok önemlidir (126).

Romatoid artrit, kuzeyden güneye (kuzey yarımkürede) ve kentsel alanlardan kırsal alanlara doğru belirgin bir azalma ile birlikte %0.5 ila %1'lik bir insidansa sahiptir (127). Pozitif bir aile öyküsü, RA riskini yaklaşık üç ila beş kat artırır; ikizlerde uyum oranları artar bu da patogeneizde genetik faktörlerin rolü olduğunu gösterir (128). Romatoid artrit kalıtsallığının şu anda seropozitif RA için %40-65 olduğu, ancak seronegatif hastalık için daha düşük (%20) olduğu tahmin edilmektedir (129).

Tek nükleotid polimorfizmlerini kullanan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları RA riski ile ilişkili yüzden fazla lokus karakterize etmiştir ve bu lokusların çoğu bağışıklık mekanizmalarını içerir ve bazıları diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla ortaktır (130).

HLA sistemi (özellikle HLA-DRB1), patogeneizde peptit bağlanmasını güçlü bir şekilde içeren baskın etki olmaya devam etmektedir (131). Hastalıkla ilişkili aleller, peptit bağlama oluğunda (paylaşılan epitop olarak adlandırılan) ortak amino asit dizilerini paylaşır (71). Ayrıca, bazı HLA genotipleri özellikle daha agresif eroziv hastalık ve daha yüksek ölüm oranı ile ilişkilidir ve peptit bağlanmasının çok önemli bir rolüne işaret eder (132).

Diğer genetik lokuslar; değiştirilmiş kostimülatör yollar, sitokin sinyali (CD28, CD40), lenfosit reseptör aktivasyon eşiği (PTPN22) ve doğuştan gelen immün aktivasyon yoluyla tek başına veya kümülatif olarak aracılık edilen daha küçük fonksiyonel etkilere

katkıda bulunur (133). Paylaşılan epitoplu hastalarda artan RA riski, ACPA'lar karşı otoantikorların ve IgG'ye (RF) karşı otoantikorların seropozitifliği ile bağlantılıdır. Romatoid artrit için bu karakteristik otoantikorlar, tanı anında hastaların %50-70'inde bulunur ve hastalık seyri boyunca dikkate değer bir stabiliteye sahiptir (134). Paylaşılan epitopun ACPA-negatif ve RF-negatif romatoid artrit ile yalnızca zayıf ilişkisi vardır (132).

P. gingivalis'in (periodontitiste sıklıkla bulunan bir bakteri) anormal sitrülasyonu teşvik ettiğini ve endojen ekspresyon yoluyla sitrülüne peptitlere karşı lokal tolerans ihlaline neden olduğunu öne sürülmüştür (135).

Romatoid artritte sinovitisin hücresel bileşimi, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini (örn., monositler, dendritik hücreler, mast hücreleri ve doğuştan gelen lenfoid hücreler) ve adaptif bağışıklık hücrelerini (örn., T-yardımcı-1 ve T-yardımcı-17 hücreleri, B hücreleri) içerir (123). Sinovyal bölmedeki inflamatuvar ortam, karmaşık bir sitokin ve kemokin ağı tarafından düzenlenir; klinik müdahaleler, bu bileşenlerden TNF, IL-6 ve muhtemelen granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörün süreç için gerekli olduğunu açıkça gösterirken, diğerleri (IL-1 ve çeşitli lenfokinler gibi) daha az önemli olabilir. Sitokinler ve kemokinler, endotel hücrelerini aktive ederek ve sinovyal bölme içinde biriken bağışıklık hücrelerini çekerek inflamatuvar yanıtın indüklenmesine veya şiddetlenmesine yol açar.

Aktive edilmiş fibroblastlar, birikmiş aktive edilmiş T hücreleri ve B hücreleri ve monositler ve makrofajlar ile birlikte, nihayetinde T hücreleri, B hücreleri ve fibroblastlar üzerinde eksprese edilen nükleer faktör κ B ligandının (RANKL) ile makrofajlar, dendritik hücreler ve preosteoklastlar üzerindeki RANK reseptör aktivatörü aracılığıyla osteoklast oluşumunu tetikler (136)(137).

Periodontal hastalıklar diş etinde ödem, kızarıklık ve sondalamada kanama ile başlayan inflamatuvar süreç, hastalığın ilerlemesi ile periodontal alanda kolonize olan mikroorganizmalar ve konak immün-inflamatuvar cevabı arasındaki etkileşim ile sonuçlanır. Periodontal ligamentin yıkımı, kemik kaybı, periodontal cebin derinleşmesi gibi geri dönüşümsüz histopatolojik değişimler ortaya çıkar (138)(139). Bu nedenlerle periodontitis ile beraber fonksiyon ve estetik kayıplar ortaya çıkabilmekte ve bu kayıplar, yaşam kalitesini azaltan toplumun temel sağlık problemlerinden birisi olarak görülmektedir (140).

Diş yüzeyinde mikroorganizmaların organize olmaya başlaması ile mikrobiyal dental plak oluşur. Subgingival floranın değişimiyle periodontopatojen bakteriler periodontal dokulara invaze olmaya başlar, bakterilere ait virülans faktörleri ve konağın immün yanıtıyla ortaya çıkan inflamatuvar yol periodontal doku yıkımına neden olur (141)(142). Bakteri ve lipopolisakkaritlerin etkisi ile meydana gelen konak yanıtıyla birlikte lenfosit, nötrofil, makrofaj ve mast hücreleri ortaya çıkar (143). Bunlara bağlı olarak proinflamatuvar sitokin salınımı gerçekleşir ve buna bağlı olarak oluşan konak yanıtındaki bireysel modifikasyonlar nedeniyle inflamatuvar sitokin salınımı da etkilenir. Bu periodontal yıkım evresinde CRP, lökositoz, TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın serum seviyelerinde artış görülür (144).

Ağız ve diş sağlığının değerlendirilmesi amacıyla, klinik olarak bazı ölçümler yapılmaktadır. Yapılan bu ölçümler hastalığın yalnızca mevcut durumu hakkında bilgi vermekte; bireylerin yaşam kalitesinin, fonksiyonel ve psikososyal durumlarının ağız sağlığından nasıl etkilendiği konusunda eksik kalmaktadır. Günümüzde hasta odaklı değerlendirmelere yani bireyin hastalığı, uygulanan tedaviyi ve üzerinde yarattığı etkileri nasıl algıladığının değerlendirilmesine büyük önem verilmektedir (145). Hasta odaklı değerlendirmelerde birçok ölçek kullanılmakta olup, özellikle ağız sağlığı yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde, kullanılacak olan ölçeği seçmek çok önemlidir. Strassburger ve arkadaşları 2004 yılında gerçekleştirmiş oldukları literatür taramasında, 1980 yıllarından sonra geçerliliği ve güvenilirliği ispat edilerek sıkça kullanılmaya başlanan ölçeklerden birinin OHİP olduğunu bildirmişlerdir (146).

İnflamatuvar bir hastalık olması sebebiyle periodontal hastalıkların (gingivitis/periodontitis) genel sağlık üzerine etkisi yıllardır araştırılmakta olan bir konudur (147)(148). Hipertansiyon, diyabet, KOAH, RA gibi sistemik hastalıklara sahip bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda periodontitis prevalansının bazı hastalarda yüksek bulunurken bazılarında bulunmaması, daha çeşitli toplumlarda daha fazla sayıda çalışma yaparak etkileşimin öğrenilmesi ve gerekli tedavi protokollerinin sağlanarak bireylerin yaşam kalitelerinin artırılması hedeflenmiştir (149).

RA hastalarının çoğunda en çok etkilenen bölgeler el bileği ve parmaklar olduğu için el hareketlerinde oluşabilecek kısıtlılıklar bireylerin oral hijyeni sağlamada yetersizliklerine neden olarak daha fazla plak ve çürük riski doğuracaktır. Bu durum daha fazla periodontal hastalık görülme riskini artabilir (150).

2017 yılında yapılan yeni periodontal, peri-implant hastalıkları ve durumları sınıflandırması çalışmalarında RA, periodontal ataçmanı etkileyen sistemik hastalıklar içerisinde bildirilerek önemi vurgulanmıştır (151).

Araştırmamız, kesitsel araştırma olarak planlanmış olup test grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. Test grubuna RA'lı bireyler, kontrol grubuna ise randomize olarak seçilen herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan bireyler dahil edilmiştir. Bu konuda Türkiye'de yapılan diğer araştırmalara bakıldığında bazı çalışmalarda kontrol grubu sayısı test grubu sayısından daha yüksek belirlenirken yaptığımız bu çalışmada gruplardaki birey sayıları eşit tutulmuştur (152)(153)(154).

Literatürde 2014 yılında yayınlanmış, en geniş kapsamlı kesitsel araştırmada 287 RA'lı birey, 330 osteoartritli birey olmak üzere toplam 617 birey çalışmaya dahil edilmiştir (155). Ancak bu çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun osteoartrit hastalarından oluşması osteoartritin periodontal dokuları etkileyen hastalıklardan birisi olma ihtimali nedeniyle önemli bir eksikliktir (151). Bu açıdan çalışmamıza osteoartrit, diyabet, hipertansiyon gibi periodontal açıdan risk oluşturma ihtimali bulunan hastalıklar dahil edilmemiştir. Fakültemize başvuran ve herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan bireyleri kontrol grubuna dahil etmeye özen gösterdik. Aynı zamanda yalnızca RA'nın periodontal dokular üzerindeki etkisini görmek istediğimiz için çalışmamızdaki test grubuna periodontal dokulara olan etkisi kabul görmüş sistemik hastalıkları (diyabet, hipertansiyon vs) bulunan RA hastaları dahil edilmemiştir.

Milkus ve arkadaşlarının yaptığı yukarıda bahsetmiş olduğumuz çalışmada ölçümlerin dört farklı hastanede dört farklı diş hekimi ya da periodontolog tarafından gerçekleştirilmesi nedeniyle, katılımcı sayısının yüksek olması beklenen bir durumdur. Bununla birlikte bu durum birden fazla gözlemci ile birlikte yapılan çalışmada gözlemcilerin önceden alınmış kararlara bağlı kalması ve kayıtların tutarlı olmasını sağlamanın zorluğu açısından yapılan ölçümlerin güvenilirliğini etkilemektedir. Bizim çalışmamızda ise kontrol ve test grubundaki tüm bireylerin ölçümlerinin aynı kişi tarafından yapılmış ve değerlendirilmiş olması çalışmanın bir avantajı olarak görülmektedir.

2009 yılında yapılan periodontal durumu değerlendiren bir çalışmada dahil edilen 65 bireyin tamamının RA hastası olduğu ve kontrol grubunun bulunmadığı görülmektedir. Sadece bu grup içerisindeki periodontitis oranları değerlendirilmiş ve ortalama indeks

değerleri bildirilmiştir (156). Bizim çalışmamızda ise verilerimizi karşılaştırmak için diyabet ve herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Literatürde diyabet ile periodontal doku arasındaki etkileşimi inceleyen ve diyabetin periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır (157)(158). Ancak bazı çalışmalarda diyabet gibi önemli bir risk faktörünün göz ardı edildiği görülmektedir (159).

2012 yılında Tayvan'da yapılmış olan bir vaka-kontrol çalışmasında 13.779 kişi RA, 137.790 kişi kontrol grubunu oluşturmuştur. Bu çalışma, bilgisayar verileri üzerinden yapılmış olup, periodontal indeks değerlendirmesi yapılmamış, bireylerin bir yıl içerisinde temizlik dışında periodontal tedavi işlemlerini yaptırmaları, son iki yıl içerisinde periodontal cerrahi operasyon geçirmiş olmaları, periodontal nedenlerle diş kaybetmiş olmaları gibi veriler ile periodontitis tanısı konmuştur (160).

Literatürde yapılan birçok çalışmada RA ve periodontal durum arasındaki ilişkiler incelenirken sadece klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırılmış; hasta odaklı bir gözleme yer verilmemiştir (4)(90). Yaptığımız bu çalışmada OHİP-14 anketi kullanılarak ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi de değerlendirilmiştir.

Literatürde kontrol ve test gruplarını sadece yaş ve cinsiyet açısından eşitleyen çalışmalar olduğu gibi (161)(150); ilave olarak sigara açısından eşitleyen çalışmalar da bulunmaktadır (162)(163). Yaptığımız bu çalışmada hastalar yaş ve sigara açısından eşleştirilmiş olup yaş ortalaması RA grubu için $50,51 \pm 12,98$ ve sağlıklı kontrol grubu için $49,27 \pm 9,66$ olarak belirlenmiştir.

Gamel ve arkadaşlarının yapmış olduğu RA'lı ve kronik periodontitisli bireyler ile sağlıklı kontrollerin tükürük TNF- α seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmada kontrol grubunun yaş ortalamasının test grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür (164).

2018 yılında Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada toplumdaki RA ile periodontitis arasındaki ilişki değerlendirirken, çalışmaya 19 yaşından büyük bireyler dahil edilmiştir. Dışlanma kriterleri olarak sadece gebe olmak ve son 1 yıl içerisinde periodontal tedavi görmüş olmak kriterleri belirlenmiştir (165). Bizim çalışmamızda ise RA grubuna 18-70 yaş aralığında, periodontal dokular üzerindeki etkisi kabul görmüş herhangi bir sistemik rahatsızlığı (Tip 1-2 diyabet, osteoporoz vb.) bulunmayan ve son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş bireyler dahil edilmiştir.

RA, kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir (2–4). Literatür çalışmaları değerlendirildiğinde kadın sayısının erkek sayısından daha fazla olduğu görülmektedir (164)(166)(167). Dolayısıyla periodontitis ile RA arasındaki ilişkiyi sorgulayan çalışmalarda kadınların oranı daha fazla olmaktadır. Bizim çalışmamızdan çıkan sonuçlar literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışma gruplarını eğitim durumuna göre değerlendirdiğimizde RA hastaları içerisinde ilköğretim mezunu bireyler istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuşken, sağlıklı kontrol grubunda lisans ve lise eğitimi olan bireyler daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık, RA grubunda kadınların ağırlıklı olması ve hastanemize başvuran kadınların genel olarak ev hanımı olması şeklinde açıklanabilir. Literatüre baktığımızda, eğitim durumunu çalışmamıza benzer şekilde değerlendiren araştırmalar bulunmuştur (165)(149). Bu çalışmalarda eğitim durumu, genellikle yüzeysel değerlendirilmiş olup RA hastalarında daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmalardan Eriksson ve arkadaşları da bizim çalışmamıza benzer şekilde kontrol grubunda üniversite derecesi olanların oranını daha yüksek bulmuştur.

Sigara kullanımı, RA hastalarında ACPA (anti sitriline protein antikor) pozitif bireyler için bir risk faktörü iken periodontitis için önemli bir risk indikatörü olduğu bildirilmiştir (44)(72). Bu nedenle çalışmamıza sigara kullanan bireyler dahil edilmemiştir. Literatürde sigara kullanımını dışlama kriteri olarak kabul eden çalışmalar bulunmaktadır (168)(164).

Mercado ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada cinsiyet ve yaş olarak eşleşmiş RA'lı ve sağlıklı gruplar periodontal açıdan karşılaştırılmıştır (162). Plak ve kanama indeksleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, eksik diş sayısı ve alveolar kemik kaybı yüzdesi RA grubunda istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Pischon ve arkadaşları benzer bir sonuca vararak; RA'lı bireylerin periodontal ataçman kaybı için yüksek risk teşkil ettiklerini ve oral hijyenin bu durumun ancak bir kısmından sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (161).

Silvestre-Rangil ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı RA'lı hastalarda tükürük IL-6 seviyesi ve periodontal durumun araştırıldığı kesitsel çalışmada 30 RA'lı bireylerden oluşan test ve 30 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu oluşturulmuştur. Kanama indeksi karşılaştırıldığında gruplar arası herhangi bir fark gözlenmezken plak indeksi,

sondalama derinliği ve ataçman seviyesi RA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (169).

Abou-Raya ve arkadaşları, 50 RA hastası ve 50 sağlıklı bireylerden oluşan çalışmalarında RA ve periodontal durum arasında güçlü ilişkiler bulunmuştur (170). RA'lı hastaların kontrol grubuna göre diş etinde kanama, 4 mm'den derin cepler, 4 mm'den fazla ataçman kaybı ve kaybedilmiş diş sayısının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir.

Zhao ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 18 RA⁻PD⁺, 18 RA⁺PD⁺, 18 RA⁺PD⁻ ve 10 RA⁻PD⁻ olmak üzere toplam 64 bireyden oluşan 4 grup oluşturulmuştur. Sondalama derinliği, gingival indeks, plak indeksi ve sondalamada kanama indeksleri RA hastalarında daha yüksek değerlerde olmakla birlikte gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir (171).

Sjöström ve arkadaşları 161 kişilik RA grubu ile 122 kişilik sistemik olarak sağlıklı kontrol grubunu periodontal durumlarını karşılaştırmışlardır. PI değerlerinin kontrol grubuna oranla daha düşük düzeylerde olduğu rapor edilmiştir (150).

Bozkurt ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada RA grubunda PI, GI, SKI, SD ve KAD değerlerinin, kontrol grubuna oranla oldukça yüksek düzeylerde olduğunu bildirmişlerdir (172). Arvikar ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada RA grubunda kontrol grubuna göre sondalama derinliği ve klinik ataçman kaybının yüksek olduğunu göstermişlerdir (173).

Äyräväinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece sondalamada kanama ve sondalama derinliğine bakılmış olup her iki parametrede sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (174).

Çetinkaya ve arkadaşları yaptıkları araştırmada RA, kronik periodontitis (KP) ve sağlıklı bireyleri karşılaştırmış ve gingival indeks ve sondalama derinliğini KP grubunda RA grubuna göre daha şiddetli seyrettiğini tespit etmişlerdir. Bunun sebebinin RA hastalarının kullandıkları NSAİD'ler ve anti-romatizmal ilaçlar sebebiyle olabileceğini ileri sürmüşlerdir (175). Plak indeksi ve kaybedilen diş sayısı gruplar arası karşılaştırıldığında RA grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Joseph ve arkadaşları periodontitisin ortaya çıkması ve ciddiyetinin RA'lı hastalarda sağlıklı kişilere göre daha yüksek olup olmadığını belirlemek amacıyla yaptıkları

çalışmada GI, KAD ve SD'yi RA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır (176).

Yaptığımız çalışmada PI, GI, SKI, KAD ve SD her iki grup içinde aynı araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışma ile paralellik göstererek, kaydedilen klinik parametreler gruplar arası karşılaştırıldığında, RA grubundaki bireylerin klinik parametre değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulunmuştur. PI, GI ve SKI'nın yüksek çıkması RA'lı hastaların el hareketlerinde oluşabilecek kısıtlılıklar nedeniyle oral hijyeni sağlamada yetersizliklerine bağlı olarak daha fazla mikrobiyal plak birikimi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca RA grubunda fırçalama sıklığının anlamlı derecede düşük olması çıkan sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. KAD ve SD'nin yüksek çıkmasına ise periodontal hastalık ve RA arasındaki benzer immuno-inflamatuvar yanıtın neden olacağı düşünülmüştür.

Nilsson ve arkadaşları RA'lı hastaların dolaşımındaki proinflamatuvar mediatörler (TNF- α , IL-1 β , PGE₂), RF ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada; 19 RA'lı bireyden oluşan test grubu ve 30 sistemik olarak sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu oluşturmuşlardır. Çalışma sonucunda test grubunda kontrol grubuna göre daha fazla periodontitis gözlenmiştir. Bu durumu RA hastalarında sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olan TNF- α ile ilişkilendirmişlerdir (177).

Potikuri ve arkadaşları romatoid artrit ile periodontal hastalık arasındaki güçlü ilişkiyi bulmak amacıyla yaptıkları çalışmada sigara içmeyen ve ilaç kullanmayan RA'lı test grubuyla yine sigara kullanmayan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda periodontal hastalık sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, RA'da istatistiksel olarak önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (178).

Wolff ve arkadaşları RA'lı hastalarda periodontal ataçman kaybı riski ve artmış oral inflamasyonun ilerlemiş RA'ya eşlik eden bozulmuş el becerisinin ötesinde bu hastalıklar arasında patogenetik ve immünolojik etkileşimlere dayandığını varsaymışlardır. Sağlıklı ve erken dönem teşhisli RA hastalarıyla yaptıkları çalışma sonucunda RA'lı grupta orta-şiddetli ve şiddetli periodontitis tablolarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (179).

Smit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA'lı test grubunda orta ve şiddetli periodontitis kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (180).

Literatürdeki birçok araştırma, RA'lı hastalarda, RA'lı olmayan hastalara kıyasla periodontal hastalığın daha yaygın ve şiddetli olduğunu göstermiştir (181)(162), ancak tüm çalışmalar bu sonuca varmamıştır (150)(182). Sjöström ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada RA'lı grup PD, CAL ve BOP açısından periodontal olarak daha sağlıklı olup kontrol grubuna kıyasla daha fazla diş sayısına sahipti (150).

Yapmış olduğumuz çalışmada RA grubunda periodontal hastalığa sahip olma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Periodontitis RA grubunda %37,5 (n=30) oranında iken sağlıklı grupta %8,8 (n=7) olarak saptanmıştır. Literatürdeki RA hastalarındaki periodontal durumu değerlendiren çalışmaların sonuçlarında farklı periodontitis prevalansları görülse de birçok çalışmada bizim çalışmamıza paralel olarak RA hastalarının periodontitis oranı daha yüksek bulunmaktadır. Bu durum RA hastalarının serumlarında yüksek seviyede bulunan proinflatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) varlığı ile ilişkilendirilebilir. RA grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında gingivitis görülme sıklığı benzer çıkmış olup bu durumdan RA hastalarının kullandığı DMARD ve nonsteroid antiinflatuar ilaçların sorumlu olduğu da düşünülebilir.

Temporomandibular eklem, romatoid artrit hastalarında öncelikli tutulan eklemlerden olmamasına rağmen çalışmaların çoğunda RA hastalarının %50'den fazlasında TME tutulumu klinik olarak görüldüğü bildirilmiştir (183)(184).TME tutulduğunda genellikle ağrı, hassasiyet ve şişlik, krepitasyon, ağzı açarken sertlik ve çene hareketlerinde kısıtlılık meydana gelir (185).

Garib ve arkadaşlarının romatolojik durumları ile ilişkili olarak RA'lı hastalarda TME sorunları ve periodontal durumları belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada RA⁺PD⁺ ve RA⁻PD⁺ olacak şekilde test ve kontrol grupları oluşturmuşlardır. RA'lı hastalar kontrollere göre klinik ataçman kaybı, kemik kaybı, eksik diş ve TME problemlerinde (%54) belirgin fark görülürken, RA ve kontrol grupları arasında plak indeksi ve kanama indeksi açısından fark gözlenmedi. TME sorunları ile ilgili olarak, RA'lı hastalar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ölçüde daha fazla klinik belirti ve semptom (ağrı, ses ve sınırlama) göstermiştir (p<0.0001) (186).

Yamakawa ve arkadaşlarının yaptıkları, RA'lı ve RA'sız yalnızca kadınlardan oluşan bir çalışmada, kalan diş sayısı ile TME problemleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Eksik diş sayısı yüzdesi RA grubunda daha yüksek çıkmış, TME bozukluğu tanısı konan hastalar, RA grubunun %67,6'sını ve RA olmayan grubun %32,9'unu içermekte olup iki grup arasında TME problemi açısından anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir (187). Yapılan bu çalışmadan farklı olarak Laurell ve arkadaşları RA ve sağlıklı bireyleri TME problemleri açısından ağızda kalan diş sayısı ve kullanılan protez çeşidine göre karşılaştırmışlardır. Her iki grupta hastaların kalan diş sayıları ve kullanılan protezlerin çeşidi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. TME problemleri kıyaslandığında ise RA'lı grupta anlamlı bir fark gözlenmiştir (188).

Yapmış olduğumuz çalışmada TME problemi bulunan hastalar RA grubunun %48,8'ini içermekte olup literatürle benzer bir sonuç ortaya koymuştur. Kontrol grubu ile RA grubu TME problemi açısından karşılaştırıldığında, RA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak literatürden farklı olarak bu problemlerin eksik diş sayısı ile karşılaştırılması yapılamamıştır. Bu durum bu çalışma için bir limitasyon sayılabilir.

Febles ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada, RA hastalarındaki periodontal parametreler ve serum anti-CCP arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları çalışmada plak indeksi, sondalamada kanama indeksi, sondalama derinliği ve klinik ataçman seviyesine bakmışlardır. RA hastalarını anti-CCP pozitif ve anti-CCP negatif olmak üzere iki gruba ayırdıkları bu çalışmada PI, SKI, SD ve KAD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. Serum anti-CCP seviyesi ile klinik ataçman seviyesi ve sondalama derinliği arasında ise pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada periodontitis hastaları AAP ve EFP tarafından 2017 yılında oluşturulan yeni periodontal sınıflandırmaya göre hastalık dereceleri ve evrelerine göre ayrılmıştır. Ancak gruplar arasında periodontitis derece ve evrelerinde anlamlı bir fark görülmemiştir (189).

Mikuls ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada RA'lı test (287) ve osteoartritli kontrol grubu (330) arasında plak indeksi, sondalama derinliği, klinik ataçman seviyesi ve periodontitis durumuna bakmışlardır. RA'lı hastalarındaki anti-CCP pozitif bireyler (240) ayrı bir şekilde ele alınmıştır. Çalışma sonucunda hem RA hastalarının tamamı hem de anti-CCP RA hastaları kontrol grubu ile periodontitis ve sondalama derinlikleri karşılaştırıldıklarında her ikisinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek

bulunmuştur. Plak indeksi ve ataçman seviyesi karşılaştırıldığında bu fark anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada RA hastaları periodontitis varlığı/yokluğu ile serum RF arasındaki ilişki açısından da değerlendirilmiş olup periodontitis olan RA'lı hastalarda serum RF seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (155).

Pischon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ataçman kaybı ve kemik kaybı değerleri laboratuvar parametrelerle korelasyon göstermektedir. Yine aynı çalışmada RA hastalarında 4 mm ve altı klinik ataçman kaybına sahip bireylerde 4 mm üzeri ataçman kaybına sahip bireyler olarak gruplandırdıklarında CRP, RF, anti-CCP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (161).

Mercado ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta ve ileri derecede kemik kaybıyla CRP değerleriyle korelasyon gözlenmiştir (162). Abou-Raya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tüm periodontal parametreler ile CRP arasında korelasyon görülmüştür (170).

Periodontitise bağlı RF varlığının RA şiddeti ve gelişimindeki rolü bilinmemektedir. Ancak Riberio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA periodontitisli bireylerde periodontal tedavi sonrasında RF yüzdesinin istatistiksel olarak anlamsız da olsa düşüş göstermiş olması periodontal inflamasyonun RF pozitifliği üzerine etkili olduğu görüşünü desteklemektedir (190). Mercado ve arkadaşları RA ve periodontitis dışındaki diğer birçok inflamatuvar durumda da RF pozitifliğinin bulunabileceği bildirilmiştir (191).

Akut faz proteinleri periodontal hastalık patogenezinde de yer alır ve kemik kaybı ile korelasyon gösterir. Ebersole ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada serum CRP miktarı periodontitis olan bireylerde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca periodontitis şiddetini etkilenen bölge sayısına göre gruplandırarak gruplar arası serum CRP seviyelerini kıyaslamışlardır. Grup 1, en çok etkilenen grupken Grup 4 en az etkilenen grup olarak belirlendi. Grup 4'teki hastaların normal aralıkta olan CRP seviyeleri sergilediklerini gösterirken, Grup 2 ve 3'teki seviyelerin normal popülasyon seviyesinden önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür ($P<0,001$). Bununla birlikte, en ciddi hastalığı olan hastalar (Grup 1), normalden yaklaşık 17 kat artan ($P<0,02$) serum CRP düzeylerini gösterdi ve diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksekti (144).

Yapmış olduğumuz çalışmada yalnızca RA hastalarının serum RF, anti-CCP ve CRP seviyelerine bakılmıştır. Serum CRP seviyesi ile PI, GI, SKI, SD ve periodontal durum arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Grup

içindeki peridontitisli hastaların serum CRP seviyesi diğer iki gruba göre anladı derecede yüksekti. Bu durum RA varlığının periodontitis üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Yaptığımız çalışmada literatürün aksine serum RF/anti-CCP ile periodontal parametreler ve periodontal durum arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir. Aynı şekilde RA grubundaki bireylerin periodontal durumları arasında da serum RF/anti-CCP seviyeleri arasında bir fark bulunmamıştır. Romatoid artritli bireylerde mikroflorasında P. gingivalis'i de içeren periodontitis varlığında patogeneze rol alan sitriline peptidin artması beklenir. Bu sitriline peptide karşı oluşan anti-CCP ile periodontal durum arasında bir korelasyon çıkmaması literatürün aksine bir sonuçtur. Bu durum anti-CCP serum değerlerinin RF ile birlikte oluşturulmuş bir algoritma şeklinde verilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Al-Katma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da periodontal tedavi gören RA hastalarındaki DAS-28 değerleri tedavi görmeyenlere göre anlamlı biçimde azalmıştır (192). Pischon ve arkadaşları da DAS-28 değerlerini klinik ataçman seviyesi 4 mm ve altı olan RA hastalarında, 4 mm üzeri ataçman kaybı olanlara göre beklenenin aksine daha yüksek değerlerde bulmuşlardır, fakat aradaki fark anlamlı değildir (161).

Smit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DAS-28 skoru şiddetli periodontitisi olan RA'lı hastalarda orta derece periodontitisli ve periodontal olarak sağlıklı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (180).

Kaber ve arkadaşlarının RA'lı hastaları periodontal durumlarını inceledikleri çalışmada DAS-28 skoru ile periodontal parametreler ve periodontal hastalık arasında bir korelasyon bulunamamıştır (193).

Rovas ve arkadaşlarının RA ile periodontitis arasındaki ilişkiyi araştırmak için 2020 yılında yaptıkları çalışmada DAS-28 skoru ile periodontitisin şiddeti ile ilişkili çıkmıştır. Ayrıca DAS-28 ile klinik ataçman seviyesi arasında bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (194).

Nguyen ve arkadaşlarının Vietnamlı RA'lı hastaların periodontitis arasındaki ilişkisini inceledikleri çalışmada periodontitisli RA hastalarının daha yüksek DAS-28 skoruna sahip olduğunu bildirmişlerdir (195).

Mobini ve arkadaşları RA'lı hastaların periodontal durumlarını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada DAS-28 skoru ile periodontal hastalık, GI, PI, KAD ve SD arasında bir korelasyon bulamamışlardır (196).

Zhao ve arkadaşları Çinli RA hastalarından periodontal hastalık prevalansını araştırdıkları çalışmada DAS-28 skoru ile gingival indeks ve gingivitis arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (197).

Bıykoğlu ve arkadaşlarının cerrahisiz periodontal tedavinin RA'lı periodontitis hastalarındaki etkinliğini değerlendirildiği bir çalışmada, periodontal tedavi sonrası RA aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla DAS-28, RF, ESH ve CRP seviyeleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda değerlendirilmiştir. Periodontal tedaviyi takiben 1. ayda DAS-28'de 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 düzleştirme 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 olabileceği düşünülmüştür (198).

Yaptığımız çalışmada DAS-28 ile periodontal durum arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu bulunmuştur. DAS-28 değeri, gingivitis ve periodontitis için ayrı ayrı değerlendirildiğinde RA⁺G⁺ grubunda 2,30±0,69, RA⁺P⁺ grubunda 4,43±0,72 olarak hesaplanmıştır. Romatoid artritli bireylerde gingivitis grubu ve periodontitis grubu arasındaki DAS-28 değerlendirildiğinde, periodontitisli bireylerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek görülmüştür. Sonuçlarımız literatürdeki birçok çalışma ile paralellik göstermiştir. Çalışmamızda DAS-28 cep derinliği ve ataçman kaybı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu korelasyon, hastalık aktivitesinin periodontal yıkımla bağlantısını gösterebilir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar RA tedavisi aktif devam edip ilaç tedavisi gören hastalardır. Kullanılan ilaçlar, DAS-28 değerlerinin azalmasını sağlayacaktır. Kullanılan ilaçlara karşı özellikle periodontitisli bireylerde, ortalama 4,43'lük bir değer elde edilmesi, bu bireylerdeki mevcut periodontal inflamasyonun ve periodontal patojenlerin, RA aktivitesi üzerine etkisi olabileceği hipotezini destekler niteliktedir.

Ahola ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada romatizmal hastalığı olan hastaların, sağlıklı kontrollere göre yaşam kalitelerini bozan daha fazla oral semptomla sahip olduğu hipoteziyle yola çıkmışlardır. 564 kişilik romatizmal hastalıktan oluşan test grubu (282'si RA) ve 431 kişiden oluşan kontrol grubuna OHİP-14 anketi yapılmıştır. Çalışmanın sonunda tüm maddelere karşılık gelen ortalama puanlar ve dolayısıyla ortalama toplam puanlar, test grubundaki hastalarda kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksekti (tüm vakalarda $p<0,001$). Ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesinin Sjögren Sendromu, fibromiyalji ve daha az ölçüde RA hastalarında ciddi şekilde bozulduğu, ancak ankilozan spondilit hastalarında bu durumun daha iyi olduğu gösterilmiştir (199).

Chamani ve arkadaşları RA'lı hastalarda ağız kuruluğu ile ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmaya 200 RA hastası dahil etmişlerdir. Çalışma sonucunda RA hastalarının şiddeti ile OHİP-14 skoru arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Ayrıca ağız kuruluğu olan RA hastalarının (%51,5) fonksiyonel sınırlama, fiziksel rahatsızlık (ağrı), fiziksel sakatlık ve sosyal sakatlık dahil OHİP-14 anketi bazı alanlarda olmayan RA hastalarına (%48,5) göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur (12).

Tristiu ve arkadaşları RA'lı hastalarda ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesinin genel sağlık üzerindeki etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada toplam 120 hastanın (90 RA ve 30 sistemik olarak sağlıklı) oral muayenesi ile birlikte anket sonuçları da kaydedilmiştir. Yapılan oral muayene sırasında ağız içinde kalan diş sayısı, dolgulu diş sayısı ve kullanılan protez çeşidi ile birlikte periodontal parametrelerden PI ve KAD kaydedilmiştir. Periodontal muayene sonrası RA grubundaki hastalar periodontitis varlığı/yokluğu şeklinde ayrılmıştır. Çalışma sonucunda RA+PD+ ile RA+PD- arasında OHİP-14 toplam skoru arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca RA hastaları ve kontrol grubunda da bu skor anlamlı bulunamamıştır. RA hastalık aktivitesi ile de OHİP-14 toplam skoru arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir (200).

Blaizot ve arkadaşları azalmış diş sayısının RA hastalarında daha kötü bir ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (201).

Mühlberg ve arkadaşlarının RA'lı hastalarda ağız sağlığına bağlı yaşam kalitesini değerlendirdikleri çalışmada RA'lı test ve sistemik olarak sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda dental bulgular (DMF-T), gingival inflamasyon, sondalama derinliği, klinik ataçman kaybı, sondalamada kanama indeksi alınmış olup klinik ataçman

kaybı/sondalama derinliğine göre periodontitis derecesi belirlenmiştir. OHIP-14 toplam skorları karşılaştırıldığında RA grubunda istatistiksel olarak derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda periodontal durum ile OHIP-14 arasında korelasyon saptanırken RA grubunda korelasyon görülmemiştir (202).

Manzano ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada RA ile sistemik lupus eritematozuslu hastaların oral değişikliklerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında OHIP-14 toplam skoru arasında anlamlı bir fark görülemedi. Gruplarda OHIP-14 toplam skoru ile PI, GI ve periodontal durum arasında bir korelasyon saptanmamıştır (203).

Schmalz ve arkadaşlarının RA'lı hastalarda ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi ve spesifik RA özelliklerinin ilişkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada eksik diş sayısı ve DAS-28'in OHIP-14 toplam skoru ile pozitif yönlü bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Ağız içinde kalan dişlerin devamlılığın sağlanması amacıyla periodontal tedavi devamlılığının OHIP-14 skorunu düşüreceğini savunmuşlardır (204).

Kroese ve arkadaşlarının sağlıklı kontrole kıyasla erken RA (ERA) hastalarında ve RA riski taşıyan bireylerde ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada ağız içinde kalan diş sayısı, periodontal durum, ağız kuruluğu ve TME problemleri ile OHIP-14 arasındaki ilişki incelenmiştir. Risk altındaki bireyler, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek ağız kuruluğuna ve TME problemlerine ve ERA grubuna göre daha yüksek OHIP-14 puanlarına sahipken, kontrol grubu ile diğer her iki grup arasında OHIP-14'te bir fark bulunmadı. ERA hastaları için OHIP-14 ile periodontal durum ve TME ağrısı; risk altındaki bireylerde ise OHIP-14 skoru ile ağız kuruluğu pozitif yönlü anlamlı korelasyon gösterilmiştir (205).

Yapmış olduğumuz çalışmada OHIP-14 skorları gruplar arasında karşılaştırıldığında literatürle benzer şekilde RA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. RA grubu için toplam skor $12,2 \pm 0,7$ iken sağlıklı kontrol grubu için $9 \pm 0,6$ idi. Toplam skora göre yaşam kalitesi belirlendiğinde her iki grupta çok düşük yaşam kalitesine sahip bireyler bulunmazken RA grubu için çok yüksek yaşam kalitesine sahip bireylerin yüzdesi %63,7 (n=51), kontrol grubu için %87,5 (n=70) olarak bulunmuştur. OHIP-14 sorularının cevapları 7 alt kategoriye göre değerlendirildiğinde fonksiyonel limitasyon, fiziksel ağrı ve sosyal yetersizlik açısından RA grubundaki bireyler istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Ağız sağlığı ile ilgili yaşam kalitesi

değerlendirildiğinde RA hastalarının OHIP skorlarının yüksek olması motor becerilerin kısıtlanması, fiziksel deformiteler nedeniyle çalışmamız açısından ön görülebilir bir sonuçtur.

Yaptığımız çalışmada her iki grup için OHIP skoru ile periodontal parametreler ve periodontal durum arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. RA grubu için tüm parametreler ve periodontal durum arasında orta düzeyde; sağlıklı kontrol grubu için SKI, SD ve periodontal durum ile zayıf düzeyde pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanmış olup saptanmış olup literatürde periodontal parametrelerin tümünün OHİP skoru ile korelasyonuna bakılan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Literatür çalışmalarında DAS-28 ile OHIP korelasyonuna ait çalışmalar olsa da serum belirteçleri ile OHIP arasındaki korelasyonu inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışmada literatürden farklı olarak DAS-28 ile OHIP-14 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum DAS-28'den bağımsız olarak RA hastalarının ağız sağlıkları hakkında sağlıklı kontrol grubuna göre daha olumsuz algıları olduğunu gösterebilir.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında başta kadınlar olmak üzere toplumda en çok görülen romatolojik bir rahatsızlık olan ve inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen RA'nın kronik inflamatuvar seyir gösteren periodontal hastalıklar ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler; demografik ve davranışsal karakteristiklerin ve RA teşhisine yönelik klinik bulguların sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında farklı olduğunu göstermektedir. Hastaların klinik periodontal tablosu incelendiğinde, RA hastalarında periodontitis durumun ve gingival inflamasyonun serum RA belirteçlerinden CRP ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan, OHIP anket sonuçlarımız, RA'lı bireylerde, daha yüksek skorlar göstermiştir.

Yaptığımız tez çalışmasının limitasyonu olarak sistemik olarak sağlıklı gruptaki bireylerinde serum CRP, RF ve anti-CCP seviyelerine de bakılıp her iki grup arasında bu belirteçlerinde karşılaştırılması çalışmayı daha ileri bir seviyeye taşıyacaktır. Ayrıca çalışmamız Covid-19 pandemisi nedeniyle küçük örneklem boyutuna sahip olup çalışmaya dahil edilen birey sayısı artırılıp daha büyük bir çalışma grubu oluşturulabilir.

Bu hasta grubunun RA ile ağız ve diş sağlığı arasındaki olası ilişkiler konusunda bilgilendirmesi ve daha detaylı ve kapsamlı ağız ve diş sağlığı kontrol süreçlerine dahil edilmeleri uygun olacaktır. RA tanı ve tedavisini özveri ile sürdüren fizik tedavi

uzmanlarının rehberliğinde, diş hekimleri ve periodontologların multidisipliner iş birliği içinde bulunmasının RA prognozu ve yaşam kalitesinin artırılmasında yararlı olacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

RA tanısı ile takip edilen bireylerde klinik periodontal durum ve serum belirteçleri arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği, aynı zamanda ağız sağlığının yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların tüm demografik verileri değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken; cinsiyet, eğitim durumu ve fırçalama sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi.
2. Gruplar arası periodontal durum karşılaştırıldığında RA grubunda periodontal hastalık görülme sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti.
3. Periodontal parametreler karşılaştırıldığında RA grubunda tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek gözlemlendi.
4. TME problemi açısından karşılaştırıldığında RA grubunda TME problemi görülmesi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek gözlemlendi.
5. RA grubunda klinik periodontal parametreler ile serum belirteçleri arasındaki korelasyona bakıldığında serum CRP seviyesi ile tüm parametreler arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülürken; serum RF/anti-CCP ile klinik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.
6. RA grubunda klinik periodontal durum ile serum CRP seviyesi istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde ve pozitif yönlü korelasyon gözlemlendi. Serum RF/anti-CCP seviyeleri ve periodontal durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi.
7. RA grubunda klinik periodontal parametreler ile DAS-28 arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlendi.
8. Periodontal durum ile DAS-28 arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyde bir korelasyon gözlemlendi. Grup içindeki periodontitis, gingivitis ve periodontal olarak sağlıklı bireylerin DAS-28 skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Periodontitisli bireylerin DAS-28 skorları hem gingivitis hem de periodontal olarak sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlemlendi.

9. OHİP-14 toplam skoru, RA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek gözlendi.
10. OHİP-14 alt kategorileri açısından karşılaştırıldığında RA grubunun fonksiyonel limitasyon, fiziksel ağrı ve sosyal yetersizlik skorları istatistiksel olarak derecede yüksek gözlendi.
11. RA grubunda klinik periodontal durum ve parametreler ile OHİP-14 skoru arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde ve pozitif yönlü korelasyon gözlendi.
12. Sağlıklı kontrol grubunda OHİP-14 ile SKI, SD ve periodontal durum arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlendi.
13. RA grubunda OHİP-14 ile serum CRP ve RF/anti-CCP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi.
14. RA grubunda OHİP-14 ile DAS-28 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Yaptığımız tez çalışmasının, Covid-19 pandemisi nedeniyle nispeten küçük örneklem boyutuna sahip olması, kontrol grubundaki bireylerin serum CRP, RF ve anti-CCP seviyelerinin değerlendirilmemiş olması gibi limitasyonları mevcuttur. Bununla birlikte toplumda oldukça yüksek bir prevalansa sahip, sistemik inflamatuvar bir hastalık olan RA ile periodontal durum arasındaki ilişkinin objektif olarak klinik periodontal verilerle ve subjektif olarak da hastanın kendi sağlığına bakış açısını ortaya koyan, geçerliliği kabul edilmiş bir anket üzerinden değerlendirilmiş olmasının konu ile ilgili literatüre katkı sunacağını ve ileri çalışmalara öncülük edebileceğini öngörmekte ve umut etmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Newman MG, Takei H.H, Klokkevold P.R, Carranza F.A (2018). Biofilm and Periodontal Microbiology. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology* pp 112-150.e13.
2. AlJehani YA (2014). Risk factors of periodontal disease: review of the literature. *International journal of dentistry* 2014.
3. Weyand CM (2000). New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 39: 3–8.
4. Persson GR (2012). Rheumatoid arthritis and periodontitis–inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of oral microbiology* 4: 11829.
5. Barland P, Lipstein E (1996). Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. *The American journal of medicine* 100: 16S-23S.
6. Chen PP, Fong S, Carson DA (1987). Rheumatoid factor. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 13: 545–568.
7. Van der Heijde DM, Van't Hof MA, Van Riel PL, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB (1992). Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 51: 177–181.
8. Kalyoncu U, Yücel E, Yavuz Ş, Aksu K, Özbek S, Seyahi E, Pırıldar T, Kobak Ş, İnanc M (2018). Türkiye Romatoloji Derneği psoriyatik artrit ulusal tedavi önerileri. *RAED Journal/RAED Dergisi* 10.
9. Harvey GP, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni A, Marchant C, Haynes DR, Bartold PM (2013). Expression of peptidylarginine deiminase- 2 and- 4, citrullinated proteins and anti- citrullinated protein antibodies in human gingiva. *Journal of periodontal research* 48: 252–261.
10. Cecil RL, Angevine DM (1938). Clinical and experimental observations on focal infection, with an analysis of 200 cases of rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* 12: 577–584.
11. Gonzalez SM, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Erickson AR, Johnson PG, Schmid MJ,

- Cannon GW, Kerr GS, Reimold AM (2015). Alveolar bone loss is associated with circulating anti- citrullinated protein antibody (ACPA) in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of periodontology* 86: 222–231.
12. Chamani G, Shakibi MR, Zarei MR, Rad M, Pouyafard A, Parhizkar A, Mansoori M (2017). Assessment of relationship between xerostomia and oral health- related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Oral Diseases* 23: 1162–1167.
 13. Nosratzahi T, Nosratzahi S, Nosratzahi M, Ghaleb I (2019). Oral health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 11: 309.
 14. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000* 24: 28–55.
 15. Schroeder HE, Listgarten MA (1997). The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontology 2000* 13: 91–120.
 16. Mckee MD, Zalzal S, Nanci A (1996). Extracellular matrix in tooth cementum and mantle dentin: Localization of osteopontin and other noncollagenous proteins, plasma proteins, and glycoconjugates by electron microscopy. *Anatomical Record* 245: 293–312.
 17. Scoble M (2005). Book Review: Book Review. *Systematic Entomology* 30: 497–498.
 18. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 1–14.
 19. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, S. Kornman K, L. Mealey B, Papapanou PN, Sanz M, S. Tonetti M (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology* 45: S1–S8.
 20. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, *et al.* (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification

- of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* 89: S74–S84.
21. Lang NP, Bartold PM (2018). Periodontal health. *Journal of periodontology* 89: S9–S16.
 22. Gingivitis PP (2000). Parameter on Plaque-Induced Gingivitis. *Journal of Periodontology* 71: 851–852.
 23. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology* 89: S46–S73.
 24. Listgarten MA (1986). Pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 13: 418–425.
 25. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology* 45: S149–S161.
 26. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology* 44: 456–462.
 27. Gibbons RJ, Houe J Van (1973). On the Formation of Dental Plaques. *Journal of Periodontology* 44: 347–360.
 28. Zijlge V, Van Leeuwen MBM, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, Gmür R, Harmsen HJM (2010). Oral biofilm architecture on natural teeth. *PLoS ONE* 5: 1–9.
 29. Newman MG, Socransky SS (1977). Predominant cultivable microbiota in periodontosis. *Journal of Periodontal Research* 12: 120–128.
 30. Listgarten MA (1976). Structure of the Microbial Flora Associated with Periodontal Health and Disease in Man: A Light and Electron Microscopic Study. *Journal of Periodontology* 47: 1–18.
 31. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology* 25: 134–144.
 32. Page RC (1998). The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic

- diseases: inversion of a paradigm. *Annals of periodontology* 3: 108–120.
33. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000 14: 112–143.
 34. Lindhe J, Lang N.P. (2017). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 6th ed.
 35. Lanier L (1991). Cells of the immune response: lymphocytes and mononuclear phagocytes. *Basic and Clinical Immunology, Seventh edition, Newark: Appleton & Lange* 64–66.
 36. Cochran DL (2008). Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of periodontology* 79: 1569–1576.
 37. Hasturk H, Kantarci A (2015). Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontology* 2000 69: 255–273.
 38. Haffajee AD, Dibart S, Kent Jr RL, Socransky SS (1995). Factors associated with different responses to periodontal therapy. *Journal of clinical periodontology* 22: 628–636.
 39. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology* 2000 14: 33–53.
 40. Ara T, Kurata K, Hirai K, Uchihashi T, Uematsu T, Imamura Y, Furusawa K, Kurihara S, Wang P (2009). Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *Journal of periodontal research* 44: 21–27.
 41. Lappin DF, MacLeod CP, Kerr A, Mitchell T, Kinane DF (2001). Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clinical & Experimental Immunology* 123: 294–300.
 42. Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, Miyaura C, Tanaka S, Yamada Y, Koishihara Y, Ohsugi Y, Kumaki K, Taga T (1993). Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90: 11924–11928.
 43. Mogi M, Ootogoto J, Ota N, Inagaki H, Minami M, Kojima K (1999). Interleukin 1 β , interleukin 6, β 2-microglobulin, and transforming growth factor- α in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. *Archives of oral biology* 44: 535–

539.

44. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW (2005). Periodontal diseases. *The lancet* 366: 1809–1820.
45. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783–801.
46. Takeuchi O, Akira S (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140: 805–820.
47. Takeda K, Akira S (2004). Microbial recognition by Toll-like receptors. *Journal of dermatological science* 34: 73–82.
48. Faure E, Thomas L, Xu H, Medvedev AE, Equils O, Arditi M (2001). Bacterial lipopolysaccharide and IFN- γ induce Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 expression in human endothelial cells: role of NF- κ B activation. *The Journal of Immunology* 166: 2018–2024.
49. Tunali B (1994). Periodontoloji ve Oral implantoloji’de Klinik Parametre ve indeksler. *Istanbul: As Matbaa ve Tic AŞ* 19.
50. McClanahan SF, Bartizek RD, Biesbrock AR (2001). Identification and consequences of distinct Löe- Silness Gingival Index examiner styles for the clinical assessment of gingivitis. *Journal of periodontology* 72: 383–392.
51. Carter HG, Barnes GP (1974). The gingival bleeding index. *Journal of Periodontology* 45: 801–805.
52. Silness J, Löe H (1964). Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odontologica scandinavica* 22: 121–135.
53. Ainamo J (1982). Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN). *Int dent J* 32: 281–291.
54. Beeson PB (1992). Fashions in pathogenetic concepts during the present century: Autointoxication, focal infection, psychosomatic disease, and autoimmunity. *Perspectives in biology and medicine* 36: 13–23.
55. Gullstrand A (1967). *Nobel lectures, physiology or medicine 1901–1921* Elsevier

Publishing Company, Amsterdam.

56. Billings F (1912). Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Archives of Internal Medicine* 9: 484–498.
57. Gibbons R V (1998). Germs, Dr. Billings, and the theory of focal infection. *Clinical infectious diseases* 27: 627–633.
58. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen V V, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ (1989). Association between dental health and acute myocardial infarction. *British medical journal* 298: 779–781.
59. Han YW, Wang X (2013). Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *Journal of dental research* 92: 485–491.
60. Offenbacher S (1996). Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of periodontology* 1: 821–878.
61. Williams RC (2008). Understanding and managing periodontal diseases: a notable past, a promising future. *Journal of periodontology* 79: 1552–1559.
62. Corbella S, Veronesi P, Galimberti V, Weinstein R, Del Fabbro M, Francetti L (2018). Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PloS one* 13: e0195683.
63. de Vries RRP, Huizinga TWJ, Toes REM (2005). Redefining the HLA and RA association: to be or not to be anti-CCP positive. *Journal of autoimmunity* 25: 21–25.
64. Sangha O (2000). Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 39: 3–12.
65. Romatoid artrit - Vikipedi (n.d.). Available at: https://tr.wikipedia.org/wiki/Romatoid_artrit. [Accessed: 26 January 2022].
66. Smolen JS, Eberl G, Breedveld FC, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J (1995). Validity and reliability of the twenty- eight- joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 38: 38–43.
67. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P (2007). New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet* 370: 1861–1874.

68. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, Folsom AR, Saag KG (2002). Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women:: Results from the Iowa Women's Health Study. *The American journal of medicine* 112: 465–471.
69. Newton JL, Harney SMJ, Wordsworth BP, Brown MA (2004). A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes & Immunity* 5: 151–157.
70. Stastny P (1976). Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical investigation* 57: 1148–1157.
71. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ (1987). The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 30: 1205–1213.
72. Kvien TK, Scherer HU, Burmester GR (2007). Pathogenesis and clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Eular On-line Course on Rheumatic Diseases-module* 1–54.
73. Olsen NJ, Kovacs WJ (2002). Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *The journal of gender-specific medicine: JGSM: the official journal of the Partnership for Women's Health at Columbia* 5: 28–37.
74. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE (2004). The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *The Journal of rheumatology* 31: 207–213.
75. Silman A, Kay A, Brennan P (1992). Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 35: 152–155.
76. Hitchon CA, El-Gabalawy HS (2011). Infection and rheumatoid arthritis: still an open question. *Current opinion in rheumatology* 23: 352–357.
77. Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S (2016). Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica chimica acta* 455: 161–171.
78. Choy EHS, Panayi GS (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 344: 907–916.

79. Bläß S, Engel J, Burmester G (1999). The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 42: 2499–2506.
80. Kong Y-Y, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S (1999). Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 402: 304–309.
81. Houssiau FA (1995). Cytokines in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* 14: 10–13.
82. Saxne T, Palladino Jr MA, Heinegard D, Talal N, Wollheim FA (1988). Detection of tumor necrosis factor α but not tumor necrosis factor β in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 31: 1041–1045.
83. Chikanza IC, Kingsley G, Panayi GS (1995). Peripheral blood and synovial fluid monocyte expression of interleukin 1 alpha and 1 beta during active rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 22: 600–606.
84. Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y (1993). The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clinical & Experimental Immunology* 94: 145–149.
85. Nawroth PP, Bank I, Handley D, Cassimeris J, Chess L, Stern D (1986). Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. *The Journal of experimental medicine* 163: 1363–1375.
86. Haworth C, Brennan FM, Chantry D, Turner M, Maini RN, Feldmann M (1991). Expression of granulocyte- macrophage colony- stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- α . *European journal of immunology* 21: 2575–2579.
87. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M (1999). Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *The*

Lancet 354: 1932–1939.

88. Akil M, Amos RS (1995). ABC of rheumatology: rheumatoid arthritis—I: clinical features and diagnosis. *Bmj* 310: 587–590.
89. Boz M, Ülgen E, Ergüney M, Ünal N, Pişkinpaşa E (2006). Romatoid artrit eklemler dışı belirtiler. *İstanbul Tıp Dergisi* 1: 26–31.
90. Aho K, Palosuo T, Kurki P (1994). Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 23), Elsevier, pp 379–387.
91. Kushner I (1982). The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences* 389: 39–48.
92. Kushner I (1990). C-reactive protein and the acute-phase response. *Hospital practice (Office ed)* 25: 13–28.
93. S. FG, E. GS, R. OJ, C. BR, B. MI (2020). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 11th ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology*.
94. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot Jr R, Paulus H, Strand V (1995). American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 38: 727–735.
95. Prevoo MLL, Van't Hof M, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel P (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 38: 44–48.
96. Burmester BC, Keystone EC, Kavanaugh A, Klareskog L (n.d.). Updated consensus statement on biological agents.
97. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Nothnagel T, Rintelen B (2004). The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology* 43: 1504–1507.
98. Akdağ H, KIRMUSAOĞLU S (2019). Romatoid Artrit Tedavisinde Uygulanan Güncel Yaklaşımlar. *Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 2: 197–206.

99. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs Jr DR, Sacco RL, Papapanou PN (2005). Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* 111: 576–582.
100. Hayashi C, Gudino C V, Gibson Iii FC, Genco CA (2010). Pathogen- induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell- specific innate immune inflammatory pathways. *Molecular oral microbiology* 25: 305–316.
101. Taylor BA, Tofler GH, Carey HMR, Morel-Kopp M-C, Philcox S, Carter TR, Elliott MJ, Kull AD, Ward C, Schenck K (2006). Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *Journal of dental research* 85: 74–78.
102. Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function. *New England Journal of Medicine* 356: 911–920.
103. Vandooren B, Cantaert T, Noordenbos T, Tak PP, Baeten D (2008). The abundant synovial expression of the RANK/RANKL/Osteoprotegerin system in peripheral spondylarthritis is partially disconnected from inflammation. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 58: 718–729.
104. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ (2002). Involvement of receptor activator of NF κ B ligand and tumor necrosis factor- α in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 30: 340–346.
105. Hernandez M, Dutzan N, García-Sesnich J, Abusleme L, Dezerega A, Silva N, Gonzalez FE, Vernal R, Sorsa T, Gamonal J (2011). Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *Journal of dental research* 90: 1164–1170.
106. Fagundes JAG, Monoo LD, Euzébio Alves VT, Pannuti CM, Cortelli SC, Cortelli JR, Holzhausen M (2011). Porphyromonas gingivalis is associated with protease- activated receptor- 2 upregulation in chronic periodontitis. *Journal of periodontology* 82: 1596–1601.
107. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Komatsu Y, Abe A, Murasawa A,

- Yoshie H (2011). Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults. *Journal of periodontology* 82: 1433–1441.
108. Cunningham SJ, Hunt NP (2001). Quality of life and its importance in orthodontics. *Journal of orthodontics* 28: 152–158.
 109. Bullinger M (1997). Health related quality of life and subjective health. Overview of the status of research for new evaluation criteria in medicine. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 47: 76–91.
 110. Patrick DL, Chiang Y (2000). Measurement of health outcomes in treatment effectiveness evaluations: conceptual and methodological challenges. *Medical care* II14–II25.
 111. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Wetzel R, Nickel J, Bullinger M (2006). Generic health-related quality-of-life assessment in children and adolescents. *Pharmacoeconomics* 24: 1199–1220.
 112. Allen PF (2003). Assessment of oral health related quality of life. *Health and quality of life outcomes* 1: 1–8.
 113. Naito M, Yuasa H, Nomura Y, Nakayama T, Hamajima N, Hanada N (2006). Oral health status and health-related quality of life: a systematic review. *Journal of oral science* 48: 1–7.
 114. Locker D (1988). Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dent Health* 5: 3–18.
 115. Slade GD (1997). Derivation and validation of a short- form oral health impact profile. *Community dentistry and oral epidemiology* 25: 284–290.
 116. Atchison KA, Dolan TA (1990). Development of the geriatric oral health assessment index. *Journal of dental education* 54: 680–687.
 117. Strauss RP, Hunt RJ (1993). Understanding the value of teeth to older adults: influences on the quality of life. *Journal of the American Dental Association (1939)* 124: 105–110.
 118. Slade GD, Spencer AJ (1994). Development and evaluation of the oral health impact profile. *Community dental health* 11: 3–11.

119. Leao A, Sheiham A (1996). The development of a socio-dental measure of dental impacts on daily living. *Community dental health* 13: 22–26.
120. Kida IA, Åström AN, Strand G V, Masalu JR, Tsakos G (2006). Psychometric properties and the prevalence, intensity and causes of oral impacts on daily performance (OIDP) in a population of older Tanzanians. *Health and Quality of Life Outcomes* 4: 1–11.
121. McGrath C, Bedi^o R (2001). An evaluation of a new measure of oral health related quality of life-OHQoL-UK (W) ^o. *Community dental health* 18: 138–143.
122. Geçkili O, Bilhan H, Mumcu E, Dayan C, Yabul A, Tuncer N (2012). The effect of demographic factors, denture age and bite force on quality of life and patient satisfaction of complete denture wearers Tam protez kullanan hastalarda demografik faktörler, protez yaşı ve çiğneme kuvvetinin yaşam kalitesi ve hasta memnuniyet.
123. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB (2016). Therapies for bone R. *Lancet* 30173–30178.
124. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, Williams B, Gabriel S, Lassere M, Johns N (2014). The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases* 73: 1316–1322.
125. Kitas GD, Gabriel SE (2011). Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Annals of the rheumatic diseases* 70: 8–14.
126. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SMM, Aggarwal A, Alten R, Andersone D, Badsha H, Baecklund E, Belmonte M (2010). Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy* 12: 1–10.
127. Alamanos Y, Voulgari P V, Drosos AA (2006). Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 36), Elsevier, pp 182–188.
128. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WER (1993). Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a

- nationwide study. *Rheumatology* 32: 903–907.
129. Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J (2016). Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden. *Annals of the rheumatic diseases* 75: 183–189.
 130. Roberson EDO, Bowcock AM (2010). Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends in Genetics* 26: 415–423.
 131. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506: 376–381.
 132. Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W, Symmons DPM, Worthington J, Young A, Hyrich KL (2015). Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *Jama* 313: 1645–1656.
 133. Lenz TL, Deutsch AJ, Han B, Hu X, Okada Y, Eyre S, Knapp M, Zhernakova A, Huizinga TWJ, Abecasis G (2015). Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nature genetics* 47: 1085–1090.
 134. Barra L, Pope J, Bessette L, Haraoui B, Bykerk V (2011). Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 50: 311–316.
 135. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K, Lundberg K, Kinloch A, Culshaw S, Potempa J, Venables PJ (2010). Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 62: 2662–2672.
 136. Feldmann M, Maini SRN (2008). Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunological reviews* 223: 7–19.
 137. Pettit AR, Ji H, von Stechow D, Müller R, Goldring SR, Choi Y, Benoist C, Gravalles EM (2001). TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *The American journal of pathology*

- 159: 1689–1699.
138. Kinane DF (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000* 25: 8–20.
 139. Page RC, Kornman KS (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* 14: 9–11.
 140. Tonetti MS, Van Dyke TE, workshop* working group 1 of the joint E (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology* 84: S24–S29.
 141. Loe H, Anerud A, Boysen H, Smith M (1978). The natural history of periodontal disease in man: the rate of periodontal destruction before 40 years of age. *Journal of periodontology* 49: 607–620.
 142. Bartold PM (1995). Turnover in periodontal connective tissues: dynamic homeostasis of cells, collagen and ground substances. *Oral diseases* 1: 238–253.
 143. De Nardin E (2001). The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Annals of Periodontology* 6: 30–40.
 144. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE (1997). Systemic acute- phase reactants, C- reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical & Experimental Immunology* 107: 347–352.
 145. Buck D, Newton JT (2001). Non- clinical outcome measures in dentistry: publishing trends 1988–98. *Community Dentistry and Oral Epidemiology: Commentary* 29: 2–8.
 146. Strassburger C, Heydecke G, Kerschbaum T (2004). Influence of prosthetic and implant therapy on satisfaction and quality of life: a systematic literature review. Part 1--Characteristics of the studies. *International Journal of Prosthodontics* 17.
 147. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA (2001). Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000* 25: 21–36.
 148. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA (2013). Periodontal systemic associations: review of the evidence. *Journal of periodontology* 84: S8–S19.

149. Eriksson K, Nise L, Kats A, Luttrupp E, Catrina AI, Askling J, Jansson L, Alfredsson L, Klareskog L, Lundberg K (2016). Prevalence of periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis: a Swedish population based case-control study. *PloS one* 11: e0155956.
150. Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Håkansson JP (1989). Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community dentistry and oral epidemiology* 17: 234–236.
151. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of clinical periodontology* 45: S171–S189.
152. Bıyıkoglu B, Buduneli N, Kardeşler L, Aksu K, Öder G, Kütükçüler N (2006). Evaluation of t- PA, PAI- 2, IL- 1 β and PGE2 in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *Journal of clinical periodontology* 33: 605–611.
153. Bozkurt FY, Ay ZY, 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.
154. Bıyıkoglu B, Buduneli N, Aksu K, Nalbantsoy A, Lappin DF, Evrenosoğlu E, Kinane DF (2013). Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology international* 33: 2607–2616.
155. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, McGowan D, Kerr GS, Redman RS (2014). Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology* 66: 1090–1100.
156. ERCİYAS K, ÜSTÜN K, PAHLİVAN Y, ONAT AM (2009). Romatoid artrit ve periodontal sağlık. *Gaziantep Medical Journal* 15: 1–4.
157. Preshaw PM (2009). Periodontal disease and diabetes. *Journal of dentistry* 37: S575-7.
158. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ (1991). Periodontal disease in

- non- insulin- dependent diabetes mellitus. *Journal of periodontology* 62: 123–131.
159. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs Jr DR, Michalowicz BS (2011). Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow- up study. *Journal of clinical periodontology* 38: 998–1006.
 160. Chen H-H, Huang N, Chen Y-M, Chen T-J, Chou P, Lee Y-L, Chou Y-J, Lan J-L, Lai K-L, Lin C-H (2013). Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case–control study. *Annals of the rheumatic diseases* 72: 1206–1211.
 161. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber B, Bernimoulin J, Landau H, Brinkmann P, Schlattmann P, Zernicke J (2008). Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *Journal of periodontology* 79: 979–986.
 162. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM (2001). Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of periodontology* 72: 779–787.
 163. Susanto H, Nesse W, Kertia N, Soeroso J, Huijser van Reenen Y, Hoedemaker E, Agustina D, Vissink A, Abbas F, Dijkstra PU (2013). Prevalence and severity of periodontitis in Indonesian patients with rheumatoid arthritis. *Journal of periodontology* 84: 1067–1074.
 164. Gamel EB, Hashim NT, Satti A, Gismalla BG (2017). Salivary TNF α levels in groups of subjects with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *BMC research notes* 10: 1–6.
 165. Kim J-W, Park J-B, Yim HW, Lee J, Kwok S-K, Ju JH, Kim W-U, Park S-H (2019). Rheumatoid arthritis is associated with early tooth loss: results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey V to VI. *The Korean journal of internal medicine* 34: 1381.
 166. Kurgan Ş, Fentoğlu Ö, Önder C, Serdar M, Eser F, Tatakis DN, Günhan M (2016). The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase- 8, interleukin- 6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of periodontal research* 51: 586–595.
 167. Choi IA, Kim J-H, Kim YM, Lee JY, Kim KH, Lee EY, Lee EB, Lee Y-M, Song

- YW (2016). Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: a study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea. *The Korean journal of internal medicine* 31: 977.
168. Üstün K, Erciyas K, Kısacık B, Sezer U, Pehlivan Y, Öztuzcu S, Gündoğar H, Onat AM (2013). Host modulation in rheumatoid arthritis patients with TNF blockers significantly decreases biochemical parameters in periodontitis. *Inflammation* 36: 1171–1177.
 169. Silvestre-Rangil J, Bagan L, Silvestre F-J, Martinez-Herrera M, Bagán J-V (2017). Periodontal, salivary and IL-6 status in rheumatoid arthritis patients. A cross-sectional study. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal* 22: e595.
 170. Abou- Raya A, Abou- Raya S, Abu- Elkheir H (2005). Periodontal disease and rheumatoid arthritis: is there a link? *Scandinavian journal of rheumatology* 34: 408–410.
 171. Zhao X, Liu Z, Shu D, Xiong Y, He M, Xu S, Si S, Guo B (2018). Association of periodontitis with rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 24: 5802.
 172. Bozkurt FY, Berker E, Akkuş S, Bulut Ş (2000). Relationship between interleukin- 6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *Journal of Periodontology* 71: 1756–1760.
 173. Arvikar SL, Hasturk H, Strle K, Stephens D, Bolster MB, Collier DS, Kantarci A, Steere AC (2021). Periodontal inflammation and distinct inflammatory profiles in saliva and gingival crevicular fluid compared with serum and joints in rheumatoid arthritis patients. *Journal of Periodontology* 92: 1379–1391.
 174. Äyräväinen L, Heikkinen AM, Kuuliala A, Ahola K, Koivuniemi R, Moilanen E, Hämäläinen M, Tervahartiala T, Meurman JH, Leirisalo- Repo M (2018). Anti- rheumatic medication and salivary MMP- 8, a biomarker for periodontal disease. *Oral Diseases* 24: 1562–1571.
 175. Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S (2013). Proinflammatory and

anti- inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *Journal of periodontology* 84: 84–93.

176. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ (2013). Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case–control study. *Rheumatology international* 33: 103–109.
177. 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. *Journal of periodontology* 79: 1689–1696.
178. Potikuri D, Dannana KC, Kanchinadam S, Agrawal S, Kancharla A, Rajasekhar L, Pothuraju S, Gumdal N (2012). Periodontal disease is significantly higher in non-smoking treatment-naive rheumatoid arthritis patients: results from a case-control study. *Annals of the rheumatic diseases* 71: 1541–1544.
179. Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz H-M, Wolff D (2014). Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective, case–control study. *Rheumatology* 53: 526–531.
180. de Smit M, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ (2012). Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis research & therapy* 14: 1–10.
181. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM (2000). Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *Journal of clinical periodontology* 27: 267–272.
182. Arneberg P, Bjertness E, Storhaug K, Glennås A, Bjerkhoel F (1992). Remaining teeth, oral dryness and dental health habits in middle- aged Norwegian rheumatoid arthritis patients. *Community dentistry and oral epidemiology* 20: 292–296.
183. Larheim TA, Storhaug K, Tveito L (1983). Temporomandibular joint involvement and dental occlusion in a group of adults with rheumatoid arthritis. *Acta odontologica scandinavica* 41: 301–309.
184. Chalmers IM, Blair GS (1973). Rheumatoid arthritis of the temporomandibular

- joint: A clinical and radiological study using circular tomography. *QJM: An International Journal of Medicine* 42: 369–386.
185. Bayar N, Kara SA, Keles I, Koç MC, Altinok D, Orkun S (2002). Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis: a radiological and clinical study. *CRANIO®* 20: 105–110.
 186. Garib BT, Qaradaxi SS (2011). Temporomandibular joint problems and periodontal condition in rheumatoid arthritis patients in relation to their rheumatologic status. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 69: 2971–2978.
 187. Yamakawa M, Ansai T, Kasai S, Ohmaru T, Takeuchi H, Kawaguchi T, Takehara T (2002). Dentition status and temporomandibular joint disorders in patients with rheumatoid arthritis. *CRANIO®* 20: 165–171.
 188. Laurell L, Hugoson A, Håkansson J, Pettersson B, Sjöström L, Berglöf FE, Berglöf K (1989). General oral status in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 17: 230–233.
 189. González-Febles J, Rodríguez-Lozano B, Sánchez-Piedra C, Garnier-Rodríguez J, Bustabad S, Hernández-González M, González-Dávila E, Sanz M, Díaz-González F (2020). Association between periodontitis and anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Arthritis research & therapy* 22: 1–11.
 190. Ribeiro J, Leao A, Novaes AB (2005). Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *Journal of clinical periodontology* 32: 412–416.
 191. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM (2003). Inter- relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease: A review. *Journal of clinical periodontology* 30: 761–772.
 192. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD (2007). Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 13: 134–137.
 193. Käber UR, Michel A, Bolten WW, Gleissner C, Dehne F, Willershausen- Zönnchen B (1997). Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of*

Rheumatology 40: 2248–2251.

194. Rovas A, Puriene A, Punceviciene E, Butrimiene I, Stuopelyte K, Jarmalaite S (2021). Associations of periodontal status in periodontitis and rheumatoid arthritis patients. *Journal of Periodontal & Implant Science* 51: 124.
195. Nguyen VB, Nguyen TT, Huynh NC-N, Le TA, Hoang HT (2020). Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis in Vietnamese patients. *Acta Odontologica Scandinavica* 78: 522–528.
196. Mobini M, Maboudi A, Mohammadpour RA (2017). Periodontitis in rheumatoid arthritis patients, abundance and association with disease activity. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* 31: 44.
197. Zhao R, Gu C, Zhang Q, Zhou W, Feng G, Feng X, Dong C, Gu Z (2019). Periodontal disease in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A case–control study. *Oral Diseases* 25: 2003–2009.
198. Bıyıkoglu B. Romatoid Artritli Kronik Periodontitis Hastalarında Cerrahisiz Periodontal Tedavi Etkinliğinin Klinik ve Biyokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Doktora tezi 2009,
199. Ahola K, Saarinen A, Kuuliala A, Leirisalo-Repo M, Murtomaa H, Meurman JH (2015). Impact of rheumatic diseases on oral health and quality of life. *Oral diseases* 21: 342–348.
200. Tristiu R, Vesa S, Dumitru RB, Arweiler NB, Cosgarea RM, Lascu L, Rednic S, Eick S, Sculean A, Cosgarea R (2018). Association of oral-health related quality of life and general health assessment in patients with rheumatoid arthritis. *Oral Health Prev Dent* 16: 271–280.
201. Blaizot A, Monsarrat P, Constantin A, Vergnes J-N, de Grado GF, Nabet C, Cantagrel A, Sixou M (2013). Oral health-related quality of life among outpatients with rheumatoid arthritis. *International Dental Journal* 63: 145–153.
202. Mühlberg S, Jäger J, Krohn-Grimberghe B, Patschan S, Mausberg RF, Schmalz G, Haak R, Ziebolz D (2017). Oral health-related quality of life depending on oral health in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Oral Investigations* 21: 2661–2670.

203. Manzano BR, da Silva Santos PS, Bariquelo MH, Merlini NRG, Honório HM, Rubira CMF (2021). A case-control study of oral diseases and quality of life in individuals with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clinical Oral Investigations* 25: 2081–2092.
204. Schmalz G, Noack S, Patschan S, Patschan D, Müller GA, Rupprecht A, Schmickler J, Haak R, Ziebolz D (2020). Disease activity, morning stiffness and missing teeth are associated with oral health-related quality of life in individuals with rheumatoid arthritis. *Clinical Oral Investigations* 24: 3559–3566.
205. Kroese JM, Volgenant C, van Schaardenburg D, van Boheemen L, van Selms MKA, Visscher CM, Crielaard W, Loos BG, Lobbezoo F (2021). Oral health-related quality of life in patients with early rheumatoid arthritis is associated with periodontal inflammation and painful temporomandibular disorders: a cross-sectional study. *Clinical Oral Investigations* 1–9.

8.EKLER

EK 1. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel

Periodontal hastalıkların tedavi aşamalarında etkili olduğu ve gelecekte mevcut tedavi protokollerini değiştirebileceği ya da yeni destek tedaviler geliştirilebileceği düşünülen, bir takım biyolojik unsurların inceleneceği bir araştırma çalışmasına davet edilmiş bulunmaktasınız.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Çalışmamızda klinik olarak Romatoid artrit (RA) tanısı konulmuş hastalarda, RA hastalık aktivitesi, RA serum belirteçleri, klinik periodontal durum ve ağız sağlığı etki profili değerlendirmesi yaparak, bu verilerin birbirleri ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçlamaktayız. Böylelikle periodontal durum ve RA arasındaki ilişkiyi objektif verilerle irdeleyebilirken; RA'nın ağız sağlığı etki profili üzerine olan etkilerini ölçerek, mevcut durumun hastalardaki subjektif yansımalarını da analiz edebilmeyi öngörmekteyiz. Ayrıca çıkacak olan sonuçların, konuyla ilgili olarak, periodontoloji ve fizik tedavi- rehabilitasyon disiplinlerindeki bakış açısına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Çalışmaya RA tanısı konulmuş 18-70 yaş aralığında, RA dışında herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan hastalar dahil edilecektir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Çalışmaya RA tanısı takip edilen yaklaşık 95 birey ve kontrol grubunda 95 birey olmak üzere toplam 190 kişi dahil edilecektir. Çalışmaya katılacak olan hastalara, bireylerin yaşam kalitelerinin belirlenmesinde kullanılan evrensel bir anket olan OHIP-14

anket soruları yöneltilecektir. Anket sonrasında hastaların periodontal muayeneleri yapılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak; doktorunuzun aldığı sözlü anamnez sırasında net ve doğru bilgiler vermeniz gerekmektedir. Kullandığınız ilaçlar ve mevcut sağlık durumunuzla ilgili olarak araştırmacıyı mutlaka bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı yaklaşık 95'tir. Gönüllülerin tamamı RA tanısı ile takip edilen kişilerden ve kontrol grubundaki bireylerden oluşacaktır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 5dk olacaktır. Çalışmaya dahil olmaya gönüllü olduktan sonra yalnızca size yöneltilecek anket sorularını cevaplandırmanız gerekmektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışma, RA'lı bireylerde RA-periodontal durum arasındaki karşılıklı ilişkiyle bireyin yaşam kalitesi tespiti amaçlanmaktadır. Yaşam kalitesi hakkında hastaların bilgi düzeyinin tespit edilmesi ve bu konuda ihtiyaç duyduğunuz eğitimin sağlanması için hekimlere bir bakış açısı kazandıracaktır. Bireysel olarak bu araştırmaya katılmanız size uygulanacak mevcut tedavilerde bir farklılığa sebep olmayacak ve fayda sağlamayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Sizin bu araştırmada genel bilgileriniz alınıp rutin kontrolleriniz yapılacaktır, aynı zamanda iki adet form doldurmanız istenecektir. Herhangi bir tedavi uygulanmayıp ilaç verilmeyeceğinden dolayı araştırmaya katılmanız bir risk içermemektedir.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Alınan anamnez sırasında çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olmadığınız takdirde çalışmadan çıkarılacaksınız.

DiĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Size çalışma için herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Ancak klinik muayene tamamlanmasının ardından, periodontal hastalık teşhisinize uygun olarak ihtiyacınız olan tedavi protokolleri bölümümüzdeki araştırmacı hekiminiz veya diğer hekimlerimiz tarafından tamamlanacaktır.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Arş Gör. Mihriban YILDIZ tarafından karşılanacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve siz gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği takdirde, siz gönüllü veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama sonrası, gebe olduğunuzu veya başka bir sistemik sağlık probleminiz olduğunu öğrenmeniz durumunda Sorumlu Araştırmacıyı bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05342493620 numaralı telefonda Arş. Gör. Mihriban YILDIZ'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen kurum Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olmadığınız takdirde isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda, yine de sonraki ihtiyacınız olan tedavi protokollerinin uygulanması garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir; ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum ve istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK 2. OHIP-14 Anketi

OHIP-14 ANKETİ	HİÇ	NADİR	BAZEN	SIK	ÇOK SIK
1. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile herhangi bir kelimeyi telaffuz etmekte sorununuz oldu mu?					
2. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden tat alma duyunuzun bozulduğunu hissettiniz mi?					
3. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile ağzınızda ağrılı bir durum yaşadınız mı?					
4. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile yemek yemeyi rahatsız edici buldunuz mu?					
5. Daha önceden, dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili bilinç ve bilgiye sahip miydiniz?					
6. Dişleriniz, ağzınız veya protezlerinizle ilgili problemler yüzünden gerginlik hissettiniz mi?					
7. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile diyetinizin tatmin edici olmadığı oldu mu?					
8. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile yemeğinizi yarıda bırakmak zorunda kaldınız mı?					
9. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile gevşemede zorlandığınız oldu mu?					
10. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile utandığınız bir durum oldu mu?					
11. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile diğer insanlara az da olsa asabi davrandığınız oldu mu?					
12. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile her zaman yaptığınız işinizi yapmada herhangi bir zorluk yaşadınız mı?					
13. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile genelde hayatın daha az tatmin edici olduğu hissine kapıldınız mı?					
14. Dişleriniz, ağzınız veya protezleriniz ile ilgili problemler nedeni ile fonksiyonlarınızı tümüyle yapamayacak duruma geldiniz mi?					

EK 4. Hasta Demografik ve Davranışsal Özellikleri Veri Formu

KTÜ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARDA KLİNİK
PERİODONTAL DURUM, ROMATOİD ARTRİT SERUM BELİRTEÇLERİ VE
AĞIZ SAĞLIĞI ETKİ PROFİLİ (OHİP-14) ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Öğr. Üyesi Malike ASLAN KEHRİBAR

Arş. Gör. Mihriban YILDIZ

Hasta Demografik ve Davranışsal Özellikleri Veri Formu

Tarih:

1. Ad-Soyad:

2. Yaş:

3. Cinsiyet:

4. Eğitim Durumu:

- İlkokul
- Ortaokul
- Lise
- Üniversite

5. Sigara Kullanımı:

- Var
- Yok

6. Diş Fırçalama Sıklığı:

- Günde 1'den az veya hiç
- Günde 1 kez
- Günde 2 kez

8. Son Diş Hekimi Ziyareti:

- 6 ay içerisinde
- 6 aydan daha uzun süre önce

9. Son Diş Hekimi Ziyareti Sebebi:

- Kontrol
- Acil tedavi
- Planlanmış tedavi

10. Sistemik Rahatsızlık ve Kullanılan İlaçlar:

- Var (Belirtiniz)
- Yok

