



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM ROMATOİD FAKTÖR VE
ANTI-CCP SEVİYELERİ İLE PERİODONTAL HASTALIK ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dt. ZELAL ÖZER

DANIŞMAN: Prof. Dr. Arzum Güler DOĞRU

DİYARBAKIR 2022

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

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM ROMATOİD FAKTÖR VE
ANTI-CCP SEVİYELERİ İLE PERİODONTAL HASTALIK ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dt. ZELAL ÖZER

DANIŞMAN: Prof. Dr. Arzum Güler DOĞRU

DİYARBAKIR -2022

İÇİNDEKİLER TABLOSU

ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periodontal Hastalıklar	3
2.1.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması	3
2.1.2. Periodontal hastalıkların epidemiyolojisi	7
2.1.3. Periodontal hastalık etiyolojisi.....	8
2.1.4. Periodontal hastalık patogenezi	8
2.2. Romatoid Artrit	10
2.2.1. Romatoid artrit etiyolojisi	11
2.2.2. Romatoid artrit patogenezi.....	12
2.2.3. Tanı ve sınıflandırma	13
2.2.4. Teşhis ve hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler	15
2.2.5. Klinik özellikler	18
2.2.6. Tedavide kullanılan ilaçlar.....	19
2.3. Periodontal Hastalık ve Romatoid Artrit İlişkisi	23
2.3.1. P. gingivalis ve romatoid artrit	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Örneklem Seçimi	29
3.2. Klinik Değerlendirme	30
3.2.1. Plak indeksi (PI - Silness ve Loe 1964)	30
3.2.2. Gingival indeks: (GI- Loe ve Silness 1963)	31
3.2.3. Sondlamada kanama indeksi (Ainamo, Bay 1975).....	31
3.2.4. Sondlama cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS)	32
3.3. Kaybedilmiş Diş Sayısı	32
3.4. Biyokimyasal Laboratuvar Testleri	32
3.5. Romatolojik Değerlendirme	32
3.6. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Demografik Bilgiler	34
4.2. Periodontal Değerlendirme.....	36
4.3. Laboratuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi	40
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	60
7. KAYNAKÇA	62

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezimin oluşumu ve tamamlanmasında değerli fikirleri ile bana yol gösteren kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Arzum Güler DOĞRU' ya,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Filiz ACUN KAYA'ya, Prof. Dr. Ela TULES KADİROĞLU' na, Prof. Dr. Ahmet DAĞ' a Dr. Öğr. Üyesi Ebru Ece SARIBAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Fikret İPEK'e,

Uzmanlık eğitimimin bir kısmında çalışma olanağı bulduğum bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, mesleki anlamda çok şey öğrendiğim Dr. Öğr. Üyesi Dicle ALTINDAL'a, Uzm. Dr. Hakan BEGEÇ'e, Uzm. Dt. İbrahim Halil ÜNLÜ'ye,

Beraber çalıştığım, yeni şeyler paylaşabildiğim ve fikir alışverişinde bulunabildiğim başta Dt. Melek ATİLLE ve Dt. Semra ESER olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kürsümüz hemşire ve personeline,

Tüm yaşamım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, bu günlere gelmemi sağlayan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

Son olarak bu yorucu süreçte hayatıma giren ve zorlandığım her an desteğini hissettiğim eşim Mustafa ÖZER'e

Teşekkürlerimi sunarım...

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Periodontitisin pataogenezi.....	10
Şekil 2: Romatoid artrit ile periodontitis arasındaki çift taraflı ilişki.....	25
Şekil 3: Romatoid artrit patogenezinde önemli olan ACPA (anti-CCP) üretimi.....	27
Şekil 4. Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı.....	35
Şekil 5. Gruplara Göre Sigara Kullanım dağılımı.....	36
Şekil 6. RA grubunun diş fırçalama alışkanlığı dağılımı.....	37
Şekil 7. Kontrol grubunun diş fırçalama alışkanlığı dağılımı.....	38
Şekil 8. Gruplar Arası Kaybedilmiş Diş Sayısının Grafik Karşılaştırması.....	39
Şekil 9. Gruplar arası periodontal indeks değerlerinin grafik karşılaştırılması.....	40
Şekil 10. Gruplara Göre ESR değerlerine İlişkin Dağılım.....	41
Şekil 11. Gruplara Göre CRP değerlerine İlişkin Dağılım.....	41
Şekil 12. Gruplarda gingivitis ve periodontitis açısından ESR değerleri.....	43
Şekil 13. Gruplarda gingivitis ve periodontitis açısından CRP değerleri.....	44
Şekil 14. RA grubunda gingivitis ve periodontitis için anti-CCP pozitifliği.....	45
Şekil 15. RA grubunda gingivitis ve periodontitis için RF pozitifliği.....	46

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Periodontal ve Periimplant Hastalıklar ve Durumlar Sınıflaması (2017).....	5
Tablo 2: ACR/EULAR (2010) puanlama sistemi.....	14
Tablo 3: DAS28 skorlaması ile hastalık şiddetinin belirlenmesi.....	15
Tablo 4: Yaş Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Tablo...34	
Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin demografik özelliklerinin dağılımı.....	34
Tablo 6: Periodontal Değerlendirmeler Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Tablo.....	36
Tablo 7: Gruplar arası kaybedilmiş diş sayısı ortalamalarının karşılaştırıldığı tablo.....	38
Tablo 8: Gruplar arası periodontal indekslerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 9: ESR ve CRP değerleri bakımından gruplar arası karşılaştırma.....	40
Tablo 10: RA grubunda gingivitis ile periodontitis için ESR ve CRP değerleri.....	42
Tablo 11: Kontrol grubunda gingivitis ile periodontitis için ESR ve CRP değerleri.....	42
Tablo 12: RA grubunda gingivitis ve periodontitis için Anti-CCP ve RF'nin durumu.....	44
Tablo 13: Kontrol grubunda gingivitis ve periodontitis için anti-CCP ve RF'nin durumu.....	46
Tablo 14: RA hastalarının hastalık süresi ve DAS28 değerlerine ilişkin tablo.....	47
Tablo 15: Romatoid hastalarının kullandıkları ilaçlar.....	47

KISALTMALAR

RA: Romatoid artrit

PD: Periodontal disease

CRP: C reaktif protein

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

RF: Romatoid faktör

Anti-CCP: Anti- Cyclic Citrullinated Peptid

DAS28: Disease activity score

KAS: Klinik ataşman seviyesi

PI: Plak indeksi

GI: Gingival indeks

SCD: Sondlama cep derinliği

BOP: Bleeding on Probing Index

MMP: Matriks metalloproteinaz

TIMP: Doku MMP İnhibitörleri

ACR/EULAR: American College of Rheumatology / European League
Against Rheumatism

PAD: Peptidyl Arginin Deiminase

VAS: Visual analoge scale

LPS: Lipopolisakkarit

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

IL: İnterlökin

TNF- α : Tümör nekrozitan faktör alfa

INF- γ : İnterferon-gama

COX: Siklooksijenaz

LOX: Lipooksijenaz

KS: Kortikosteroid

mg: Miligram

dl: Desilitre

ÖZET

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM ROMATOİD FAKTÖR VE ANTİ-CCP SEVİYELERİ İLE PERİODONTAL HASTALIK ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Periodontal hastalıkların ve romatoid artrit (RA)' in patogenezi dikkat çekecek şekilde benzerlikler göstermektedir. Her ikisi de immüno-inflamatuvar yanıtın dengesindeki bozulmanın aracılık ettiği kronik osteolitik hastalıklardır. Bu çalışmada amaç; romatoid artrit hastalarını yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve sigara kullanımı bakımından eşit düzeydeki sistemik açıdan sağlıklı bireylerle karşılaştırarak hastaların periodontal durumunu belirlemek ayrıca serumda RF (Romatoid Faktör), anti-CCP (Anti- Cyclic Citrullinated Peptide/ACPA), ESR (Eritrosit sedimentasyon hızı), CRP (C reaktif protein), seviyeleri ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi incelenmektir.

Çalışmaya 65 romatoid artrit hastası ve 65 sistemik açıdan sağlıklı toplam 130 birey dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireylerde; plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), sondalamada kanama (BOP), sondlama cep derinliği (SCD), klinik ataşman seviyesi (KAS), kaybedilmiş diş sayısı değerleri; kan tetkiklerinden de serumda ESR, CRP, RF ve anti-CCP seviyeleri saptanmıştır. RA hastaları için hastalık aktivitesini gösteren DAS28 skoru hesaplanmış ve tüm bu parametreler istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir.

RA grubunda kontrol grubuna kıyasla periodontitisli hasta sayısı anlamlı derecede yüksek bulundu. Klinik parametrelerin tümü (PI, SCD, KAS, GI, BOP) RA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. CRP değerleri bakımından gruplar kıyaslandığında RA grubunun ortalama CRP değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. RA grubundaki CRP değerleri periodontitis hastalarında gingivitise göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksek bulundu. RA grubunun ortalama ESR değeri kontrol grubuna göre anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu. RA hastalarında RF ve anti-CCP

antikorları pozitif olan hastalarda negatif olan hastalara oranla periodontitisli birey sayısı yüksek olmasına rağmen anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızın sonucuna göre; romatoid artrit hastalarının yüksek periodontitis prevalansına sahip olduğunu, periodontitisin romatoid artrit hastalığının şiddetini ve ilerleyişini etkilediğini ve iki hastalığın birlikte seyrettiği olgularda sistemik enflamasyonun arttığını söyleyebiliriz. Bununla birlikte konuyla ilgili daha kapsamlı, mikrobiyolojik parametrelerin de dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, Romatoid artrit, Anti-CCP, Romatoid faktör

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM RHEUMATOID FACTOR AND ANTI-CCP LEVELS AND SEVERITY OF PERIODONTAL DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

The pathogenesis of periodontal diseases and rheumatoid arthritis (RA) are strikingly similar. Both diseases are chronic osteolytic diseases mediated by the disruption of the balance of the immuno-inflammatory response. The aim of this study was to determine the periodontal status of patients with rheumatoid arthritis by comparing them with systemically healthy individuals who are equal in terms of age, gender, educational status and smoking. In addition, it was aimed to examine the relationship between RF (Rheumatoid Factor), anti-CCP (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide/ACPA), ESR (Erythrocyte sedimentation rate), CRP (C reactive protein) levels and periodontal disease in these patients.

A total of 130 individuals with 65 rheumatoid arthritis patients and 65 systemically healthy individuals were included in the study. Plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing pocket depth (SCD), clinical attachment level (KAS), number of teeth lost, and serum ESR, CRP, RF values and anti-CCP levels were recorded in all individuals participating in the study. DAS28 score showing disease activity was calculated for RA patients and all these parameters were evaluated statistically.

The number of patients with periodontitis was significantly higher in the RA group compared to the control group. All clinical parameters (PI, SCD, KAS, GI, BOP) were statistically significantly higher in the RA group than in the control group. The mean CRP value of the RA group was significantly higher than the control group. CRP values in the RA group were higher in periodontitis patients than in gingivitis, although it was not statistically significant. The mean ESR value of the RA group was higher than the control group, although it was not significant. Although the number of individuals with periodontitis in RA patients was higher in patients with positive RF

and anti-CCP antibodies compared to patients with negative antibodies, the difference was not significant.

According to the results of our study, we determined that patients with rheumatoid arthritis have a high prevalence of periodontitis, that periodontitis affects the severity and progression of the disease in rheumatoid arthritis, and that systemic inflammation increases in cases where the two diseases progress together. However, there is a need for more comprehensive multicenter studies on the subject, including microbiological parameters.

Keywords: Periodontitis, Rheumatoid arthritis, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (Anti-CCP), Rheumatoid factor (RF)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA); eklemlerde simetrik görülen, eroziv sinovit ve bazen multisistem organ tutulumu ile karakterize, etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen ciddi seyredabilen kronik otoimmün bir hastalıktır (1). RA, dünya nüfusunun %1'ini etkilemekle beraber kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülmektedir (2). RA'nın hastalık aktivitesi çoğunlukla Hastalık Aktivite Skoru 28 (DAS28) belirlenerek değerlendirilir. Bu skor hesaplanırken denklemde C-reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerlerinden faydalanılır. RA teşhisinde ek olarak serumda romatoid faktör (RF)'ün ve sitriline proteinlere karşı oluşan antikorlar/peptitler (anti-CCP)'in pozitif olma durumuna bakılır (3).

Periodontal hastalıklar toplumda oldukça sık görülmekte olup dünya üzerindeki nüfusun %90'ını etkileyebilmektedir. Periodontal hastalıklar içerisinde en hafif seyreden gingivitisin ana sebebi bakteriyel biyofilm (diş plağı)dir. Bununla birlikte, diş eti iltihabı dişlerin altta yatan destek yapılarını etkilemez ve geri dönüşümlüdür. Periodontitis, bağ dokusu ve kemik desteğinin kaybına neden olur ve yetişkinlerde diş kaybının önemli bir sebebidir. Biyofilmdeki patojen mikroorganizmaların yanı sıra genetik ve çevresel faktörler, özellikle tütün kullanımı bu hastalıkların oluşmasına neden olabilir. Genetik, dermatolojik, hematolojik, granümatöz, immünosupresif ve neoplastik bozuklukların da periodontal belirtileri olabilir. Yaygın periodontal hastalık formları; olumsuz gebelik sonuçları, kardiyovasküler hastalıklar, felç, akciğer hastalıkları ve diyabet gibi sistemik hastalık ve durumlar ile ilişkilendirilmiş ancak nedensel ilişkiler kurulamamıştır. Periodontal hastalıkların tedavisi; bakteriyel yükü ve hastalığı etkileyen risk faktörlerini kontrol altına almayı, hastalıktaki ilerlemeyi durdurmayı ve kaybedilen diş desteğini geri kazanmayı amaçlar (4,5).

Romatoid artrit (RA), yumuşak ve sert doku yıkımında kronik periodontitis ile benzerlik gösteren kronik inflamatuvar bir hastalık olduğundan araştırmacılar açısından özellikle ilgi çekicidir. RA ve kronik periodontitisin etiyolojilerinin farklı olduğuna inanılsa da, altta yatan ortak patolojik süreçler nedeniyle RA geliştirme riski taşıyan bireylerin aynı zamanda periodontitis geliştirme riski altında olabileceği ve bunun tersinin de geçerli olabileceği düşünülmektedir(6). Ayrıca her iki hastalıkta da alevlenme dönemlerinin olması, inflamatuvar mediyatörler ve sitokin profillerinin benzer olması ayrıca hormonlardaki değişikliklerin her iki hastalığı da etkilemesi romatoid artrit ile periodontitisin birbiriyle ilişkili olabileceğini akla getirmektedir(7).Son zamanlarda yapılan çalışmalar periodontitis için ana etiyolojik sebep olan P. gingivalisin RA'nın etyopatogenezinde önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir.

Literatürdeki çalışmalara baktığımızda, RA hastalarını periodontal durumları açısından değerlendiren çalışmalar mevcut olmakla beraber sonuçlar farklılık göstermektedir. Bununla birlikte RA hastalarında serumda otoantikör varlığı ile periodontal durum arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmanın amacı;

1. Romatoid artrit hastalarını yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve sigara kullanımı bakımından eşit düzeydeki sistemik açıdan sağlıklı bireylerle karşılaştırarak hastaların periodontal durumunu ve periodontitis prevalansını belirlemek amaçlanmıştır.
2. Serumda RF, anti-CCP, ESR, CRP seviyeleri ile periodontal hastalık arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Periodontal hastalıklar

Periodonsiyum, dişlerin fonksiyonlarını sürdürebilmesi için ihtiyaç duydukları desteği sağlayan; diş eti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinden oluşan, bir ünedir. Periodonsiyumu oluşturan bu yapılar; doku yapısı, biyokimyasal ve hücrenel komponent içeriği ve konum olarak birbirinden farklı olsa da tek bir yapı gibi fonksiyon görmektedir (8).

Periodontal hastalık, ağız içindeki periodontopatojen mikroorganizmalar ile konağın savunması arasında var olan dengenin patojenlerin lehine bozulmasıyla meydana gelir (9). Bu hastalık, diş eti ve çevresindeki dokuları yıkıma uğratan bakteriyel inflamasyon ile karakterizedir (10). Periodontal hastalık terimi, dişlerdeki plak veya biyofilmin oluşturduğu patojenik mikroflora ile birlikte meydana gelen gingivitis ve periodontitise neden olan inflamatuvar bozuklukları ifade eder (11).

2.1.1. Periodontal hastalıkların sınıflandırılması

Periodontal hastalık sınıflaması ilk olarak American Academy of Periodontology (AAP) tarafından 1977 yılında yapılmıştır. Bu sınıflama periodontal hastalıkları iki ana başlık altında toplamıştır. Sınıflama daha sonra 1986 ve 1989 yıllarında geliştirilmiş olup periodontal hastalıkları 5 başlık altında bir araya getirilmiştir. 1999 yılında AAP tarafından yenilenip 2017 yılına kadar kullanılan periodontal hastalıkların sınıflandırılması aşağıdaki şekildedir (12) ;

1. Diş Eti Hastalıkları

- a) Plağa bağlı diş eti hastalıkları (Gingivitisler)
- b) Plağa bağlı olmayan diş eti hastalıkları

2.Periodontal Hastalıklar

- a) Kronik Periodontitis

- b) Agresif Periodontitis
- c) Sistemik Hastalıklar ile Birlikte Görülen Periodontitisler
- d) Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
- e) Periodonsiyumun Apseleri
- f) Endodontik Lezyonlarla Beraber Görülen Periodontitisler
- g) Gelişimsel veya Kazanılmış Deformite ve Durumlar

Periodontal hastalıklarda değişen teşhis ve tedavi protokolleri yeniden gözden geçirilerek 2017 yılında yeni bir sınıflama yayınlandı (13). Yeni sınıflama ile beraber periodontal hastalığın evre ve dereceleri gibi aşamalar da sınıflamaya eklenmiş oldu. Yeni sınıflama Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Periodontal ve Periimplant Hastalıklar ve Durumlar Sınıflaması (2017)

PERİODONTAL VE PERİİMLANT HASTALIKLAR VE DURUMLAR SINIFLAMASI (2017)
1) PERİODONTAL SAĞLIK, GİNGİVAL HASTALIKLAR VE DURUMLAR
Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık
Gingivitis (Biyofilm tarafından indüklenen)
Gingival Hastalıklar (Biyofilm tarafından indüklenmeyen)
2) PERİODONTİTİS
Nekrotizan Periodontal Hastalıklar
Periodontitis
Sistemik Bir Hastalığın Bulgusu Olarak Periodontitis
3) PERİODONSİYUMU ETKİLEYEN DİĞER DURUMLAR
Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalıklar ve Durumlar
Periodontal apseler ve Endodontik – Periodontal Lezyonlar
Mukogingival Deformiteler ve Durumlar
Travmatik Okluzal Kuvvetler
Diş ve Protez İlişkili Faktörler
4) PERİİMLANT HASTALIKLAR VE DURUMLAR
Periimplant Sağlık
Periimplant Mukositis
Periimplantitis
Periimplant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikler

European Federation of Periodontology (EFP) ve American Academy of Periodontology (AAP)’nin 2017 yılında yaptığı sınıflamaya göre bir hastaya periodontitis teşhisi konulabilmesi için aşağıdaki şartların sağlanması gerekir (14);

1. İnflamasyona bağlı meydana gelen periodontal doku kaybı,
2. Radyografik değerlendirmede interproksimal bölgede alveoler kemik kaybı
3. Birbirine komşu olmayan en az iki dişte interdental klinik ataşman kaybı (KAK) ≥ 2 mm

4. İki'den fazla dişin bukkal veya lingualinde ≥ 3 mm cep varlığı ve KAK ≥ 3 mm olduğu durumlar

Periodontitis teşhisinde esas tanı kriterimiz interdental KAK değeridir. Fakat ölçülen KAK değeri,

1. travmatik sebeplere bağlı oluşan dişeti çekilmesi,
2. dişin servikal bölgesine uzanan diş çürüğü,
3. ikinci molar dişin distal yönü üzerinde üçüncü molar dişinin malpozisyonu veya ekstraksiyonu ile ilişkili,
4. diş eti kenarı boyunca drene olan bir endodontik lezyon,
5. vertikal kök kırığının olduğu durumlar gibi periodontal olmayan sebeplere bağlı olmamalıdır.

Yeni sınıflamada periodontitis agresif ve kronik periodontitis yerine; farklı derece ve evreler şeklinde sınıflandırılmıştır (15). Evreleme, daha çok hastalığın şiddeti ve ne kadar kompleks olduğu ile ilgilidir. Derecelendirme ise evreden bağımsız olarak hastalığın geçmişi hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca hastalığın her bireyde farklı oranlarda ilerleyebileceği, bazı hastaların tedaviye beklenenden daha az yanıt verebileceği, bu durumun sebebinin ise hastanın genel sağlığı veya sistemik hastalığı olabileceğini anlatmaktadır (14).

2.1.1.1. Gingivitis

Periodontal hastalıkların en hafif formu gingivitistir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, gingivitisin nüfusun neredeyse %95'ini etkilediği bildirmiştir. İnflamasyonun genel klinik belirtilerinden olan kızarıklık, ödem, ısı artışı ve fonksiyon kaybı diş etinde meydana gelen inflamasyonda şu şekilde görülebilir;

- a) Diş etinde kızarıklık ve sondlamada rahatsızlık hissi
- b) Kanama

- c) Diş eti kenarındaki bıçak sırtı formun bozulması ve papil bölgesinde küntleşme ile beraber şişlik

EFP/AAP tarafından 2017 yılında kabul edilen yeni sınıflamada; sağlam periodonsiyumu olan bir hastanın gingivitis kabul edilmesi için: sondalama cep derinliği 3 mm ve altında olması, diş etlerinde %10 ve üzerinde kanama bölgesinin olması, hastada kemik kaybı ve klinik ataşman kaybı olmaması gerekmektedir. Tüm ağızda %10-30 kanama bölgesi mevcutsa lokalize diş eti iltihabı, %30'un üzerinde kanama bölgesi varsa generalize diş eti iltihabı olarak kabul edilmiştir (16,17).

2.1.1.2.Periodontitis

Periodontitis; mikrobiyal plak biyofilmleriyle ilişkili ve dişlerin destek dokularını oluşturan, periodontal ligament ile alveoler kemikte ciddi doku harabiyeti ile karakterize multifaktöriyel kronik inflamatuvar enfeksiyöz bir hastalıktır. Periodontitis, prevalansının yüksek olması, diş kaybına yol açması, çiğneme fonksiyonunu ve estetiği olumsuz etkilemesi, toplumsal eşitsizlik kaynağı olması ek olarak hastanın yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Klinik ataşman kaybı (KAK) ve radyografik olarak değerlendirilen alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanaması varlığı periodontitisin klinik özellikleri arasındadır (18).

Periodontitisin ana sebebinin mikrobiyal dental plak olarak bilinmesiyle birlikte; periodontal hastalığa yakalanma riskini arttırabilecek olan, hastalığın seyrini, kemik yıkım hızını, karakterini değiştirebilen ve prognozu etkileyen; hormonal değişimler, diyabet, sigara, stres gibi lokal, sistemik ve çevresel modifiye edici faktörler de mevcuttur (19).

2.1.2. Periodontal hastalıkların epidemiyolojisi

2003 yılında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) 'nün sunduğu raporda periodontal hastalıklar dünya çapında görülme oranı yüksek olan hastalıklar arasında kabul edilmiştir (20). Periodontal hastalıklar yaygın görülmekte olup dünya nüfusunun

%90'ında bulunabilir. Periodontal hastalığın en hafif şekli olan gingivitise biriken bakteriyel biyofilm (diş plağı) neden olur. Bununla birlikte, gingivitis dişlerin destek yapılarını etkilemez ve geri dönüşümlüdür. Periodontitis, bağ dokusu ve kemik desteğinin kaybına sebep olur ve diş kaybının önemli bir nedenidir (4).

Periodontitis yetişkinlerde yaygındır fakat bununla beraber çocuklar ve ergenlerde de görülebilir. Periodontal hastalıklarda doku yıkımının miktarı genellikle dental plak seviyesi, konak savunması ve ilgili risk faktörleri ile orantılı olmaktadır. Diş destekleyen yapıların ciddi kaybı ve devamında diş kaybı ile sonuçlanan ileri periodontitis formlarının dünya nüfusunun %10-15'ini etkilediği bildirilmiştir (21).

2.1.3. Periodontal hastalık etiyolojisi

Periodontal hastalıkların başlamasında ana etyolojik faktör mikrobiyal dental plaktır. Dental plak diş yüzeyinde pelikül oluşumundan sonra meydana gelir. Pelikül; bakteri içermeyen şekilsiz ve membran benzeri bir tabakadır. Tükürük ve dişeti oluşu sıvısındaki glikoproteinlerin dişle tutunması ile oluşur. Ortalama 0,1 µm kalınlığındadır. O bölge temizlendikten dakikalar sonra diş yüzeyini tekrar kaplayabilmektedir (22,23).

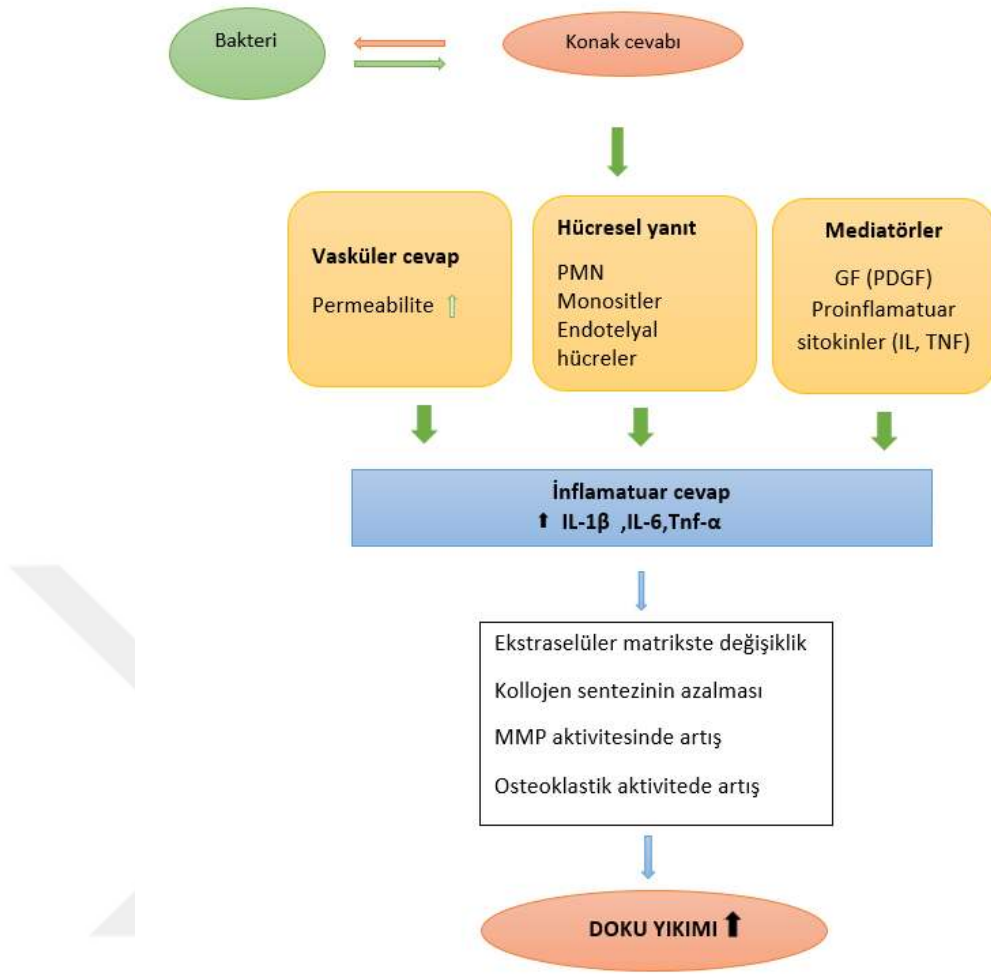
Biyofilm, birbirine veya yüzeylere veya ara yüzeylere yapışan matriksle çevrili bakteri popülasyonları olarak tanımlanır. Bakteriler; antimikrobiyal ajanlar ve fagositoz gibi kendilerine zarar veren durumlardan korunmak için bu yapı içerisinde yer almaktadırlar ve ortama göre farklı özellikler gösterebilmektedirler (24). Yapılan araştırmalar sonucunda bazı araştırmacılar plağın, periodontal hastalık oluşumunda ana sebep olduğunu bununla beraber konak faktörlerinin hastalık seyrini değiştirdiğini ya da hastalığın şiddetini etkilediğini savunurken, bazıları da sistemik bazı hastalıklar gibi konak faktörlerinin veya çevresel faktörlerin periodontitisin oluşmasında doğrudan bir etkisi olduğunu bildirmektedir (25–31).

2.1.4. Periodontal hastalık patogenezi

Periodontal hastalığın patogenezi oluşturur tek şey dental biyofilmin varlığı değildir. Periodontal hastalık, konakçının mikrobiyal mevcudiyete karşı aşırı immün

reaksiyonu veya disbiyoz nedeniyle mikrobiyal biyofilm ve konak arasındaki denge kaybolduğu zaman ortaya çıkmaktadır (32–34). Periodonsiyumun savunma mekanizması, doğal ve kazanılmış bağışıklık olarak iki şekildedir. Doğal bağışıklık sistemi hücreleri; doku makrofajları, nötrofiller, epitel hücreleri, ağız mukozasının Langerhans hücreleri, lamina propriadaki dendritik hücreler, periodontal ligament fibroblastları ve mezenşimal hücrelerdir. Nötrofiller savunma mekanizmasının ilk hattını oluşturan hücrelerdir (35).

Subgingival bölge mikroorganizmaların büyümesine elverişli bir ortamdır. Fakat bunu engellemek için diş etrafında birçok koruyucu mekanizma vardır. Epitel bütünlüğü, sulkuler epitelin kendini hızlı yenilemesi, tükürük içeriğindeki bazı maddeler ve antikorlar, diş eti oluğu sıvısı (DOS) akışı gibi koruyucu mekanizmalar bakterinin girişini engeller ve öldürülmesini sağlar. Bu savunma hattı geçilirse inflamasyon başlar (36,37). İnflamasyon kronikleştiğinde kazanılmış bağışıklığın hücresel ve humoral kısımlarının katılımıyla adaptif immün yanıt aktive olur. Kazanılmış bağışıklıkta makrofajlar, T / B lenfositleri ve plazma hücreleri aktif rol oynamaktadır ayrıca B lenfositlerin bazı alt sınıfları da baskındır. Kan akışı bozulur ve kollajenolitik aktivite artar. Ayrıca fibroblastlar tarafından artan kollajen üretimi de vardır (38).



Şekil 1. Periodontitisin pataogenezi: Hastalığa duyarlı bireylerde periodontal bakteriler, hücre aracılı bağışıklık ve IL-1, IL-6 ile TNF- α gibi mediatörlerle bağışıklık tepkisini aktive ederek doku yıkımına neden olurlar (39).

2.2.ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA); Otoimmün hastalıklar grubunda yer alan kronik multisistem bir hastalıktır. Bazı durumlarda eklem dışı ve sistemik belirtilerle birlikte, genellikle simetrik bir şekilde periferik eklemleri tutan kalıcı inflamatuvar sinovitin varlığı ile karakterizedir. Küçük el eklemleri ve el bilekleri ilk ve en çok etkilenen eklemlerdir (40). RA prevalansı nüfusun yaklaşık %0.5-1'i kadardır. Hastalık herhangi bir yaş grubundan bireyi etkileyebilmektedir. Kadınların bu hastalığa yakalanma riski

erkeklerden yaklaşık 3 kat daha fazladır. RA 40-60 yaş aralığında daha sık görülür (41).

RA' da sinovyal sıvıyı infiltre eden T helper hücrelerinin spesifik aktivasyonu ile otoimmün bir cevap ortaya çıkar. Aktif hale gelmiş T hücreleri, lenfokinler salgılaması sonrasında lökosit ve makrofajların da bölgeye gelmesiyle inflamasyonun başlamasına neden olurlar. Bu sinovyal inflamasyon eklemden erozyon ve destrüksiyona sebep olur (42,43).

2.2.1. Romatoid artrit etyolojisi

Genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin ve bunların arasındaki etkileşimlerin RA'nın gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (44). Yapılan araştırmalar kromozom 6 üzerinde majör histu-uyumluluk kompleksi (MHC) bölgesindeki genetik varyantların, RA duyarlılığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. MHC bölgesinde 3 HLA genindeki (HLA-DRB1, HLADPB1, HLA-B) polimorfizmler RA ile yüksek oranda ilişkilidir (45,46).

Epidemiyolojik çalışmalar, sigara içiminin RA gelişimi için çevresel bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Bu ilişki özellikle seropozitif RA olan hastalarda hastalığın ilerlemesinde güçlü bir etkiye sahiptir (47). Sigara içmek RA riskini %25, ACPA-pozitif RA riskini ise %35 oranında arttırabilir (48).

RA'da otoimmünitenin uyarılması, özellikle solunum yolu, ağız veya bağırsaktaki mukozal yüzeylerde meydana gelebilir. Epstein-Barr virüsü (EBV), retrovirüsler, alfavirüsler, hepatit B virüsü, Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli, Proteus mirabilis ve Mycoplasma dahil olmak üzere birçok enfeksiyöz ajanın RA için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (49).

Romatoid artrit menopoza öncesi kadınlarda daha fazla olması, östrojen ve progesteronun inflamasyonu ve immün yanıtı düzenlemesinin etkileriyle açıklanmaktadır (50). Eksojen hormonların da RA hastalığı riskini etkilediği bildirilmiştir. Yapılan birkaç çalışma, oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda RA

gelişme riskinin azaldığını göstermiştir (51). RA'nın gebelik döneminde remisyona girdiği uzun süredir kabul edilmektedir (49)

2.2.2. Romatoid artrit patogenezi

Romatoid artritli hastalarda sinovyal membran; hiperplazi, artmış vaskülarite ve hücre aracılı immün yanıtların ana düzenleyicisi olan inflamatuvar hücrelerin infiltratı ile karakterizedir. Spesifik olarak CD4+ T hücreleri bu inflamatuvar hücrelerin başında gelmektedir.

CD4+ T hücreleri antijenle aktive olduktan sonra, CD69 ve CD11 aracılığıyla hücre yüzeyi sinyalleşmesinin yanı sıra interferon- γ ve IL-17 gibi çözünebilir mediatörlerin salınması yoluyla da proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α 'yı üretmek ve matriks metalloproteinazları salgılamak için monositleri, makrofajları ve sinovyal fibroblastları uyarır. Bu aktive olmuş makrofajlar, lenfositler ve fibroblastlar romatoid artritli hastaların sinovyumunda bulunan artan vaskülariteyi açıklayabilen anjiyogenezi uyarabilir. IL-1, IL-6 ve TNF- α , romatoid artritte inflamasyona sebep olan anahtar sitokinlerdir (42).

IL-1 ve TNF- α 'nın aktif romatoid artritli hastalarda sinovyal bölgede ve serumda konsantrasyonları yüksektir (52). TNF- α ve IL-1 iki yolla eklem hasarına yol açmaktadır. İlk olarak osteoklastlar, sinovyal fibroblastlar ve kondrositler gibi dokuyu tahrip eden matriks metalloproteinazları serbest bırakan mezenkimal hücreleri güçlü bir şekilde uyarırlar. Ayrıca TNF- α ve IL-1, sinovyal fibroblastlar tarafından metalloproteinazların doku inhibitörlerinin (TIMP) üretimini de engellerler. Bu iki yolla eklem hasarına yol açtıkları düşünülmektedir (53,54).

Kıkırdak yıkımında sinoviyositler ve kondrositler yer alsa da, günümüzde artık kemik erozyonunun RANK/RANKL sisteminin aracılığı ile olduğu bilinmektedir. RANKL reseptörü, osteoklastlar, osteoklast öncüleri ve kondrositlerde üretilir. RANKL, T hücreleri ve sinoviyositler dahil olmak üzere romatoid sinovyumdaki çeşitli hücreler tarafından eksprese edilir ve osteoklast olgunlaşmasını ve aktivasyonunu indükler (54).

2.2.3. Tanı ve sınıflandırma

American College of Rheumatology ve European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) tarafından 2010 yılında oluşturulan puanlama sistemine göre serolojik bulgular, eklem tutulumu, semptomların süresi ile birlikte akut faz reaktanlarının (ESR, CRP vb.) konsantrasyonuna bakılarak teşhis konulmaktadır (47,48). Bu sınıflandırma kriterlerine göre on üzerinden 6 veya daha fazla puanı olan ve en az bir ekleminde tutulum görülen bir hasta, romatoid artritli (RA) olarak sınıflandırılabilir (47).

RA hastaları için net bir teşhis kriteri yoktur. Hastalar belirtilen kriterlerden zaman zaman farklılık gösterebildiği için, hastanın bireysel özelliklerine bakarak teşhis konulmalıdır. Sınıflandırma kriterleri, homojen bir çalışma popülasyonu sağlamak ve klinik çalışmalara katılımın değerlendirilmesi için hastaları belirlemeye yöneliktir. Yine de, sınıflandırma kriterleri tanıya yardımcı olması amacıyla kullanılmaktadır (55).

Tablo 2: ACR/EULAR (2010) puanlama sistemi (47)

Eklem Tutulumu (0-5)	
1 büyük eklem	0
2-10 küçük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklemler değerlendirilmez)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklemler değerlendirilmez)	3
3 10'dan fazla eklem (en az biri küçük eklem olmalı)	5
Seroloji (0-3)	
Negatif RF ve Negatif ACPA	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3
Semptom Süresi (0-1)	
< 6 hafta	0
≥ 6 hafta	1
Akut Faz Reaktanları (0-1)	
Normal CRP ve normal ESH	0
Normalden sapan CRP veya ESH	1

2.2.4. Teşhis ve hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler

2.2.4.1. Hastalık aktivite skoru / DAS28 (Disease activity score)

Romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi klinik pratikte ve bilimsel çalışmalarda, hastanın tedavi ihtiyacının olup olmamasının ve bununla beraber hastanın uygulanan tedaviden ne kadar fayda gördüğünün belirlenmesi açısından önemlidir (56). 1990 yılında yapılan “Disease Activity Score” (DAS) sistemi, bazı araştırmacılar tarafından 1995 yılında değiştirilerek günümüzde rutin olarak kullanılan DAS28 skorum sistemi geliştirilmiştir (52,57,58). Bu skor bir formül ile hesaplanır. Hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, serumda ESR veya CRP seviyesi ve son olarak genel olarak hastanın sağlığını değerlendiren VAS skorunun (visual analogue scale) formülde yazılıp hesaplanmasıyla DAS28 değeri elde edilir (59).

Tablo 3: DAS28 skoruması ile hastalık şiddetinin belirlenmesi

Hastalığın Aktivitesi	DAS 28 Skoru
Remisyon	$\leq 2,6$
Düşük Şiddetli Hastalık	$> 2,6 - \leq 3,2$
Orta Şiddetli Hastalık	$> 3,2 - \leq 5,1$
Çok Şiddetli Hastalık	$> 5,1$

2.2.4.2. Anti-sitrüline protein antikor (anti-CCP / ACPA) ve Romatoid faktör (RF)

RA'nın immünolojik özelliği olan romatoid faktör (RF)'den ilk olarak 1922'de bahsedilmiştir. RF, IgG'nin (immünoglobulin G) Fc (kristall eşebilen parça) kısmı ile reaksiyona giren bir otoantikordur. IgM, IgG veya IgA'nın yapısında da olabilir. RF'ler romatoid artrit olmayan sağlıklı kişilerde doğal immünitede bulunur. Düşük afiniteli

RF'ler, birçok enfeksiyöz organizmaya karşı konak yanıtında önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (60).

Kıkırdak ve sinoviyumda RF barındıran immün komplekslerin bulunması ve RF'si pozitif olan RA hastalarının klinik durumlarının ağır seyretmesi romatoid faktörün RA hastalarında hastalık gelişiminde ciddi bir rolü olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte romatoid faktör yüksekliği romatoid artrit hastalığının aktivitesini belirleyen en iyi kriter değildir. Serumda RF' si yüksek bazı vakalarda RA kliniği gelişmeyebilmektedir (61,62). RF normal popülasyonda da %5-10 oranında görülebilmektedir (63).

Anti-sitrüline protein antikorları (ACPA), vücutta bulunan sitrülin aminoasitine karşı oluşan oto-antikorlardır. İnsan proteinlerinin bazılarının yapısında yer alan arjinin aminoasidinin “imino” grubunu kaybetmesiyle sitrülin oluşur. Sitrüline olan proteinler spesifik olarak sadece RA hastalarında bulunmayıp osteoartrit, gut, sinovit gibi bazı romatolojik hastalıklarda da serum ve plazmada mevcuttur (60).

Yapılan çalışmalarda, sitrüline proteinlerin/peptidlerin ve özellikle onlara karşı oluşan oto antikorların (anti-sitrüline protein antikorları (ACPA)) bu hastalığın gelişiminde en az %70 rol oynadığı gösterilmiştir. Klinik şartlarında, ACPA çoğunlukla anti-siklik sitrüline peptit (anti-CCP) testi kullanılarak tespit edilir. Son dönemlerde romatoid artrit hastalarının ACPA' ya sahip olanlar (anti-CCP(+)) ve olmayanlar (anti-CCP(-)) olarak iki alt gruba ayrılabilceği netlik kazanmıştır. İki hasta grubu hastalığın erken evresinde çok benzer bir klinik tablo sergilerken, hastalık ilerledikçe bu durum ciddi ölçüde değişir. Geçmişte, IgM romatoid faktör (RF) pozitifliğinin hastalığın radyografik görüntüsünü öngördüğü düşünülürdü. Fakat son zamanlarda anti-CCP pozitif olan hastalarda hastalığın yıkıcı bir seyirle ilerlediği düşünülürken, RF'nin ise sadece anti-CCP ile beraber üretilen bir oto-antikor olabileceği düşünülmektedir (64).

RF'nin RA hastalığına özgüllüğü %66 kadar yani orta düzeydedir ve hastalığın erken evrelerinde net bir teşhisin henüz mümkün olmadığı durumlarda düşük titrelidir.

Ancak ACPA'lar erken dönemde; RA'nın hastalık seyri, klinik semptomlarının başlamasından yıllar önce bile serumda bulunabilir. ACPA'lar RA hastalarının yaklaşık %80'inde %98 özgüllükte saptanır (60).

2.2.4.3.ESR (Erythrocyte sedimentation rate)

ESR(Eritrosit sedimentasyon hızı), içinde antikoagülanlı kan bulunan dikey bir tüpte eritrositlerin 1 saat içinde çöktüğü mesafeyi ölçer. İnflamasyon durumunda karaciğerde üretilen ana akut faz reaktanlarından biri olan ve oldukça asimetrik bir protein olan Fibrinojen, ESR üzerinde en büyük etkiye sahiptir. İmmünoglobulin G (IgG), immünoglobulinlerin vücutta en bol bulunanı ve sentez hızı en yüksek olanıdır. IgG alt sınıflarına göre farklılıklar göstermekle beraber, ortalama yarılanma ömrü 7 ile 21 gün arasında değişmektedir. Fibrinojenin yarılanma ömrü de yaklaşık 100 saattir. Fibrinojen ve immünoglobulinler, ESR'yi etkileyen başlıca proteinlerden ikisi olduğundan ve her ikisinin de yarılanma ömürleri uzun olduğundan ESR, inflamasyonun çözülmesinden sonra günler boyunca yüksek kalabilir. Bu yüzden ESR vücuttaki enflamasyon durumu için dolaylı yoldan ölçüm imkanı sağlar (65).

RA'lı bireylerde hastalığın aktif döneminde neredeyse tüm hastalarda ESR seviyeleri artış göstermektedir (66). Antiinflamatuvar ilaç kullanımı ve bazı hastalıklarda ESR seviyeleri düşerken inflamasyon, tümöral büyümeler, enfeksiyon gibi durumlarda ise yükselmektedir. Yaş ve cinsiyet faktörlerine bağlı olarak ESR'nin normal değerleri değişkenlik göstermektedir (67).

2.2.4.4.CRP (C-reaktif protein)

CRP; vücutta travma, enfeksiyon ve buna benzer çeşitli inflamatuvar durumlara yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanıdır. Mikroorganizmalara ve hasarlı hücrel bileşenlere fosfokolin yoluyla bağlanarak doğal bağışıklık tepkisinde yer alır. Bu özelliğiyle kompleman aktivasyonuna ve fagositoza yol açar. CRP, ister enfeksiyon ister otoimmün hastalık veya doku nekrozu olsun, inflamatuvar sürece hızla yanıt verdiği için akut faz reaksiyonunun temel bir belirtecidir. C-reaktif proteinin yaklaşık altı saatlik bir yarılanma ömrü olmakla beraber maksimum

konsantrasyonlara iki günden kısa sürede ulaşır. Enflamasyon çözüldükten sonra konsantrasyonu hızla düşer(68).

CRP ve RA hastalarında radyografik değişiklikler arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar, romatoid faktörlerin varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın serumda CRP'nin kalıcı olarak yükselmesiyle RA hastalarında ilerleyici kemik erozyonlarının meydana geldiğini göstermiştir. Akut faz proteinleri periodontitisin patogenezinde de rol oynamaktadır (69). RA'lı hastalarda serumdaki CRP seviyesi hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve enflamasyonun derecesinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (70).

2.2.5. Klinik özellikler

RA, bilateral olarak birden fazla eklemi simetrik olarak tutan poliartiküler bir hastalıktır. RA'lı hasta genelde ilk olarak el ve ayak eklemlerinde ağrı ve şişlik ile hastaneye başvurur. Hastalarda sabah uyandığında yarım saatten fazla ve devamında çoğunlukla birkaç saate kadar da sürebilen eklem sertliği görülür. RA hastalarında oluşan eklem şişliği osteoartritin "sert" şişliklerinin aksine, efüzyon ve sinovit nedeniyle bu hastalığa özgü olarak "yumuşaktır". Küçük ve büyük eklemler birlikte de tutulabilir. Küçük eklemler arasında metacarpophalangeal, metatarsophalangeal, proksimal interfalangeal ve bilek eklemleri bulunur. Büyük eklemlerden olan dirsek, diz, ayak bileği ve omuz eklemlerinde de hastalık tutulumu görülebilir.

RA yetersiz tedavi edilirse, eklem dışı bulgular görülebilir. En sık görüleni romatoid deri altı nodülleridir (dirsek gibi kemik çıkıntıların yakınında sert deri altı yumruları). Ciddi bir bulgusu da çoğunlukla deriyi, vasa nervorum'u ve bazen de diğer organlardaki arterleri tutan küçük veya orta büyüklükteki arterlerin nekrotizan iltihabı olan romatoid vaskülitir (71).

RA hastalarında osteoporoz sık görülebilen bir klinik bulgudur. Osteoprotegrin ile RANKL arasındaki denge kemikte yapım - yıkım mekanizmasını düzenler. RANKL baskın olduğu zaman sistemdeki denge bozulur ve osteoklastlar aktif hale gelir. Osteoklast aktivasyonu ile oluşan kemik yıkımı, sonuç olarak RANKL

tutulumuna bağılı olarak gerçekleşir. Hastalığın tedavisinde kullanılan steroid, artritli ilişkili olarak hareketsizlik, hastalığın daha çok orta yaşı ve üstü kadınlarda görölmesi RA hastalarındaki osteoporozun sıklığında rol oynar (72,73). Romatoid artritli hastalarda artmış sistemik inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (74,75). Yapılan alışmalarda RA hastalarının, RA olmayan bireylere kıyasla önemli ölçüde artmış miyokard enfarktüsü riskine sahip olduğu görölmüştür (76).

2.2.6. Tedavide kullanılan ilaçlar

Romatoid artrit tedavisinde amaç hastalığın remisyonunu sağlamaktır. Remisyon sağlanamıyorsa; mevcut ağrıları azaltmak, hastalıkla beraber ortaya çıkan klinik bulguları kontrol altına almak, eklemde meydana gelen hasarı yavaşlatmak, hastanın günlük fiziksel aktivite için gerekli olan fonksiyonlarını devam ettirmesini sağlamak, hastanın yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmalıdır (1).

RA hastalarında tedavi için kullanılan ilaçlar;

A) NSAİİ (Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)

B) Kortikosteroidler

C) Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD)

1. Sülfasalazin

2. Hidroksiklorokin

3. D-penisilamin

4. Altın tuzları

5. İmmünoşpresifler

5.1. Metotreksat

5.2. Siklofosamid

5.3. Azatiopürin

5.4. Leflunomid

6. Biyolojik DMARD /Biyolojik ajanlar (BA)

6.1. Tümör nekrozis faktör- α blokerleri

6.2. Abatasept

6.3. Anakinra

6.4. Rituksimab

2.2.6.1. NSAİİ (Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini inhibisyon yolu ile prostoglandin oluşumuna engel olur ve bu şekilde terapötik etkilerini gösterirler. Sıklıkla oral yolla kullanılan NSAİİ' ler intramusküler ve rektal yollarla da kullanılabilir. Analjezik ve antiinflamatuvar etkileri bir arada gösterebildiğinden RA tedavisinde en sık tercih edilen ve en etkili olan yardımcı tedavi şeklidir. Fakat bu ilaçların hastalığın seyrini etkileyebildikleri veya eklemlerde meydana gelecek hasarı durdurabileceği bildirilmemiştir (1).

2.2.6.2.Kortikosteroidler (KS)

Kortikosteroidler (KS), inflamasyon belirtilerini hızlı ve güvenilir bir biçimde azaltabildiklerinden RA hastalarının tedavisinde oldukça sık kullanılırlar (1). Yapılan çalışmalar DMARD'lara ek olarak düşük doz kortikosteroid kullanımının, RA'nın radyografik ilerlemesini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu çalışmalar, erken teşhis edilen RA'da kullanılan kısa süreli düşük doz steroidlerin eklem yıkımını yavaşlattığını göstermektedir, ancak steroidlerin bu tür bir yararı olmadığını iddia eden başka çalışmalar da vardır (77). Hastalığın mevcut semptomlarını hızlı bir şekilde hafifleten bu ilaçlar ciddi yan etkilere neden olabildiğinden uzun süre kullanılması tavsiye edilmemektedir (71).

2.2.6.3.Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD)

RA hastalarının tümü DMARD tedavisi için uygundur. NSAİİ'ler ve kortikosteroidler, semptomları hafifletebilse de eklem hasarı oluşmaya ve ilerlemeye devam edebilir. DMARD'lar eklemden oluşacak hasarı önleme, eklemden mevcut hasarı azaltma, eklemlerin yapı ve fonksiyonunu koruma potansiyeline sahip ilaçlardır (78).

Klorokin ve Hidroksiklorokin; antimalaryal aktiviteye sahip olan ve bağışıklık tepkilerini değiştiren 4-aminokinolinlerdir. Her iki ajanın da sistemik lupus eritematozus, RA, anti-fosfolipid sendromu, primer Sjögren sendromu ve sarkoidoz gibi çeşitli otoimmün bozuklukların klinik ilerlemesini etkili bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir. Hidroksiklorokin, RA tedavisinde öncelikle metotreksat veya sülfasalazin gibi diğer DMARD'larla kombinasyon halinde kullanılır(79).

Metotreksat(MTX) ; folik asit antagonistidir. RA tedavisinde yıllardan beri temel ilaç olarak kullanılır. İmmunomodülatör ve antiinflamatuvar etkisi vardır. En önemli etkisini dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek gösterir. Ayrıca adhezyon moleküllerinin ve bazı önemli sitokinlerin salınımını engelleyerek, apoptozu indükleyerek, COX ve LOX (lipoksijenaz)'u inhibe ederek ve immünglobülin moleküllerinin üretimini azaltarak etkilerini gösterirler (80,81). Etkili olması, kabul edilebilir bir toksisite profiline sahip olması ve düşük maliyetli olması nedeniyle tedavide metotreksat ilk tercih edilen ilaçtır (79).

Sulfasalazin; Etki mekanizması henüz net değildir, fakat folat bağımlı enzimleri inhibe ederek lenfositlerde fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu düşünülmektedir. Romatoid artritli hastalarda doğrudan bir immünosupresif etki göstermiştir. Ayrıca, sulfasalazin'in, NF-κB (Nuclear Factor kappa B) aktivasyonunun güçlü ve spesifik bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Karın ağrısı ve bulantı ilacın sık görülen yan etkileridir (79).

Leflunomid; aktif metaboliti olan teriflunomid, NF-κB aktivasyonunun güçlü bir inhibitörüdür ve sitokin üretiminin (TNF-α dahil) doza bağımlı inhibisyonuna neden

olur. Leflunomid ayrıca eklem yıkımını önleyen sinovyal metalloproteinazların lokal üretimini de azaltır. Yan etkileri gastrointestinal problemler, döküntü ve geri dönüşümlü saç dökülmesidir. Bu yan etkiler genellikle dozun ayarlanması ve semptomatik tedavi ile azaltılabilir (79).

Tümör nekrozis faktör- α blokerleri; RA'da indüklenen sitokinler zincirinde temel bir bileşen olan TNF- α ; etkilerini immün, inflamatuvar hücrelerde bulunan tip 1 TNF reseptörü (p55) ve tip 2 TNF reseptörü (p75) olmak üzere iki reseptöre ve endotel hücrelerine bağlanarak gösterir. TNF- α 'yı hedef olarak seçmenin nedeni, RA hastalarının eklemlerinde yüksek konsantrasyonda bulunması, yapılan in vitro deneylerde sinovyal sitokin ağındaki diğer (inflamatuvar) sitokinleri indüklediğinin gösterilmesi ve deneysel modellerde artrit TNF inhibitörleri tarafından baskılanmasıdır.

RA hastalarında sıklıkla kullanılan hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaç (DMARD) olan MTX ile kombinasyon halinde kullanılan TNF inhibitörleri, MTX veya bir TNF inhibitörünün yalnız kullanılmasından daha etkilidir (82). TNF inhibitörlerini kullanan hastalar, radyografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirildiğinde erozyon hasarının önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (83).

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1'in hastalığın semptomları üzerindeki etkisini ve eklem enflamasyonundaki etkilerini azaltır. DMARD ile beraber kombine şekilde veya tek başına da kullanılabilir (84).

Abatasept (ABT); RA üzerinde T hücresi kostimülasyonunu seçici olarak modüle ederek etkinliğini gösteren biyolojik ajandır. RA'lı hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, abatasept artı MTX ile tedavi edilmiş erken RA'lı hastalarda, tek başına MTX ile tedavi edilen hastalara kıyasla DAS28'de klinik, fonksiyonel ve yapısal olarak daha fazla iyileşme görülmüştür (85).

Rituximab; dirençli romatoid artrit tedavisi için seçici, B hücresi üzerinde etkili biyolojik ajandır. Diğer biyolojik ajanlara yanıt vermeyen hastalar için tedavide

kullanılan, CD20'ye karşı hedeflenen kimerik bir monoklonal antikordur. RA'lı hastalarda Rituximabın metotreksat ile birlikte kullanıldığında etkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini aynı zamanda erozyon ve kırıkta kaybını azaltarak yapısal hasarı ve eklem iltihabını engellediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (86) .

2.3. Periodontal Hastalık ve Romatoid Artrit İlişkisi

Periodontal hastalıklar, dental plak biyofilm oluşumu ile patojenik mikroorganizmaların neden olduğu, diş eti iltihabına ve hastalığa yol açan inflamatuvar durumlardır. Periodontal hastalık, önemli bir halk sağlığı sorunudur. P. gingivalis de dahil olmak üzere yaklaşık 20 farklı bakteri türünden kaynaklandığı düşünülmektedir (87).

Romatoid artrit (RA); sinovyumun iltihaplanması, eklem kırıkdağı ve kemiğinin tahrip olmasıyla karakterize edilen otoimmün bir hastalıktır. Romatoid artrit, birden fazla diatroid eklemi ve organı (kalp, akciğerler ve kan damarları gibi) etkileyebilir. RA'nın etyopatogenezi henüz net bir şekilde aydınlatılamamış olmasıyla birlikte diğer birçok otoimmün hastalık gibi, uygun çevresel tetikleyicilere maruz kalan duyarlı genetik geçmişi olan kişilerde ortaya çıktığı düşünülmektedir (88).

Periodontal hastalıkların, diyabet, obezite, KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) pnömoni, miyokard enfarktüsü, Alzheimer gibi bazı hastalıklarla ayrıca gebelikte ve ergenlikte değişen hormonlarla beraber meydana gelen bazı durumlarla ilişkili olabileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (39,89–96). Bağ doku metabolizması ve hormonal düzenin bozulması ayrıca immün sistemde meydana gelen bazı değişikliklerin periodontal hastalık oluşma riskini arttırabileceği araştırmacılar tarafından öngörülmektedir (97).

Periodontal hastalıkların, sistemik hastalık ve durumlar arasındaki mevcut ilişkisinin üç şekilde gerçekleşebileceği öne sürülmüştür. Birincisi, ortak risk faktörleri olup periodontitis ve ilişkili olduğu sistemik hastalığa olan yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir. Yaş, cinsiyet, ırk, sigara kullanımı, stres gibi çevresel ve bazı genlerdeki polimorfizmler gibi genetik faktörler ortak risk faktörleri arasındadır (98).

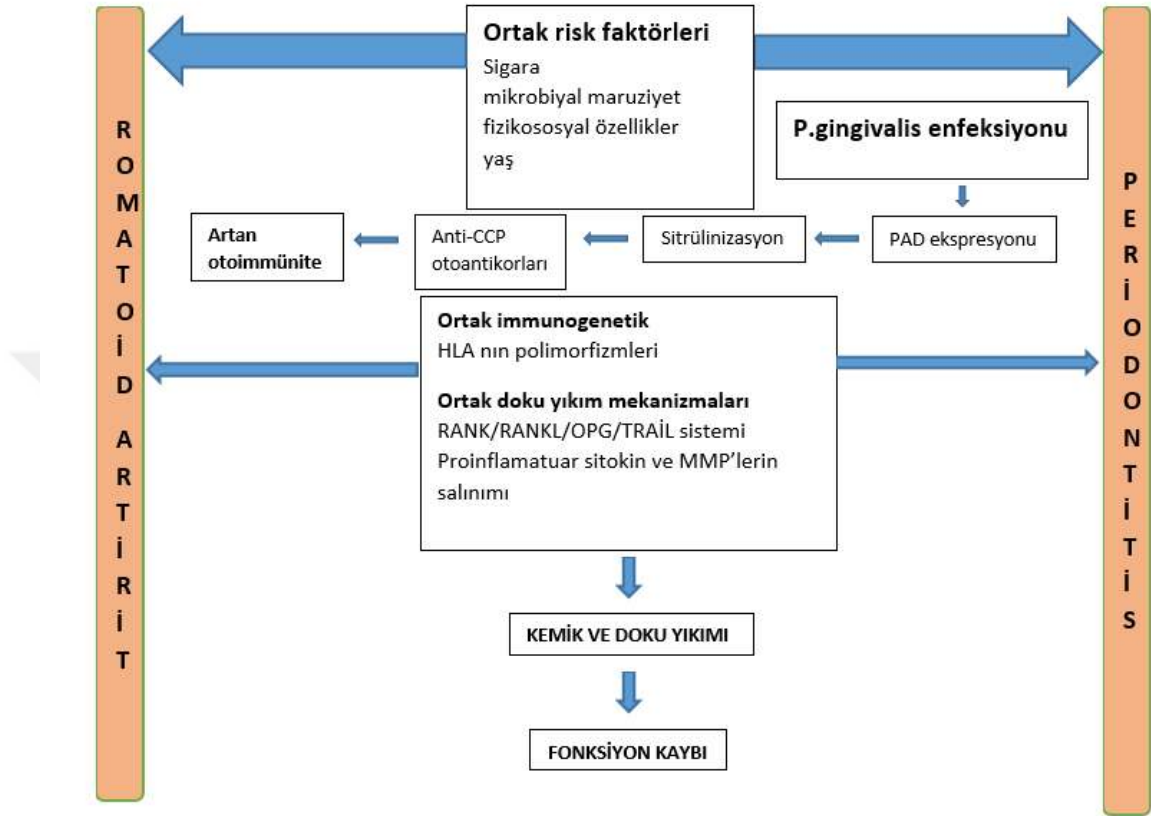
İkincisi; gram-negatif bakterilerin yoğun olduğu subgingival biyofilmdir. Şiddetli periodontitise olan bireyde, biyofilmin direkt temasta olduğu cep epiteli, neredeyse bir elin avuç içi kadar geniş bir yüzeyi kaplamaktadır. Gram-negatif bakteriler, onların lipopolisakkaritleri (LPS) ve bakterilerin çözülebilen ürünleri, yapı olarak ince ve çoğu zaman ülser olan cep epitelinden bağ dokusuna geçip sistemik dolaşıma dahil olur ve böylece sistemik etki gösterebilirler. Üçüncüsü inflamatuvar mediyatörlerin kaynağı olan periodonsiyumdur. Periodontitis hastalarında periodontal dokularda, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β ve PGE2) artmakta ve dolaşıma katılıp sistemik etki gösterebilmektedirler (99).

PD ve RA'nın her ikisi de artmış osteoklastik aktivite ve inflamatuvar sitokinlere sahiptir. Bu açıdan bakıldığında, PD sadece kronik inflamatuvar bir hastalık olmayabilir, aynı zamanda inflamatuvar aracılı süreçler tarafından tetiklenen bir otoimmün bileşene de sahiptir (88).

1982'de Snyderman ve McCarty, hem romatizmal artrit hem de erişkin periodontitisinde ortak olan inflamatuvar mekanizmalar olduğunu belirtmiştir. O tarihten beri PD ve RA arasında patojenik bir bağlantı olduğundan söz edilmektedir. RA ve PD, insan lökosit antijeni (HLA)-DR4-alt tipleri, enfeksiyon faktörleri (örn. bakteri), yaşam alışkanlıkları (örn. sigara) gibi ortak genetik risk faktörlerine sahiptir (87).

PD ve RA'nın etyopatogenezinin mekanizması ve aralarındaki çift yönlü ilişki henüz tam anlamıyla açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalarda hem PD hem de RA'nın HLA-DR geni ile ilişkili olduğu bulunmuştur. RA'lı hastalarla yapılan immünogenetik çalışmalar, özellikle HLA DR4 lokusunda spesifik HLA antijenleri ile hastalık arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. En güçlü ilişki, HLA-DRB1 geninin üçüncü hiperdeğişken bölgesinin 70-74 pozisyonlarına karşılık gelen korunmuş bir amino asit sekansı ("paylaşılan epitop" olarak adlandırılır) ile (100). Bu aynı genetik lokus (HLA DR4), esas olarak 0401, 0404, 0405 ve 0408 subtipleri olmak üzere şiddetli ve

hızlı ilerleyen periodontitis gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum da iki hastalık arasında genetik yatkınlık açısından benzerlikler olduğunu düşündürmektedir (101,102).



Şekil 2: Romatoid artrit ile periodontitis arasındaki çift taraflı ilişki (103)

PD ve RA'nın patogenezi belirgin benzerlik göstermektedir. Hem periodontal lezyonlarda hem de romatoid sinovyumda, inflamatuvar hücrelerin sistemik dolaşımdan hedef dokuya (diş eti mukozası veya sinovyal membran) girmesiyle lokal bağışıklık tepkileri ortaya çıkar (104).

Her iki hastalıkta da nötrofil ve makrofaj kökenli yıkım enzimlerinin (nötrofil elastaz, matriks metalloproteinazlar), proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın ve araşidonik asit metaboliti olan PGE2'nin seviyeleri artar. Bu yıkım enzimlerinin inhibitörleri (TIMP) ve antiinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri azalır. İki hastalığın da patogenezinin benzer olması ayrıca hastalığı etkileyen risk faktörlerinin

ortak olması, bu hastalıkların tedavisinde kullanılacak yolların da ortak olabileceğini gösterir.

Genetik olarak duyarlı bir konakçıda RA'yı indüklemek için mikroorganizmaların sergilediği özelliklerin çoğu, periodontitis ile ilişkili mikroorganizmalarda da saptanabilmektedir. Periodontal patojenler, diğer bakteri gruplarıyla birlikte bir biyofilm içinde bulunur ve kronik sürekli bir enfeksiyonu teşvik edebilir. Biyofilmdeki periodontal patojenlerden mikrobiyolojik olarak salgılanan kronik LPS (Lipopolisakkaritler) maruziyeti, RA'da görülen inflamatuvar kaskadı tetikleyen bir süper antijen kaynağı olarak hizmet edebilir (69).

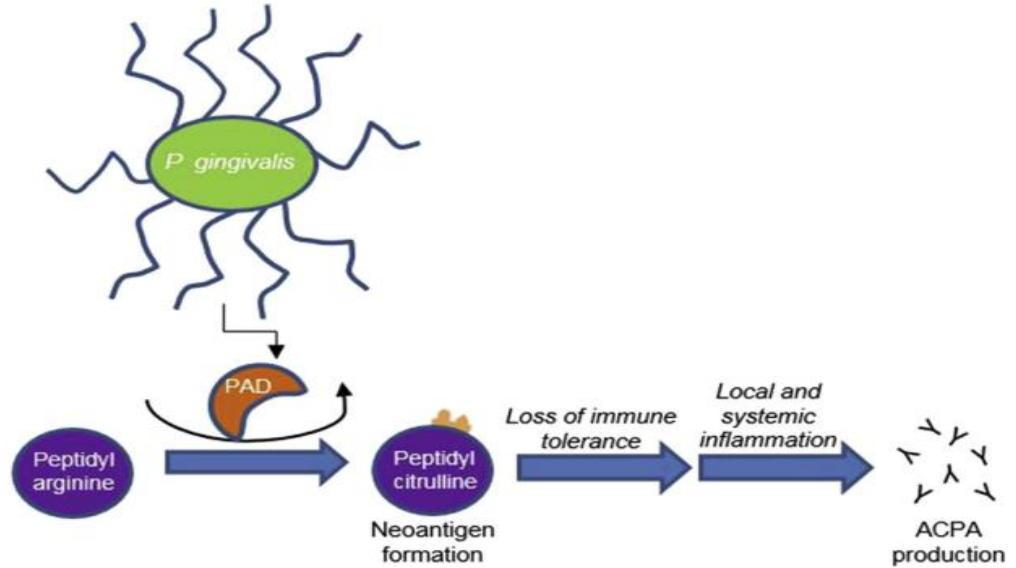
Viral veya bakteriyel patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar, RA ve periodontitisin başlangıcı için tetikleyici olarak kabul edilmiştir ve *P. gingivalis* bu bakterilerden biridir (105,106). Periodontal hastalıklar ve RA'da özellikle *P. Gingivalis*' in ortak patojen olduğuna dair artan kanıtlar vardır. *P. gingivalis*, başlıca patojenik gram negatif anaerobik bakterilerinden biridir ve RA'lı hastalarda periodontitisten sorumludur. Yapılan bazı çalışmalarda şiddetli periodontitis olan RA'lı hastalarda *P. gingivalis* antikor titreleri ve DAS28 skorları daha yüksek bulunmuştur. Serumdaki *P. gingivalis* antikorumun, RA'da hastalık aktivitesinin artması ve şiddetli fonksiyonel bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (107). Anti-*P. gingivalis* antikorumun titreleri, *P. gingivalis* enfeksiyonu olan kişilerde RA riskinin bir belirtecidir. Başka bir çalışmada periodontal hastalık şiddetini gösteren parametrelerin RA'da sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek görüldüğü bildirilmiştir (108,109).

Yapılan çalışmalarda RA hastalarının sinovyal sıvılarında ağız içindeki bakterilerin DNA'ları ve onlara karşı oluşan antikorlar tespit edilmiştir. Bu durum periodontitisin RA'nın etyopatogenezinde bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir (110–112).

2.3.1. P. gingivalis ve romatoid artrit

Gram negatif bir fakültatif anaerob olan *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), periodontitis etyopatogenezinde temel patojenlerden biridir (113). *P. gingivalis*'in virölans etkisi, lokal doku yıkımına ve gingival hücrelerin doğrudan apoptozisine katkıda bulunan gingipainler olarak bilinen proteolitik enzimlerin üretimine ve konak savunma mekanizmalarını engellemesine bağlanmıştır. Bununla birlikte, *P. gingivalis*, Peptidyl Arginin Deiminase (PAD) enzimini üretebilen tek bakteri olarak bilinmektedir. Bu enzim daha sonra *P. gingivalis* peptidil arginin deiminaz (PPAD) olarak adlandırılmış ve PAD enziminin PD ve RA arasındaki ilişkiye sebep olabileceği düşünülmüştür.

P. gingivalis'in ürettiği bu enzim (PAD) vücutta bulunan proteinlerin yapısında yer alan arginin aminoasidini sitrülün aminoasidine dönüştürür. Sonuç olarak bu işlem sitrülünlenme olarak adlandırılır ve inflamasyona bağlı gerçekleşir. Sitrülünlenme sonrasında yapısal proteinlerde modifikasyon gerçekleşmiş olur ve değişen bu proteinler sitrülüne proteinler olarak da adlandırılır (114–116).



Şekil 3: Romatoid artrit patogenezinde önemli olan ACPA (anti-CCP) üretimi: *P.gingivalis* ürettiği peptidilarginin deiminaz (PAD) enzimi aracılığı ile protein

sitrülinasyonu gerçekleştirmektedir. Sitrüline proteinler otoantijen gibi davranıp otoantikor olan ACPA (anti-CCP) üretimine sebep olur (117).

Sitrüline proteinler, bir otoimmün tepki oluşturma potansiyeline sahiptir. *P. gingivalis*'in PAD'i eksprese etme yeteneği; bu organizma ve neden olduğu enfeksiyonun, otoantijen sunumunu ve sitrüline edilmiş peptitleri hedefleyen RA' ya özgü otoantikor olan anti sitrüline protein antikorlarının (ACPA/anti-CCP) ekspresyonunu kolaylaştırarak RA başlangıcını ve ilerlemesini etkileyebileceğini düşündürmüştür(113,118).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem Seçimi

Çalışmamız, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi Anabilim Dalı Romatoloji polikliniklerinde tedavisi devam eden RA hastalarından test grubu ve herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan, çalışmaya katılma kriterlerine uyan sağlıklı kişilerle oluşturulan kontrol grubundan oluşmaktadır. Ekim 2020 – Eylül 2021 tarihleri arasında bireylerin çalışmaya dahil edilmeleri sağlanmıştır.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların,

1. Gönüllü olması
2. Ağzında 20 yaş dişleri hariç en az 8 diş olması
3. Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş olması
4. Son 6 ay içinde antibiyotik kullanmamış olması
5. Hamilelik ya da emzirme dönemi gibi hormonal değişimlere sebep olacak bir dönemde olmaması
6. Kontrol grubuna katılacak kişilerde periodontal durumu değiştirebilecek herhangi bir sistemik hastalığın olmaması, test grubuna dahil edilecek hastalarda RA haricinde periodontal sağlığı etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığın olmaması

Çalışmamıza tüm bu kriterleri sağlayan test grubunda 65, kontrol grubunda 65 olmak üzere toplam 130 birey dahil edilmiş olup, tüm hastaların klinik muayenesi Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniklerinde yapılmıştır. Yapılacak olan çalışmaya katılmayı kabul eden tüm bireylere araştırmanın amacı ve yapılacak tetkik ve muayeneler konusunda ayrıntılı bir şekilde bilgi verilerek yazılı aydınlatılmış onamları imzalatılmıştır. Bu araştırma için Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurul’undan onay alınmıştır (dosya numarası: 2020-38).

Her iki gruptaki hastaların klinik muayeneleri yapıldıktan sonra periodontal hastalıkları belirlendi. Gingivitis teşhisi için klinik ataşman kaybının olmamasına ve sondlamada kanama olması (BOP skoru $\geq$ %10) , periodontitis teşhisi için de ağız içinde birbirine komşu olmayan en az iki dişte interdental bölgede klinik ataşman kaybı (KAK) $\geq$ 2 mm olması (ölçülen klinik ataşman kaybı değeri; travmatik sebeplere bağlı diş eti çekilmesi, dişin servikal bölgesine doğru uzanan çürük, ikinci büyük azı dişinin distali üzerinde üçüncü büyük azının malpozisyonu yada ekstraksiyonu ile ilişkili olmamalı, ayrıca diş eti kenarı boyunca drene olan bir endodontik lezyon, vertikal kök kırığı gibi periodontal olmayan sebeplere bağlı olmamalıdır.) kriter olarak alındı (18,119).

3.2. Klinik Değerlendirme

Çalışma için kullanılan indeks ve ölçümlerin hepsi aynı kişi tarafından (Zelal Özer) ; her birey için eşit şartlarda ve her bireyde aynı olacak şekilde belli bir sıra takip edilerek yapılmıştır. Çalışmaya katılan her bireyin cinsiyet, eğitim düzeyi, yaş gibi bilgileri ve tıbbi durumunu içeren anamnezi, sigara kullanıp kullanmadığı, diş fırçalama alışkanlıkları önceden hazırlanmış anamnez formuna kaydedilmiştir. Bunu takiben bireylerin periodontal durumunun belirlenebilmesi amacıyla plak indeksi (PI), sondlamada kanama (BOP), gingival indeks (GI), sondalamada cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) değerleri ölçülmüştür. Ölçümler bütün dişlerin mezial, distal ve bukkal, lingual/palatinal olmak üzere dört bölgesinden Williams sondu ile yapılmıştır.

3.2.1. Plak indeksi (PI - Silness ve Loe 1964)

1964 yılında Silness ve Loe'nün yapmış oldukları plak indeksine göre dişlerin meziyo bukkal, disto-bukkal, bukkal ve palatinal/lingual orta noktalar olmak üzere toplamda dört bölgeden ölçüm yapılmıştır. Dişler, pamuk rulolar ile tükrükten izole edildikten sonra dişler üzerindeki plak varlığına bakılıp değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda dişler üzerindeki plak miktarına 0-3 arasında bir değer verilerek kaydedilmiştir (120). Bu skorlama;

0: Diş yüzeyi veya diş eti kenarında plak yoktur.

1: Çıplak gözle bakıldığında fark edilmeyen fakat sondun diş yüzeyinde yüzeyinde gezdirilmesiyle fark edilebilen plak varlığı mevcuttur.

2: Gözle görülür biçimde diş eti kenarında ve diş yüzeyinde orta düzeyde plak varlığı mevcuttur.

3: Diş eti kenarında ve diş yüzeyinde çok yoğun yumuşak eklenti bulunmaktadır. İnterdental bölge tümüyle plak ve/veya diş taşı ile dolmuştur.

3.2.2. Gingival indeks: (GI- Loe ve Silness 1963)

Gingival indeks, diş etindeki enflamasyon seviyesini belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Yapılan ölçümlerde diş etinin rengi, kanama durumu, yapısı ve ödem durumu göz önüne alınarak 0-3 arasında değerler verilmiştir (121) . Bu skora;

0: Diş eti tamamen sağlıklıdır.

1: Diş etinde hafif iltihap, ödem ve renk değişikliği vardır. sondlamada kanama görülmez.

2: Diş etinde orta düzeyde iltihap ve ödem vardır. Diş eti parlak ve kırmızı görünür. Sondlamada kanama görülür.

3: Diş etinde şiddetli iltihap, yoğun bir şekilde ödem, kızarıklık, ülserasyonlar mevcuttur ve spontan kanamaya eğilim görülür.

3.2.3. Sondlamada kanama indeksi (Ainamo, Bay 1975)

Sondlamada kanama indeksi (SK), (BOP-Bleeding on Probing Index); cep tabanında epitelin enflamatuar durumunu belirlemek amacıyla sondlama yapıldıktan 10 saniye sonra sulkusta kanama varlığına göre pozitif veya negatif olarak değerlendirme yapılmıştır. BOP her bir hastada kanama olan toplam yüzey sayısının total diş yüzeyi sayısına bölünmesiyle hesaplanmıştır.

3.2.4. Sondlama cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS)

SCD ölçümü periodontal sondanın dişin uzun eksenine paralel olarak cep içerisine yerleştirilmesiyle diş eti marjini ve cep tabanı arasındaki mesafenin ölçümü yapılarak hesaplanmıştır. KAS ölçümü yapılırken mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçölmüştür (122).

Periodontal indekslerden yararlanarak hastaların kayıtları oluşturulmuştur. Alınan kayıtlar göz önünde bulundurularak hastaların periodontal sağlıkları değerlendirilmiş, periodontal açıdan teşhisleri konmuştur. Muayene sonucunda konulan teşhise göre tedavi gereksinimi olan bireyler gerekli tedaviyi görmeleri için yönlendirilmiştir.

3.3. Kaybedilmiş Diş Sayısı

Bireylerin üçüncü büyük azı dişi olan yirmi yaş dişleri dışındaki dişlerden kaybedilenler tespit edilerek kaydedildi.

3.4.Biyokimyasal laboratuvar testleri

Çalışmaya katılan tüm bireylerden alınan venöz kan örneklerinden Eritrosit sedimentasyon hızı(ESR), C Reaktif protein (CRP), Romatoid faktör(RF) ve anti-CCP değerleri elde edildi. CRP, ESR, RF ve anti-CCP değerleri; RA hastalarından rutin olarak alınan kan örneklerinde incelenen parametrelerdendir. Çalışmamızda kullandığımız bu değerler için RA hastalarında düzenli yapılan tetkiklerden faydalanılmıştır. Kontrol grubundaki hastalar bu değerlerin eldesi için Dicle Üniversitesi Tıp Faköltesi Fizik Tedavi Anabilim Dalı Romatoloji polikliniklerine yönlendirilmiştir.

3.5.Romatolojik Değerlendirme

Romatoid artrit teşhisi daha önceden konmuş, Dicle Üniversitesi Tıp Faköltesi Fizik Tedavi Anabilim Dalı Romatoloji polikliniklerinde tedavi görmekte olan hastalar periodontal durum değerlendirmesi yapılmak üzere Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Faköltesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniklerine sevk edilmiştir. Romatoloji

kliniğinden yönlendirilen hastaların kullandıkları ilaçlar ve hastalıklarının seyri ve süresi, RA aktivitesinin belirlenmesi için DAS28 değerleri hesaplandı.

3.6. İstatistiksel analiz

Çalışmamızda elde edilen veriler IBM SPSS 21 paket programıyla analiz edilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları araştırılırken birim sayıları sebebiyle Shapiro Wilk's' ve/veya Kolmogorov Smirnov Testlerinden faydalanılmıştır. Sonuçlar değerlendirilirken anlamlılık düzeyi için 0,05 kullanılıp; $p < 0,05$ olduğunda değişkenlerin normal dağılımdan gelmediği, $p > 0,05$ olması durumunda ise değişkenlerin normal dağılımdan geldikleri incelenmiştir.

Nominal değişkenlerin grupları arasındaki ilişkiler incelenirken Ki-Kare analizi uygulanmıştır. 2x2 tablolarda gözelerdeki beklenen değerlerin yeterli hacme sahip olmaması durumlarında Fisher's Exact Test kullanılmış olup RxC tablolarda ise Monte Carlo Simülasyonu yardımıyla Pearson Ki-Kare analizi uygulanmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken, değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi durumunda gruplar arası karşılaştırmalar için Mann Whitney U Testinden faydalanılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

Tablo 4: Yaş Değerleri Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Tablo

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	Sd	Mean Rank	z	p
Yaş	RA	65	45,43	47	27	65	10,65	64,26	-0,375	0,707
	Kontrol	65	45,95	47	23	62	9,4	66,74		
	Toplam	130	45,69	47	23	65	10,01			

Yaş değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

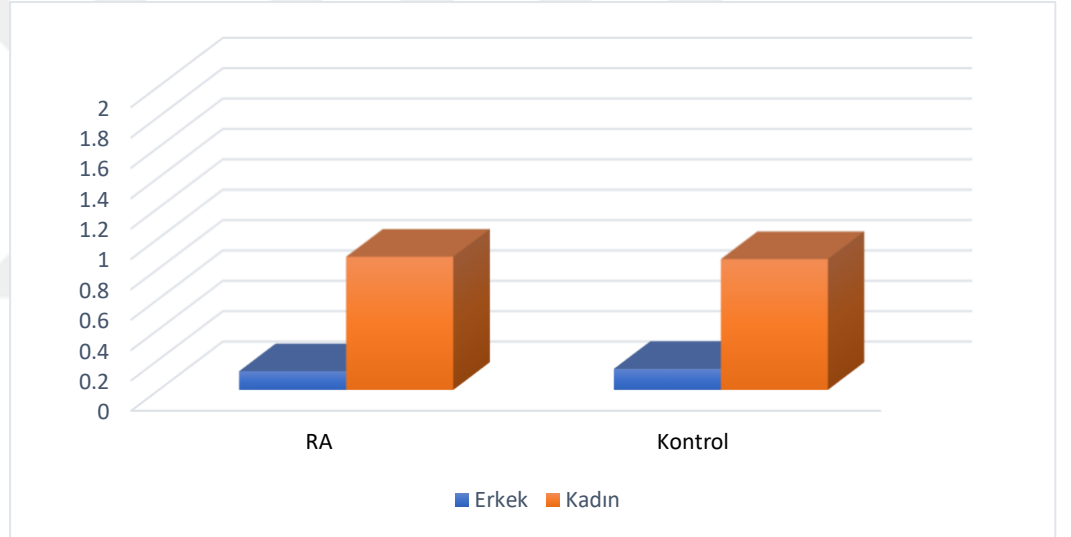
Tablo 5: Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Bireylerin Demografik Bilgilerinin Dağılımı

		Grup						Ki Kare Testi	
		RA		Kontrol		Toplam			
		n	%	n	%	n	%	Ki Kare	p
Cinsiyet	Erkek	8	12,31	9	13,85	17	13,08	0,001	0,999
	Kadın	57	87,69	56	86,15	113	86,92		
	Toplam	65	100	65	100	130	100		
Sigara Kullanımı	Yok	53	81,54	50	76,92	103	79,23	0,187	0,665
	Var	12	18,46	15	23,08	27	20,77		
	Toplam	65	100	65	100	130	100		
Lisans Eğitimi	Yok	59	90,77	56	86,15	115	88,46	0,301	0,583
	Var	6	9,23	9	13,85	15	11,54		
	Toplam	65	100	65	100	130	100		

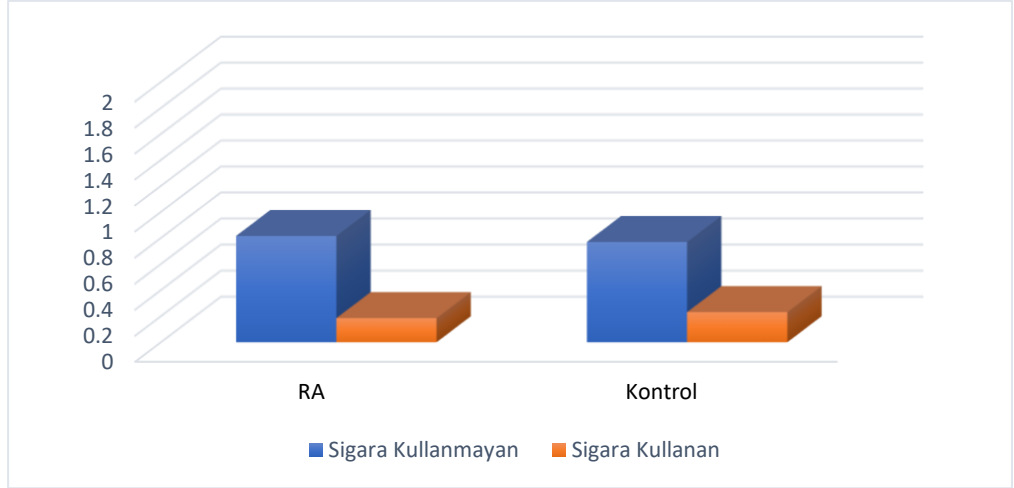
Gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte RA grubunun %87,69'u ve kontrol grubunun %86,15'i kadınlardan oluşmaktadır.

Gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte RA grubunun %81,54'ü ve kontrol grubunun %76,92'si sigara kullanmamaktadır.

Gruplar ile lisans eğitimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte RA grubunun %90,77'si ve kontrol grubunun %86,15'inin lisans eğitimi bulunmamaktadır.



Şekil 4. Gruplar Arası Cinsiyet Dağılımının Karşılaştırması



Şekil 5. Gruplar Arası Sigara Kullanımı Karşılaştırması

4.2. Periodontal Değerlendirme

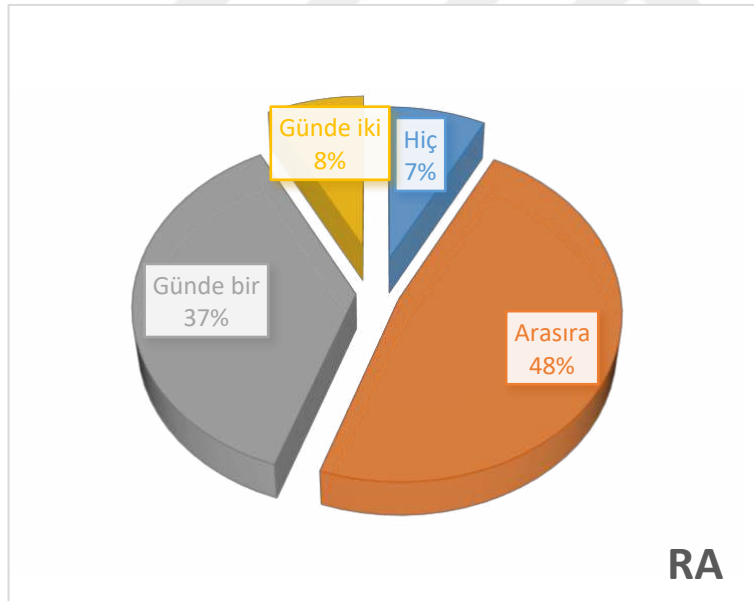
Tablo 6: Periodontal Değerlendirmeler Bakımından Gruplar Arasındaki Farklılığa İlişkin Tablo

		Grup						Ki Kare Testi	
		RA		Kontrol		Toplam		Ki Kare	p
		n	%	n	%	n	%		
Fırçalama Alışkanlığı	Hiç	5	7,69	2	3,08	7	5,38	*	0,16
	Ara sıra	31	47,69	22	33,85	53	40,77		
	Günde bir	24	36,92	32	49,23	56	43,08		
	Günde iki	5	7,69	9	13,85	14	10,77		
	Toplam	65	100	65	100	130	100		
Arayüz Temizleme	Yok	65	100	59	90,77	124	95,38	Fisher's exact	0,028
	Var	0	0	6	9,23	6	4,62		
	Toplam	65	100	65	100	130	100		
Periodontal Durum	Sağlıklı	0	0	6	9,23	6	4,62	*	0,002
	Periodontitis	34	52,31	19	29,23	53	40,77		
	Gingivitis	31	47,69	40	61,54	71	54,62		
	Toplam	65	100	65	100	130	100		

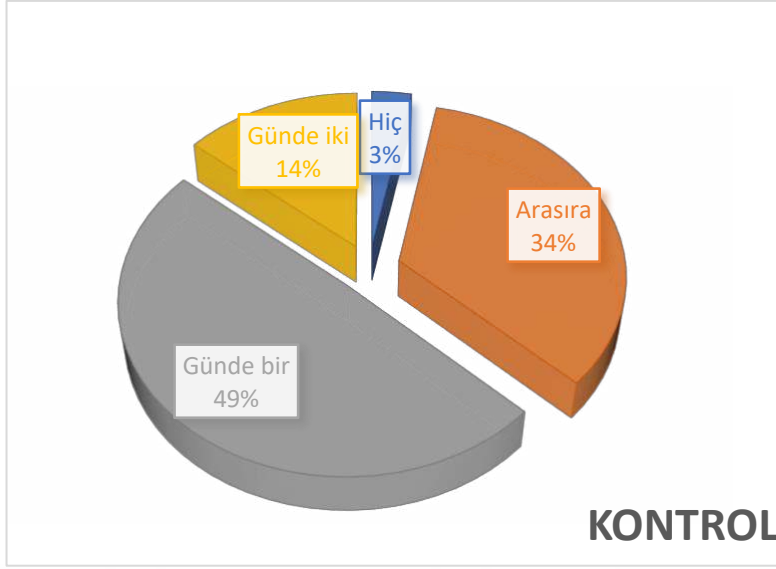
Gruplar arasında fırçalama alışkanlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte RA grubunun %36,92'si ve kontrol grubunun %49,23'ü günde bir kez dişlerini fırçalamaktadır.

Gruplar arasında arayüz temizleme durumu için istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). RA grubunun %100'ü ve kontrol grubunun %90,77'sinde arayüz temizleme yokken; Kontrol grubunun %9,23'ünde ara yüz temizleme durumu mevcuttur.

Gruplar arasında periodontal durum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). RA grubunun %52,31'i ve kontrol grubunun ise %29,23'ü periodontitistir. RA grubunun %47,69'u ve kontrol grubunun %61,54'ünde gingivitiskendir; Kontrol grubunun %9,23'ü sağlıklıdır.



Şekil 6. RA Grubunda Diş Fırçalama Alışkanlığı Dağılımı

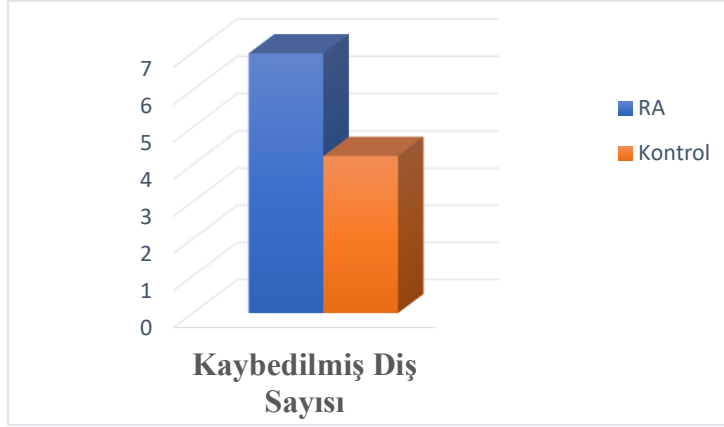


Şekil 7. Kontrol Grubunda Diş Fırçalama Alışkanlığı Dağılımı

Tablo 7: Gruplar Arası Kaybedilmiş Diş Sayısının Karşılaştırması

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	Sd	Mean Rank	z	p
Kaybedilmiş Diş Sayısı	RA	65	6,98	5	0	20	5,85	73,68	-2,49	0,013
	Kontrol	65	4,23	4	0	15	3,66	57,32		
	Toplam	130	5,61	4	0	20	5,05			

Kaybedilmiş diş sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Kontrol grubunda ortalama kaybedilmiş diş sayısı RA grubuna göre anlamlı derecede düşüktür.

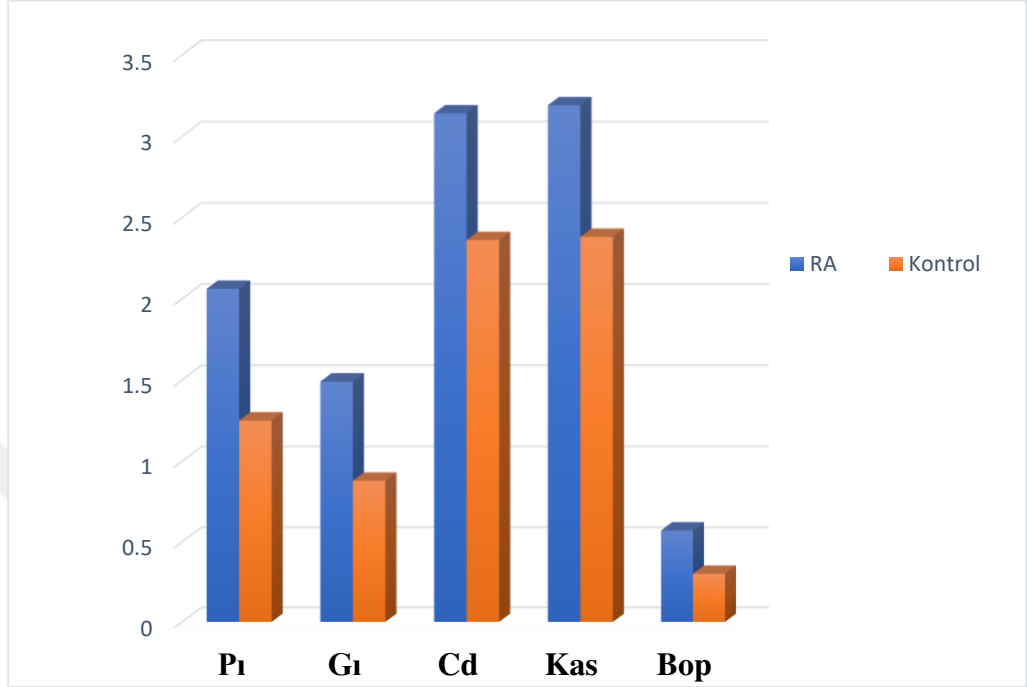


Şekil 8. Gruplar Arası Kaybedilmiş Diş Sayısının Grafik Karşılaştırması

Tablo 8: Gruplar Arası Periodontal İndekslerin Karşılaştırması

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	Sd	Mean Rank	z	p
PI	RA	65	2,06	2,15	0,95	3,59	0,57	86,72	-6,424	0,001
	Kontrol	65	1,25	1,21	0,32	2,68	0,61	44,28		
	Toplam	130	1,66	1,61	0,32	3,59	0,71			
GI	RA	65	1,49	1,5	0,36	3	0,57	84,06	-5,619	0,001
	Kontrol	65	0,88	0,76	0,03	2,38	0,53	46,94		
	Toplam	130	1,19	1,21	0,03	3	0,63			
CD	RA	65	3,14	2,96	2,23	5,59	0,69	88,14	-6,852	0,001
	Kontrol	65	2,36	2,28	1,38	4,14	0,55	42,86		
	Toplam	130	2,75	2,63	1,38	5,59	0,74			
KAS	RA	65	3,19	3	2,23	5,59	0,7	87,68	-6,715	0,001
	Kontrol	65	2,38	2,28	1,38	4,14	0,58	43,32		
	Toplam	130	2,79	2,66	1,38	5,59	0,76			
BOP	RA	65	0,57	0,55	0,1	1	0,31	82,18	-5,054	0,001
	Kontrol	65	0,3	0,2	0	1	0,26	48,82		
	Toplam	130	0,44	0,33	0	1	0,32			

Pİ, Gİ, SCD, KAS, BOP değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). RA grubunun ortalama Pİ, Gİ, SCD, KAS, BOP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir.



Şekil 9. Gruplar Arası Periodontal İndeks Değerlerinin Grafik Karşılaştırması

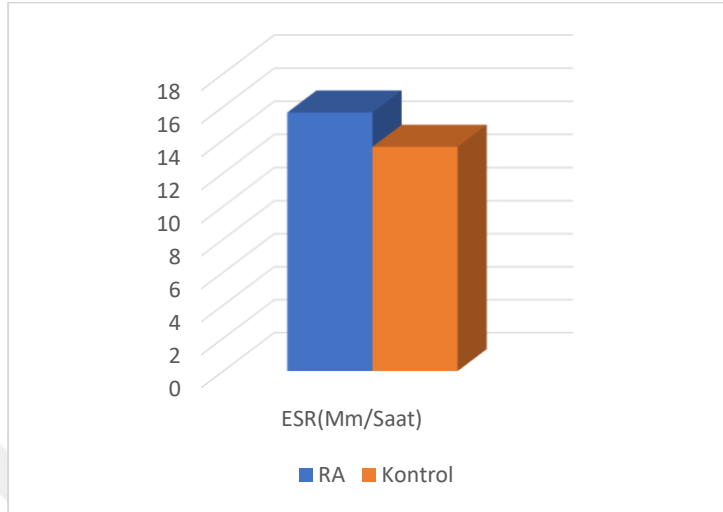
4.3.Laboratuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi

Tablo 9: Gruplar Arası ESR ve CRP Değerlerinin Karşılaştırması

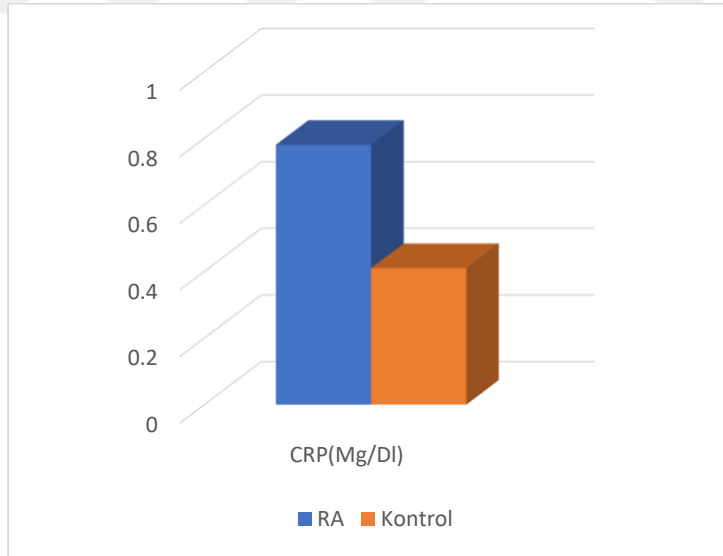
		Grup						Mann Whitney U Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	Sd	Mean Rank	z	p
ESR (Mm/Saat)	RA	65	15,65	14	2	62	11,72	68,02	-0,765	0,444
	Kontrol	65	13,58	13	2	41	8,3	62,98		
	Toplam	130	14,62	13	2	62	10,17			
CRP (Mg/Dl)	RA	65	0,78	0,35	0,32	3,12	0,75	77,62	-3,704	0,001
	Kontrol	65	0,41	0,34	0,05	1,5	0,27	53,38		
	Toplam	130	0,59	0,34	0,05	3,12	0,59			

ESR değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

CRP değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). RA grubunun CRP değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir.



Şekil 10. Gruplar Arası ESR Değerlerine İlişkin Dağılım



Şekil 11. Gruplara Arası CRP Değerlerine İlişkin Dağılım

Tablo 10: RA Grubunda Gingivitis ile Periodontitis için ESR ve CRP Değerleri

		RA						Mann Whitney U Testi		
		Periodontal Durum						Mean Rank	z	p
		n	Mean	Median	Min	Max	Sd			
ESR	Periodontitis	34	15,47	14	2	62	13,06	31,65	-0,605	0,545
	Gingivitis	31	15,84	15	3	41	10,26	34,48		
	Toplam	65	15,65	14	2	62	11,72			
CRP	Periodontitis	34	0,82	0,36	0,33	3,12	0,78	34,84	-0,843	0,399
	Gingivitis	31	0,73	0,35	0,32	2,9	0,72	30,98		
	Toplam	65	0,78	0,35	0,32	3,12	0,75			

RA grubunda ESR değerleri bakımından, periodontal durumlar (gingivitis-periodontitis) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

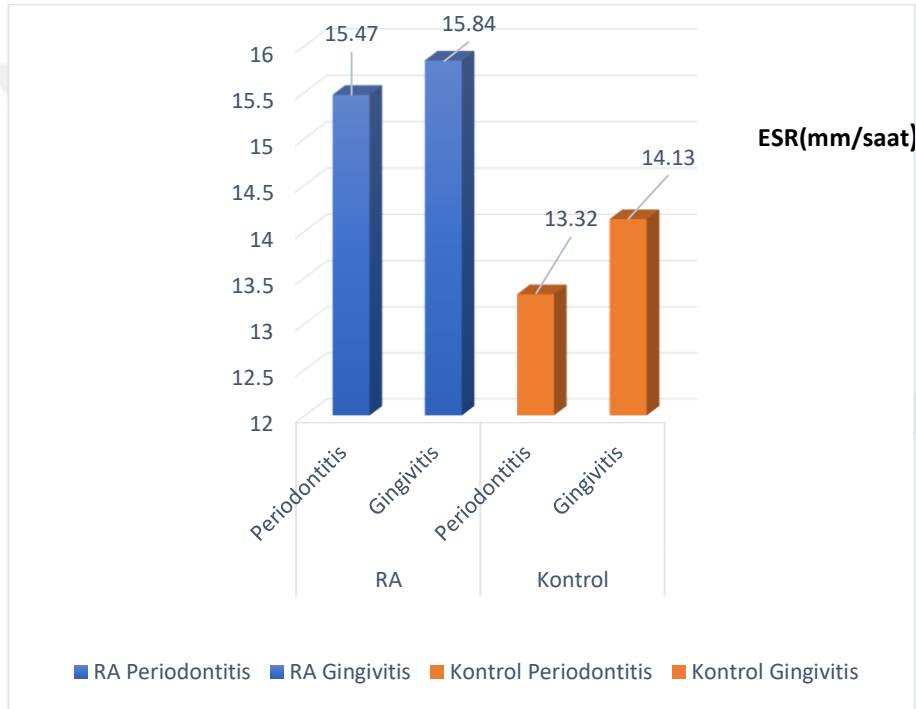
RA grubunda CRP değerleri bakımından, periodontal durumlar (gingivitis-periodontitis) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte periodontitis grubunda ortalama CRP değeri gingivitis grubuna göre daha yüksektir.

Tablo 11: Kontrol Grubunda Gingivitis ile Periodontitis için ESR ve CRP Değerleri

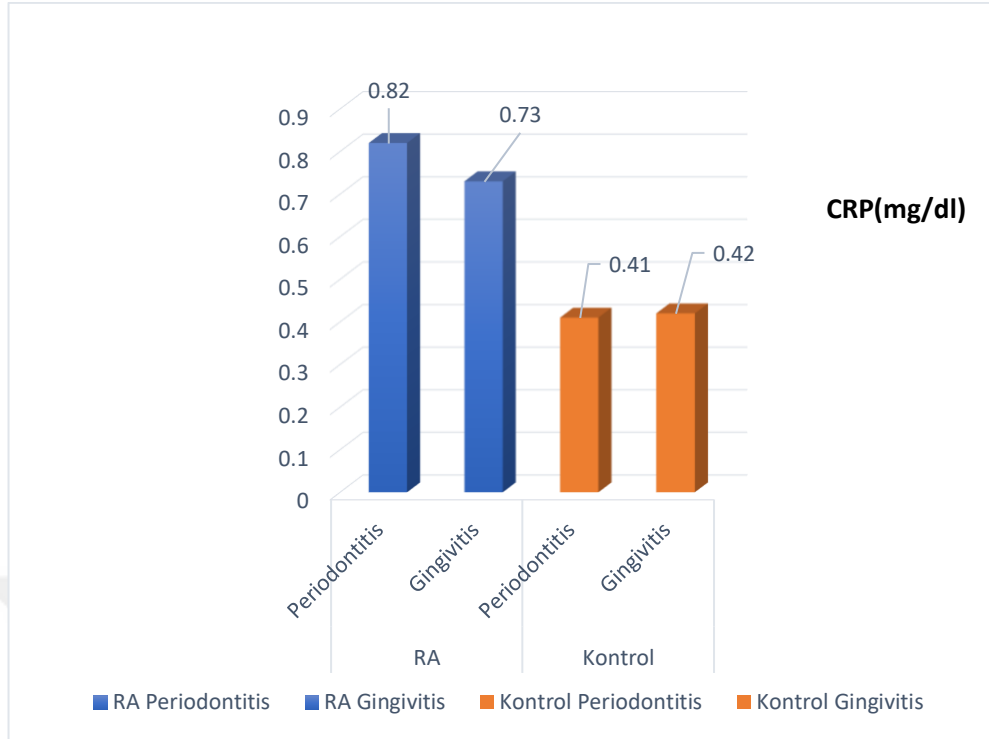
		Kontrol						Mann Whitney U Testi		
		Periodontal Durum						Mean Rank	z	p
		n	Mean	Median	Min	Max	Sd			
ESR	Periodontitis	19	13,32	12	2	33	7,33	29,05	-0,293	0,77
	Gingivitis	40	14,13	13	2	41	9,04	30,45		
	Toplam	59	13,86	13	2	41	8,47			
CRP	Periodontitis	19	0,41	0,35	0,21	1,3	0,23	32,68	-0,83	0,407
	Gingivitis	40	0,42	0,34	0,05	1,5	0,29	28,73		
	Toplam	59	0,42	0,34	0,05	1,5	0,27			

Kontrol grubunda ESR değerleri bakımından, periodontal durumlar (gingivitis-periodontitis) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda CRP değerleri bakımından, periodontal durumlar (gingivitis-periodontitis) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 12. Gruplarda Gingivitis ve Periodontitis Açısından ESR Değerleri



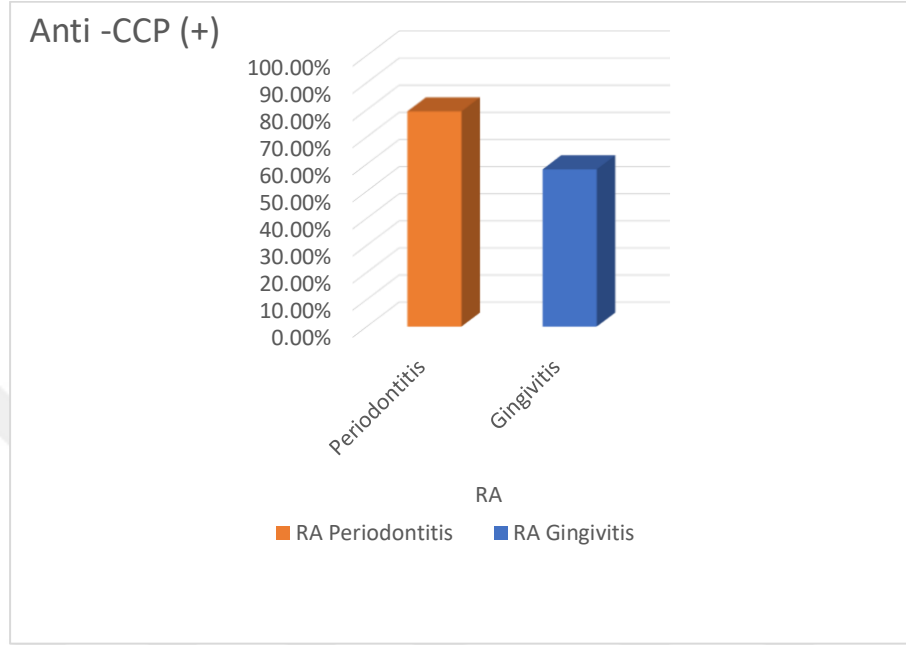
Şekil 13. Gruplarda Gingivitis ve Periodontitis Açısından CRP Değerleri

Tablo 12: RA Grubunda Gingivitis ve Periodontitis için Anti-CCP ve RF'nin Durumu

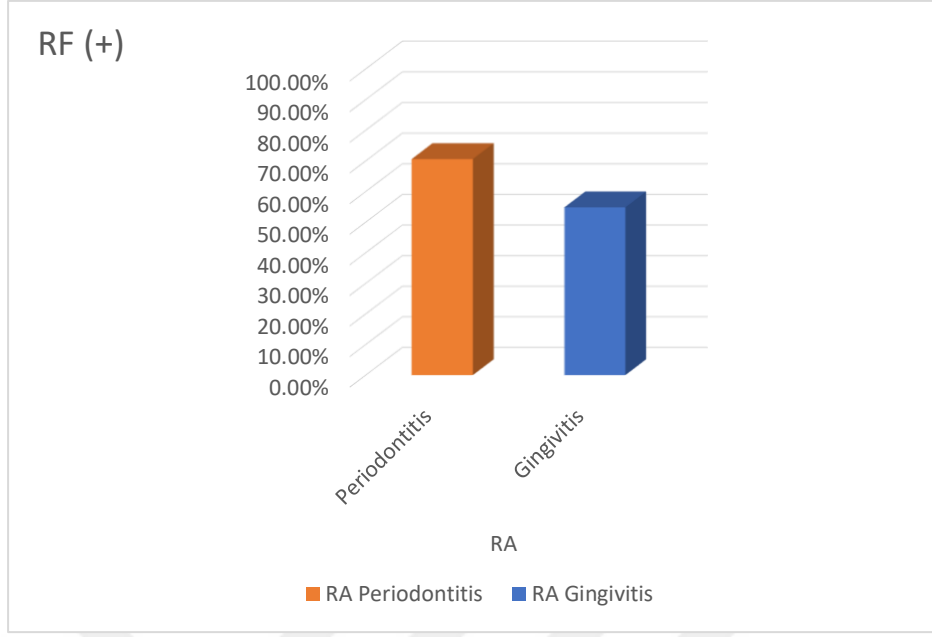
			Periodontal Durum						Ki Kare Testi	
			Periodontitis		Gingivitis		Toplam		Ki Kare	p
			n	%	n	%	n	%		
RA	Anti -CCP	Negatif	7	20,59	13	41,94	20	30,77	2,539	0,111
		Pozitif	27	79,41	18	58,06	45	69,23		
		Toplam	34	100	31	100	65	100		
	RF	Negatif	10	29,41	14	45,16	24	36,92	1,117	0,291
		Pozitif	24	70,59	17	54,84	41	63,08		
		Toplam	34	100	31	100	65	100		

RA grubunda periodontal durum ile anti-CCP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte periodontitis olan 34 hastanın 27'sinde (% 79,41)'i ve gingivitis olan 31 hastanın 18'inde (% 58,06) anti-CCP pozitifdir.

RA grubunda periodontal durum ile RF pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte periodontitis olan 34 hastanın 24'ünde (%70,59)'u ve gingivitis olan 31 hastanın 17'si (% 54,84) RF pozitifdir.



şekil 14. RA Grubunda Gingivitis ve Periodontitis için Anti-CCP Pozitifliği



Şekil 15. RA Grubunda Gingivitis ve Periodontitis için RF Pozitifliği

Tablo 13: Kontrol Grubunda Gingivitis ve Periodontitis için Anti-CCP ve RF Değerleri

			Periodontal Durum						Ki Kare Testi	
			Periodontitis		Gingivitis		Total		Ki Kare	p
			n	%	n	%	n	%		
Kontrol	Anti -Ccp	Negatif	19	100	39	97,5	58	98,31	Fisher's exact	0,999
		Pozitif	0	0	1	2,5	1	1,69		
		Toplam	19	100	40	100	59	100		
	Rf	Negatif	19	100	37	92,5	56	94,92	Fisher's exact	0,544
		Pozitif	0	0	3	7,5	3	5,08		
		Toplam	19	100	40	100	59	100		

Kontrol grubunda periodontal durum ile anti-CCP durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır($p>0,05$).

Kontrol grubunda periodontal durum ile RF durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır($p>0,05$).

Tablo 14: RA Hastalarının Hastalık Süresi ve DAS28 Değerlerine İlişkin Tablo

	RA					
	n	Mean	Median	Min	Max	Sd
DAS 28	65	3,07	2,93	0,9	5,43	1,29
Kaç Yıldır RA	65	8,8	6	1	30	7,23

RA grubunda hastalık aktivitesini gösteren DAS28 değeri ortalama $3,07 \pm 1,29$ dir. RA grubundaki hastalar ortalama $8,8 \pm 7,23$ yıldır romatoid artrit hastasıdır.

Tablo 15: Romatoid Artrit Hastalarının Kullandıkları İlaçlar

		RA	
		n	%
Hastaların kullandıkları İlaçlar	Yalnız BA	5	7,69
	DMARD ve BA	2	3,08
	DMARD	5	7,69
	KS ve BA	11	16,92
	KS ve DMARD	30	46,15
	Yalnız KS	12	18,46
	Toplam	65	100

RA hastalarının tümü tedavi için ilaç almaktadır. Hastaların %46,15'i KS ve DMARD ilaçlarını birlikte kullanmaktadır.

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalık (PD), bakteriyel etiyolojiden kaynaklanmakta olup bakteriyel yük ile beraber konakçı inflamatuvar yanıtın dengesizliği ile karakterizedir. Konakçının inflamatuvar yanıtında oluşan dengesizlik yumuşak ve sert dokuda tahribata yol açar (4). PD' nin erken evresi olan ve çok yaygın görülen gingivitis, diş eti ödemi ve kanaması ile seyreden iltihabi bir süreçtir. Periodontitis, periodontal ataşmanın tahrip olması ve destekleyici alveolar kemiğin kaybı ile görülür. Periodontal destek dokuların kaybı, etkilenen dişlerin hareket etmesine ve bu durum ilerlerse sonunda diş kaybına neden olabilir. Bununla beraber periodontitis, konuşma ve çiğneme fonksiyonlarını bozabilir ve dolayısıyla bir dizi fizyolojik ve psikolojik soruna neden olabilir (105,106). Periodontitiste doku yıkımının büyük kısmı, monositlerin, lenfositlerin (T ve B hücreleri), fibroblastların ve diğer konakçı hücrelerin aktivasyonu aracılığıyla meydana gelmektedir. Ayrıca, bakteriyel lipopolisakkaritlerin (LPS) hem katabolik sitokinleri hem de prostaglandin E2 gibi araşidonik asit metabolitleri dahil inflamatuvar mediatörlerin üretimini uyardığı düşünülmektedir (125).

T hücreleri tarafından üretilen bazı sitokinler enflamatuvar yanıtı yönlendirmektedir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin salınması ve buna bağlı oluşan konak cevabındaki değişimler akut faz proteinlerinin (CRP, ESR) salınmasını da artırır. Periodontal dokularda meydana gelen yıkım sürecinde serum C-Rektif Protein (CRP), IL-1, IL-6 fibrinojen ve lökosit seviyesinde artış olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda kontrol grubu ve periodontal hastalık grubundaki bireyler karşılaştırıldığında periodontal hastalık grubunda serum CRP, fibrinojen, lökosit seviyeleri, IL-1, IL-6 gibi bazı sitokinler ve bazı inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu görülmüştür (126–128).

Periodontitisin çeşitli sistemik hastalıklarla güçlü ilişkisi, periodontal patojenlerin sistemik dağılımı ve lokal inflamatuvar mediatörlerin sistemik sızıntısı

dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlanmıştır. Periodontal hastalık ile sistemik hastalık arasındaki ilişki çift yönlüdür. Periodontal hastalıkların sistemik sağlığı kötüleştirdiği, myokard enfarktüsü, diyabet, ateroskleroz ve inme (felç) gibi pek çok hastalığın prevalansını arttırdığı ve bazı sistemik hastalıkların da periodontal hastalığa yatkınlığı arttırdığına ilişkin pek çok çalışma yapılmıştır (129–135).

Periodontitis ve romatoid artrit (RA) arasındaki ilişki, son yıllarda büyük ölçüde araştırılmakla beraber bu iki hastalık arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamaktadır(136) . 2016 yılında Fuggle ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde periodontitis ve RA arasında pozitif anlamda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmakla birlikte aynı yılda başka bir araştırmacı tarafından yapılan çalışmada iki hastalık arasında bir ilişki bulunamamıştır (137,138).

Hem RA hem de periodontitis, bağ dokusundan oluşan bir alanda inflamasyonun meydana geldiği kronik inflamatuvar hastalıklardır (3). RA, periodontal hastalıktan farklı olarak eklemlerin sinovyal membranında enflamatuvar bir infiltrat birikmesiyle karakterize, sinovit ve eklemlerin ilerleyici yıkımına yol açan, değişken derecelerde deformiteler ve fonksiyonel yetersizliklerle sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır (139).

Periodontal hastalık ve romatoid artrit patogenezi dikkat çekecek şekilde benzerlikler göstermektedir. Hem periodontal hastalıkta hem de RA'da, kompleman aktivasyonu, sitokin üretimi ve diğer inflamatuvar hücre ürünlerinin salınımı ile birlikte bağ dokusu ve kemikten oluşan alanlarda kalıcı bir inflamatuvar reaksiyon meydana gelmektedir. Periodontal hastalığın etiyolojisi disbiyotik mikrobiyal biyofilm olarak bilinmesine rağmen, RA'nın etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle beraber immunogenetik sebeplere dayandırılmaktadır (140,141).

Bazı çalışmalar HLA-DR allellerinin hem RA hem de periodontal hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Genetik benzerlik ile beraber periodontal hastalık ve RA arasındaki çevresel, hormonal ve enfeksiyöz bileşenleri içeren risk faktörlerinin de benzerliğine dayanarak bu iki yaygın kronik inflamatuvar hastalık arasında bir ilişki olduğu görülmektedir (87,114).

Anti-sitrüline peptit antikorları (ACPA/anti-CCP) ve romatoid faktör (RF), RA hastalarında ve çok düşük oranda normal popülasyonda da serumda bulunabilen oto antikorlardır (142). Bu oto antikorlar RA'da tanı amacıyla kullanılır. Literatüre göre RA'lı hastaların %70-80'inde serumda RF ve anti-CCP gibi oto antikorlar pozitifdir (143). Serumda RF pozitif olan hastalarda daha fazla eklem dışı belirtiler agresif ve eroziv eklem hasarı görülmekte olup benzer şekilde anti-CCP pozitif olanlarda da ciddi yapısal hasarlar, kemik yıkımında radyografik ilerleme ve tedaviye daha zayıf yanıt görülebilmektedir (144).

Son zamanlarda, periodontitisin patogenezi ile ilişkili ana etiyolojik ajan olan *Porphyromonas gingivalis*' in, RA ve periodontitis arasındaki ilişkide özellikle önemli bir faktör olabileceği bildirilmiştir (104,145). *Porphyromonas gingivalis*' in konakçı proteinlerin sitrülasyonunu indükleyerek yapıda bulunan bu proteinleri otoantijenlere dönüştürebildiği bildirilmiştir. Otoantijene dönüşen bu modifiye edilmiş proteinlerin (sitrülinlenmiş proteinler) RA'nın otoimmünite ve patogenezinde önemli bir rolü vardır. Otoantijen gibi davranan sitrüline proteinlere karşı oluşan oto-antikorlar (ACPA/anti-CCP) ile inflamatuvar süreç tetiklenmektedir (115).

Bu sebeplerden ötürü son yıllarda periodontal hastalıklar ve RA arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar literatürde oldukça fazla sayıda yer almaktadır. Bütün bu bilgiler ışığında; RA ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına da katkı sağlayacak biçimde bu çalışmadaki amaç; RA olan ve olmayan bireylerde periodontitis prevalansı ve periodontal hastalığın şiddetini belirlemek, ayrıca serumdaki Anti-CCP, RF, CRP, ESR seviyeleri ile periodontal hastalığın şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Çalışmamız, kesitsel bir çalışma olmakla beraber RA ve kontrol grubundan oluşmaktadır. RA grubunda romatoid artritli bireyler, kontrol grubunda ise rastgele seçilen periodontal durumu etkileyecek herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan bireyler bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilecek olan bireylerin belirlenmesinde RA ve periodontal hastalıkları etkileyebilecek risk faktörleri dikkate alınarak yaş,

cinsiyet, bireyin eğitim durumu, sigara kullanımı gibi demografik verilerin her iki grupta da eşit olmasına önem verilmiştir.

Çalışmamızdaki bireyleri cinsiyet dağılımı açısından değerlendirdiğimizde hem RA hem kontrol grubunda kadın sayısının erkeklerden daha çok olduğu, bununla birlikte RA ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak bir fark olmadığı görülmüştür. RA, dünya çapında en çok kadınlarda görülmekte olup kadınların bu hastalığa yakalanma riski erkeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla bulunmuştur (41). Bu nedenle periodontal hastalıklar ve RA arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda gruplarda kadınların sayısı erkeklere oranla daha fazla olmaktadır (138,146,147). Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamız da literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Yaş ortalaması açısından çalışmamıza katılan bireylere baktığımızda tüm bireylerin yaş ortalaması $45,69 \pm 10$ olarak bulunmuş olup gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Literatürdeki çalışmaları incelediğimizde bu çalışmalardaki bireylerin yaş ortalamasının bizim çalışmamız ile benzerlik gösterdiği görülmektedir (148,149).

Gruplar arasındaki diş fırçalama ve ara yüz temizliği alışkanlıkları değerlendirildiğinde, RA hastalarının %37'si günde bir kez diş fırçalarken %7'si hiç diş fırçalamamakta, kontrol grubunun %49'u günde bir kez dişlerini fırçalarken %3'ü hiç diş fırçalamamaktadırlar. Kontrol grubundaki bireylerin fırçalama alışkanlığı RA grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ancak bununla beraber gruplar arasında diş fırçalama alışkanlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ara yüz temizliği bakımından değerlendirildiğinde RA grubunda hiçbir hasta ara yüz temizliği yapmazken kontrol grubundaki hastaların 6'sı (% 9) ara yüz temizliği yapmaktadır. Ara yüz temizliği alışkanlığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. Oral hijyen alışkanlıklarına genel anlamda bakıldığında RA grubunda bu durumun daha kötü olduğu gözlemlenmiştir. RA hastalarında vücudun en çok etkilenen bölgelerinin el bileği ve parmaklar olması sebebiyle el –bilek hareketlerinde bir takım fonksiyon bozuklukları meydana gelebilir.

Dolayısıyla bu durum hastaların diş fırçalamada yetersizliklerine sebep olup daha çok plak ve dolayısıyla daha çok çürük riski oluşturmaktadır (150,151). Çalışmamıza baktığımızda oral hijyen alışkanlıkları, hastanın kendi ifadesi sonucunda değerlendirilen bir veri olması yönüyle objektif olmaması durumu akla gelse de plak indeksiyle veriler karşılaştırıldığında grup içi ve gruplar arası sonuçlar tutarlı bulunmuştur.

Çalışmamızda RA grubundaki 34 kişiye (%52,3), kontrol grubunda ise 19 kişiye (%29,2) periodontitis tanısı konulmuştur, dolayısıyla RA grubunda periodontitis olan birey sayısı kontrol grubuna göre fazladır. Periodontal tanı açısından RA ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. Yani RA hastalarında periodontitis prevalansının sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu açıdan literatürde son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında Rodriguez-Lozano ve ark.(2019)'nın toplamda 380 hasta ile yapmış oldukları çalışmada RA grubunda periodontitis prevalansı ve şiddeti kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (152).

Mobini ve ark.(2017) yalnızca RA hastalarını kapsayan çalışmalarında RA hastalarında periodontitis prevalansını %63,5 olarak bildirmişlerdir (148). Mercado ve ark. , De Pablo ve Pischon ve ark.'nın yaptığı çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamıza benzer bir şekilde RA hastalarında periodontitis prevalansının daha yüksek olduğu görülmektedir (94,153,154).

Çalışmamızda RA hastalarındaki plak indeksi değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RA grubunun değerleri, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). RA grubundaki hastaların oral hijyen alışkanlıkları kontrol grubundan daha kötü bulunduğundan plak indeksi değerlerinin de bu doğrultuda daha yüksek çıkması beklenen bir durumdur. RA hastalarının üst ekstremitte fonksiyonel bozuklukları el becerisinin zayıf olmasına dolayısıyla diş fırçalama ve kötü ağız hijyenine sebep olabilir. Çalışmamız bu yönüyle Potikuri ve ark.'nın yaptıkları çalışma ile uyumlu olup onların da buldukları gibi, plak indeksi ve fonksiyonel bozukluk arasında ilişki kurmuştur (155).

Periodontal hastalıkların tanısı için diş eti kanaması önemli bir belirteç olup diş etindeki enflamasyon sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden çalışmamızda gingival indeks değerleri ve sondlamada kanama istatistiksel olarak değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede RA grubunun sondlamada kanama ve gingival indeks değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Gingival indeks periodontal inflamasyonun gözlemlenebilir bir indekstir ve sondalamada kanama periodontitisin erken teşhisi için faydalı bir indekstir (156). Bu iki indeksin kontrol grubuna kıyasla RA grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür, bu da inflamasyonla ilişkili bu iki hastalık arasında olası bir bağlantı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda periodontitisin teşhis ve tedavisinde önemli klinik parametreler olan sondlama cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ölçümleri yapıldı. KAS hastanın geçmiş periodontal durumu hakkında da bilgi verdiğinden ayrıca önemlidir. Gruplar kıyaslandığında RA grubunda SCD ve KAS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan RA hastalarında kaybedilmiş diş sayısının, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür. Kaybedilmiş diş sayısı bireyin geçmişe ait bir periodontal hastalığı olma ihtimalini düşündürdüğünden önemli bir klinik bulgudur.

Zhao ve ark.(2019) yapmış oldukları çalışmada; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve eğitim durumu açısından istatistiksel olarak fark olmayan RA ve kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda RA grubunda periodontitisli hasta sayısı ve klinik parametrelerden PI, GI, BOP, CD, KAS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (123).

Rodriguez-Lozano ve ark.(2019) yapmış oldukları vaka kontrol çalışmasında, RA hastalarında periodontal durumla ilgili tüm klinik parametrelerin PI, BOP, CD ve KAS değerlerinin kontrol grubuna kıyasla önemli derecede artmış olduğunu bildirmiştir. Yine bizim çalışmamızla uyumlu olarak RA grubunda kaybedilmiş diş sayısı anlamlı derecede fazla bulunmuştur (152).

Çalışmamızla kısmen uyumlu olan Silvestre-Rangil ve ark. yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından homojen olan RA ve kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Ortalama CD anlamlı olarak RA grubunda yüksek bulunmakla beraber ayrıca çalışmada farklı cep derinlikleri açısından da karşılaştırma yapılmış ve orta cep derinliği (4-5 mm) olan bireylerin sayısı RA grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. KAS ve PI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde RA hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Ortalama BOP değeri RA grubunda yüksek olmasına rağmen anlamlı bulunmamıştır (157). Ayrıca yine çalışmamıza benzer bir şekilde Abdelsalam ve ark. (2011), Fathi ve ark. (2018), Pischon ve ark. (2008), Joseph ve ark. (2013) RA grubuna ait KAS değerlerini kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (154,158–160).

Çalışmamızda ortalama Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerleri RA grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki grup kendi içerisinde ortalama ESR açısından değerlendirildiğinde; hem RA hem kontrol grubunda gingivitis ve periodontitis hastalarının ortalama ESR değerleri arasında anlamlı düzeyde bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

CRP değerleri bakımından gruplar kıyaslandığında RA grubunun ortalama CRP değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). RA ve kontrol gruplarında ortalama CRP değerinin periodontal durum ile arasındaki ilişkiye bakıldığında; RA grubundaki CRP değerleri periodontitis hastalarında gingivitise göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise periodontitis ve gingivitis hastalarında CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Genel olarak bakıldığında, kontrol grubunda gingivitis ve periodontitisli bireylere ait CRP değerleri çok benzerken, romatoid artritli grupta gingivitis ve periodontitisli bireylere ait CRP değerleri arasında belirgin fark izlenmektedir. Bu durumun istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması; örneklem sayısının yetersizliği ve

çalışmaya katılan RA hastalarının çoğunluğunun hastalık aktivitesinin remisyonunda veya orta şiddette olması şeklinde açıklanabilmektedir.

ESR ve CRP romatoid artrit gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalık durumlarını değerlendirmek ve izlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, CRP'nin hem klinik hem de radyografik olarak romatoid artritte hastalık aktivitesi ile daha iyi korele olduğu gösterilmiştir (65). Romatoid artritli hastalarda artan hastalık aktivitesi zamanlarında ESR ve CRP yükselmelerinde önemli farklılıklar görülebildiği bildirilmiştir (68). RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, ESR aktif fazda hızlanır ve durum kontrol edildikten ve iyileştikten sonra yavaşlar, inaktif fazda normale döner (161). Çalışmamıza bu bilgiler ışığında bakıldığında; RA grubunda hastanede tedavileri devam eden ayrıca kullandıkları ilaçlar ile hastalık aktivitesi kontrol altında tutulmaya çalışılan hastalar bulunmaktadır. Bu durum ortalama ESR değerlerinin RA grubunda anlamlı bir şekilde yüksek bulunmamasını açıklayabilmektedir.

Çalışmamızla uyumlu olan Karapetsa ve ark.(2021) yaptıkları çalışmada periodontitis olan ve olmayan RA hastalarını karşılaştırmışlar ve ESR değeri ile periodontal hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır(162). Pischon ve ark. (2008), klinik ataşman seviyesi 4 mm ve altı olan RA hastalarında ortalama ESR ve CRP değerlerini, ataşman seviyesi 4 mm'nin üzerinde olanlara kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuşlardır, ancak istatistiksel açıdan aradaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (154).

Disale ve ark.(2020) çalışmalarında RA grubunda CRP seviyesi normal değerlerden daha yüksek seviyede olan bireyleri CRP pozitif olarak kabul etmişler ve RA'lı CRP pozitif hastalarda periodontitis ve gingivitis prevalansının arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca, ortalama KAS değerlerini CRP titresi ile ilişkilendirirken pozitif korelasyon gözlemlemişlerdir. Ancak periodontitis ile CRP varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (163). Biz de çalışmamızda periodontitis olan RA hastalarında anlamlı olmamakla beraber CRP seviyesinin yüksek olduğunu saptadık bu yönüyle çalışmamız Disale ve ark.'nın çalışmasıyla uyumludur. Susanto ve ark.(2013), Abou Raya ve ark(2005), Mercado ve ark (2001)

yaptıkları çalışmalarda RA hastalarında CRP seviyesinin periodontal kemik kaybı ile korele olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç, çalışmamızda RA'lı periodontitis hastalarında CRP seviyesinin gingivitis olanlara göre yüksek olması sonucu ile benzerlik göstermektedir. (146,153,164).

Çalışmamıza ve literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında şu iki açıklamayı yapabiliriz; birincisi periodontitis hastalarında lokal olarak indüklenen inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 ve IL-6 gibi) yükselmesinin, serum CRP düzeylerini artırarak sistemik inflamasyonu tetiklediği ve dolayısıyla RA'da artmış sistemik inflamasyona katkıda bulunduğu düşünülebilir. İkincisi, RA periodontitisi şiddetlendirebilir çünkü RA hastalarında daha yüksek CRP seviyeleri görülmekte olup bu durum periodontitis hastalarında artmış inflamatuvar duruma katkıda bulunabilir(146,165–167). Bu durum, RA ve periodontitisin patolojik ilerleyişi neredeyse aynı olduğundan her iki hastalığın birbiri için risk teşkil edebileceğini işaret etmektedir.

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda subgingival plakta, inflame diş etinde, uyarılmış toplanmış tükrükte ve kronik orta şiddetteki periodontitisli hastaların serumunda RF bulguları bildirilmiş olsa da, RF ve periodontitis arasındaki ilişkinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır (168). Periodontistteki kronik inflamasyonun RF oluşumunu arttırdığı ile ilgili yapılan çalışmalar ve bununla ilgili hipotezler literatürde mevcuttur (123,169,170).

Çalışmamıza katılan RA hastalarından periodontitis olan 34 hastanın 24'ü (%70,59) ve gingivitis olan 31 hastanın 17'si (%54,84) RF pozitifdir. RA grubundaki periodontitis hastalarının RF pozitiflik oranı gingivitis hastalarına kıyasla daha yüksek gözlenmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna paralel olarak, RA grubunda RF pozitif olan 41 hastanın 24'ünde (%58.5) periodontitis görülmüştür.

RA hastalarından periodontitis olan 34 hastanın 27'si (%79,41) ve gingivitis olan 31 hastanın 18'i (%58,06) anti-CCP pozitifdir. RA grubundaki periodontitis hastalarının anti-CCP pozitiflik oranı gingivitis hastalarına kıyasla daha yüksek gözlenmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna paralel olarak

RA grubunda Anti-CCP pozitif olan 45 hastanın 27 'sinde (%60) periodontitis görülmüştür.

Disale ve ark.(2020) yaptıkları çalışmada 100 RA'lı hastadan RF pozitif olanlarda RF negatif olanlara oranla anlamlı derecede daha fazla periodontitis görüldüğünü bulmuştur. Ayrıca ortalama klinik ataşman kaybının; artan RF titresi ile orantılı olarak arttığını görmüşlerdir (163). Dissick ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada RA'lı hastalarda RF ve anti-CCP antikorlarının pozitifliği ile periodontitis şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemiş olup hem RF hem anti-CCP pozitifliğinin hastalarda daha şiddetli periodontitis ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (171).

Mikuls ve ark. (2014) 287 RA hastası üzerinde yaptıkları kesitsel çalışmada periodontitis olan hastaların periodontitis olmayan hastalara kıyasla RF pozitif olma olasılığı ve serumdaki RF ve anti-CCP konsantrasyonlarını daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca periodontitis olmayan RA hastaları ile karşılaştırıldığında, periodontitis olan hastalarda şişmiş eklem sayıları, radyografik hasar skorları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (172).

Zhao ve ark.(2019) çalışmalarında 128 periodontal hastalığı olan RA hastası ile 93 periodontal hastalığı olmayan RA hastasını karşılaştırmışlardır. RF pozitif olan hasta sayısını periodontal hastalığı olan grupta olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Benzer şekilde pozitif anti-CCP' li hastaların sayısı periodontal hastalığı olan grupta olmayan gruba oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (123).

Gonzalez ve ark. (2020) periodontal hastalık şiddeti ile ilişkili periodontal parametreler ile anti-CCP antikorlarının varlığı ve düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla 164 RA hastası ile çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda periodontitis olan hastalara ortalama KAS, ortalama PI ve 5 mm üzerindeki cep sayısı açısından bakıldığında kötüleşen periodontal koşulların hem anti-CCP antikor pozitifliği hem de daha yüksek seviyelerde anti-CCP antikor titreleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür (173).

Çalışmamızla kısmen uyumlu olan Nguyen ve ark.(2020) araştırmalarında bizim çalışmamızdan farklı olarak kontrol grubu osteoartrit hastalarından oluşan bir çalışma yapmışlardır. RA hastalarında periodontitis görülme oranını kontrol grubuna göre iki buçuk kat daha fazla bulmuşlardır. Periodontitisli RA hastalarında olmayanlara göre RF ve anti-CCP pozitifliği daha yüksek oranlarda bulunmuştur (174).

Bizim çalışmamızın sonuçlarında bakıldığında ise hem RF pozitif hem Anti-CCP pozitif RA hastalarında periodontitis görülme oranı negatif hastalara göre oldukça yüksek oranda olmasına karşın istatistiksel açıdan anlamlı bulunamamıştır. Literatürde mevcut benzer çalışmaları incelediğimizde diğer parametreler bakımından çalışmamızla uyumlu olup daha yüksek sayıda katılımcılarla gerçekleştirilen çalışmalarda bu durum anlamlı bulunmuştur. Ayrıca çalışmamıza katılan RA hastaları en az 1 yıldır tanı konmuş hastalar olup anti romatizmal ilaç kullanmaktadırlar. Bu ilaçlar hastalık aktivitesini azaltarak serumda RF antikor değerini değiştirebilecek ilaçlardır. Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının hastalık aktivitesi DAS28 skoru ile hesaplanmıştır. Bu değer ortalama $3,07 \pm 1,29$ olup hastaların çoğunun ya remisyonda ya da orta hastalık aktivitesinde olduğunu gösterir. Bu durum da hastanın serumdaki antikor seviyelerini etkileyebilmektedir. Tüm bu sebepler çalışmamızda RF ve anti-CCP pozitifliğinde periodontitis hasta sayısı yüksek olsa bile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasını açıklayabilmektedir.

RF ve anti-CCP antikor pozitifliği olan RA hastalarında daha sık eroziv hastalık gelişmektedir ve artan fiziksel fonksiyon bozukluk oranları dahil olmak üzere kötü prognoza sahip olma olasılığı daha yüksektir. Yaptığımız çalışmaya ve çalışmamızla uyumlu literatüre baktığımızda periodontitisli RA hastalarında periodontitis olmayanlara kıyasla serumda RF ve anti-CCP antikor pozitifliğinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum periodontitis olan RA hastalarında hastalık şiddetinin artabileceğini ve periodontitisin bu hastalarda yıkımı arttırabileceğini göstermektedir. Ayrıca literatürde RA'nın aktivitesinin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Tüm bu çalışmalar

periodontitisin romatoid artrit etiyopatogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir (6,175–178).

Özellikle periodontitisli RA hastalarında periodontitis olmayan RA hastalarına oranla serumda anti-CCP antikor pozitifliğinin oldukça yüksek olması *P.gingivalis*'in RA hastalarında hastalığın başlangıcına ve ilerlemesine katkı sağladığı hipotezini desteklemektedir (179). Sonuçlarımız bu hipotezi desteklemekle beraber periodontitisin RA hastalığındaki kesin etiyopatojenik rolünün anlaşılması için ilgili patojenik bakterilerle yapılacak mikrobiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Genel olarak çalışmamıza baktığımızda RA grubunda kontrol grubuna kıyasla periodontitisli hasta sayısının ve periodontal indeks parametrelerinin (PI, CD, KAS, GI, BOP) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunması RA hastalığının periodontal sağlığı etkilediği sonucunu çıkarmamızı sağlar. CRP değerinin kontrol grubunda periodontitis ve gingivitisli bireylerde birbirine yakın olup RA grubunda, periodontitisli bireylerde gingivitise oranla yüksek olması periodontitisin RA'daki sistemik inflamasyona katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Son olarak RA grubunda RF ve anti-CCP antikorları pozitif olan hastalarda; periodontitisli birey sayısının fazla olması periodontitisin RA'da hastalığın şiddetini ve ilerleyişini etkilediği hipotezini desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada RA hastalarını sistemik yönden sağlıklı bireyler ile karşılaştırarak bireylerin periodontal durumları değerlendirilmiş ayrıca serumdaki RF, anti-CCP, CRP (C reaktif protein), ESR (Eritrosit sedimantasyon hızı) seviyeleri ile periodontal durum arasındaki ilişki incelenmiş olup aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Romatoid artrit grubunda kontrol grubuna kıyasla periodontitis görülme oranı anlamlı derecede daha yüksektir.
2. Romatoid artritli hastalarda tüm klinik parametreler (PI, GI, BOP, SCD, KAS, kaybedilen diş sayısı) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
3. RA grubundaki periodontitisli bireylerin CRP değerleri, gingivitis olanlara kıyasla daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bulunmadı.
4. Romatoid artritli grupta serumda RF ve anti-CCP pozitifliği olan hastalarda negatif olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber periodontitis görülme oranı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç periodontitisin romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesini arttırabildiği şeklinde yorumlanabilir.
5. Anti-CCP pozitif RA hastalarında negatif olanlara oranla periodontitis görülme oranının yüksek olması P.gingivalisin genetik yatkınlığı olan RA hastalarında hastalığı tetiklediği ve mevcut hastalığın da şiddetini arttırdığı hipotezini desteklemektedir.

RA gibi otoimmün hastalığı olan kişilerin hastalıklarının tedavisi süresince başka enfeksiyonlardan korunmaları gerekir. Bu nedenle romatoid artritli hastaların periodontal hastalık yönüyle değerlendirilmesi, mevcut periodontal hastalığı varsa tedavi edilmesi veya akut inflamasyonun giderilmesi, romatoid artritin şiddeti üzerinde olumlu etki yaratacaktır. RA olan ya da genetik yatkınlığı olan bireylerin,

hastalık şiddetini arttırabilecek periodontal hastalıklar konusunda bilinçlendirilmesi önemlidir.

Çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz sonuçlarla beraber RA ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkinin kesin bir şekilde açıklanabilmesi için; daha fazla bireyin katıldığı, mikrobiyolojik parametrelerin de dahil edildiği, çok merkezli daha kapsamlı araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.



7. KAYNAKÇA

1. Demirel A, Kirnap M. Traditional and Up-to-date Treatment in Rheumatoid Arthritis. 2010;19(Şekil 1):74–84.
2. JR EDH. Epstein1990. N Engl J Med. 1990;322(18):1277–89.
3. Cosgarea R, Tristiu R, Dumitru RB, Arweiler NB, Rednic S, Sirbu CI, et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on periodontal laboratory and clinical data as well as on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Clin Oral Investig. 2019;23(1):141–51.
4. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. Lancet. 2005;366(9499):1809–20.
5. Ship JA, Crow HC. Diseases of Periodontal Tissues in the Elderly: Description, Epidemiology, Aetiology and Drug Therapy. Drugs Aging. 1994;5(5):346–57.
6. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2007;13(3):134–7.
7. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: A systematic review. J Dent Res. 2013;92(5):399–408.
8. Bartold PM, Walsh LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. Periodontol 2000. 2000;24(1):28–55.
9. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. J Clin Periodontol. 1986;13(5):418–25.
10. Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. Periodontol 2000. 1997;13(1):91–120.
11. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: An overview. Periodontol 2000. 2002;29(1):7–10.

12. Armitage GC. Armitage Annals 1999.pdf. 1989;1–6.
13. G. Caton J, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, S. Kornman K, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018;45(March):S1–8.
14. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45(February):S149–61.
15. Needleman I, Garcia R, Gkranias N, Kirkwood KL, Kocher T, Iorio A Di, et al. Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2018;45(January 2017):S112–29.
16. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. 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. *J Clin Periodontol*. 2018;45(March):S68–77.
17. Dietrich T, Ower P, Tank M, West NX, Walter C, Needleman I, et al. Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions – Implementation in clinical practice. *Br Dent J* [Internet]. 2019;226(1):16–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2019.3>
18. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(March):S162–70.
19. Darveau RP, Tanner A, Page RC. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997;14(1):12–32.

20. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: Continuous improvement of oral health in the 21st century - The approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31(SUPPL. 1):3–24.
21. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3:1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
22. Gibbons RJ, Houte J Van. On the Formation of Dental Plaques. *J Periodontol.* 1973;44(6):347–60.
23. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: Difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000.* 2002;28(1):12–55.
24. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science (80-).* 1999;284(5418):1318–22.
25. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):54–64.
26. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: An overview of periodontal risk factors. *Periodontol 2000.* 2003;32(30):11–23.
27. Heitz-Mayfield LJA. Disease progression: Identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32(SUPPL. 6):196–209.
28. Merchant AT, Pitiphat W. Researching periodontitis: Challenges and opportunities: Review Article. *J Clin Periodontol.* 2007;34(12):1007–15.
29. Neely AL, Holford TR, Löe H, Ånerud Å, Boysen H. The Natural History of Periodontal Disease in Man. Risk Factors for Progression of Attachment Loss in Individuals Receiving No Oral Health Care. *J Periodontol.* 2001;72(8):1006–15.

30. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997;14:9–11.
31. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997;14(1):173–201.
32. Kinane DF, Hajishengallis G. Polymicrobial infections, biofilms, and beyond. *J Clin Periodontol*. 2009;36(5):404–5.
33. Kinane DF, Demuth DR, Gorr SU, Hajishengallis GN, Martin MH. Human variability in innate immunity. *Periodontol 2000*. 2007;45(1):14–34.
34. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: The polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*. 2012;27(6):409–19.
35. Teng YA. CRITICAL REVIEWS IN ORAL BIOLOGY & MEDICINE Protective and Destructive Immunity in the Periodontium : Part 1 — Innate and Humoral Immunity and the Periodontium. 2005;198–208.
36. Kinane DF. Causation and pathogenesis of the host responses of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2001;25(1):8–20.
37. Embery G, Waddington RJ, Hall RC, Last KS. Connective tissue elements as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol 2000*. 2000;24(1):193–214.
38. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. 2014;64(12):57–80.
39. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's Dement*. 2008;4(4):242–50.
40. Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Mäkinen H, Sokka T. Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the

Health Assessment Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(1):30–4.

41. Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2016;455:161–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.010>
42. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344(12):907–16.
43. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9746):1094–108. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)
44. Alpízar-Rodríguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(4):461–8.
45. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The Shared Epitope Hypothesis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205–12.
46. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291–6.
47. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):70–81.
48. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):508–11.
49. Kobayashi S, Momohara S, Kamatani N, Okamoto H. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: Role of environmental factors. *FEBS J*.

2008;275(18):4456–62.

50. Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(3):333–45.
51. Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: Results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26(6):817–23.
52. Saxne T, Palladino MA, Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. DETECTION OF TUMOR NECROSIS FACTOR CY BUT NOT TUMOR NECROSIS FACTOR p IN RHEUMATOID ARTHRITIS SYNOVIAL FLUID AND SERUM.
53. Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol*. 1993;94(1):145–9.
54. Sweeney SE, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: Regulation of synovial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(3):372–8.
55. Moment AT. Distinctions Between Diagnostic and Classification Criteria? *Rohit*. 2019;2018–9.
56. van Riel PLCM, Fransen J. DAS28: A useful instrument to monitor infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;1. O1. Ona(5):189–90.
57. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.

58. Van Der Heijde DMFM, Van't Hof MA, Van Riel PLCM, Theunisse LAM, Lubberts EW, Van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: First step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):916–20.
59. Tuncay F, Borman P, Kaygisiz F, Erdem HR KE. No TitleE. Measurement of rheumatoid arthritis disease activity with rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) and comparison with other clinical disease activity indexes. *türkiye Klin.*
60. Farid SS, Azizi G, Mirshafiey A. Anti-citrullinated protein antibodies and their clinical utility in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(4):379–86.
61. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1992;89(6):2033–9.
62. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35(10):1693–9.
63. Cutolo M. Hormone therapy in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(3):257–63.
64. Pruijn GJM, Wiik A, Venrooij WJ Van. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. 2010;1–8.
65. Litao MKS, Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: How best to use them in clinical practice. *Pediatr Ann.* 2014;43(10):417–20.
66. Abelson B, Sokka T, Pincus T. Declines in erythrocyte sedimentation rates in patients with rheumatoid arthritis over the second half of the 20th century. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1596–9.

67. Olshaker JS, Jerrard DA. The erythrocyte sedimentation rate. *J Emerg Med.* 1997;15(6):869–74.
68. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr.* 2015;38(3):93–4.
69. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease: A review. *J Clin Periodontol.* 2003;30(9):761–72.
70. Emery P, Gabay C, Kraan M, Gomez-Reino J. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27(9):793–806.
71. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(13):1360–72.
72. Oelzner P, Franke S, Müller A, Hein G, Stein G. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1999;38(9):841–7.
73. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):421–33.
74. Elbadawi A, Ahmed HMA, Elgendy IY, Omer MA, Ogunbayo GO, Abohamad S, et al. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Am J Med [Internet].* 2020;133(10):1168-1179.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.02.039>
75. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol.* 2008;103(5):398–406.
76. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JAE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107(9):1303–7.

77. Iikuni N, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, et al. Low disease activity state with corticosteroid may not represent “true” low disease activity state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(4):519–21.
78. Kwoh CK, Anderson LG, Greene JM, Johnson DA, O’Dell JR, Robbins ML, et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update - American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):328–46.
79. Laev SS, Salakhutdinov NF. Anti-arthritic agents: Progress and potential. *Bioorganic Med Chem [Internet]*. 2015;23(13):3059–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.05.010>
80. Spurlock CF, Gass HM, Bryant CJ, Wells BC, Olsen NJ, Aune TM. Methotrexate-mediated inhibition of nuclear factor κ B activation by distinct pathways in T cells and fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;54(1):178–87.
81. Sardar S, Andersson Å. Old and new therapeutics for Rheumatoid Arthritis: In vivo models and drug development. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2016;38(1):2–13.
82. Jones RE, Moreland LW. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis*. 1999;48(3):1–4.
83. Quinn MA, Conaghan PG, O’Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: Results from a twelve-m. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):27–35.
84. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep*. 2014;6:845–56.

85. Ferro F, Elefante E, Luciano N, Talarico R, Todoerti M. One year in review 2017: Novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):721–34.
86. Peterfy C, Emery P, Tak PP, Østergaard M, DiCarlo J, Otsa K, et al. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):170–7.
87. Li R, Tian C, Postlethwaite A, Jiao Y, Garcia-Godoy F, Pattanaik D, et al. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? *Int J Rheum Dis*. 2017;20(12):1887–901.
88. Nair S, Faizuddin M, Dharmapalan J. Role of autoimmune responses in periodontal disease. *Autoimmune Dis*. 2014;2014(1).
89. Gennaro S, Hendricks-muñoz KD. And neonatal outcomes. (February 2008):45–9.
90. Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chhun N. “Does Periodontal Therapy Reduce the Risk for Systemic Diseases?” *Dent Clin North Am*. 2010;54(1):163–81.
91. Darveau RP, Hajishengallis G, Curtis MA. *Porphyromonas gingivalis* as a potential community activist for disease. *J Dent Res*. 2012;91(9):816–20.
92. Tc S, Jc W, Hv W, Needleman I, Sh W, Stevenson B. Simpson_et_al-2015-The_Cochrane_Library. 2015;(11).
93. Martens L, De Smet S, Yusof MYPM, Rajasekharan S. Association between overweight/obesity and periodontal disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(2):69–82.
94. De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and

- tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008;35(1):70–6.
95. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: Will the evidence ever be enough? *Periodontol 2000*. 2013;62(1):271–86.
 96. Buset SL, Walter C, Friedmann A, Weiger R, Borgnakke WS, Zitzmann NU. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *J Clin Periodontol*. 2016;43(4):333–44.
 97. Miranda LA, Braga F, Fischer RG, Sztajn bok FR, Figueredo CMS, Gustafsson A. Changes in Periodontal and Rheumatological Conditions After 2 Years in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Periodontol*. 2006;77(10):1695–700.
 98. Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Ther Adv Vaccines*. 2018;9(6):259–61.
 99. Roy C. Page. Pathobiology systemic. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):109–20.
 100. Wordsworth P, Pile KD, Buckely JD, Lanchbury JSS, Ollier B, Lathrop M, et al. HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 1992;51(3):585–91.
 101. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, Reviron D, Foti B, Sambuc R, et al. A “case control” study on the rôle of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis: Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol*. 1999;26(2):77–84.
 102. Kobayashi T, Yoshie H. Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *Curr Oral Heal Reports*. 2015;2(1):1–8.
 103. Agnihotri R, Gaur S. Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: A review. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(1):8–22.

104. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28(6):311–8.
105. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: Modifiable risk factors? *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(4):424–9.
106. Scher JU, Abramson SB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis*, and rheumatoid arthritis: What triggers autoimmunity and clinical disease? *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5).
107. Bawadekar M, De Andrea M, Gariglio M, Landolfo S. Mislocalization of the interferon inducible protein IFI16 by environmental insults: Implications in autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2015;26(2):213–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.10.003>
108. Bello-Gualtero JM, Lafaurie GI, Hoyos LX, Castillo DM, De-Avila J, Munevar JC, et al. Periodontal Disease in Individuals With a Genetic Risk of Developing Arthritis and Early Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *J Periodontol*. 2016;87(4):346–56.
109. Mayer Y, Elimelech R, Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Machtei EE. Periodontal Condition of Patients With Autoimmune Diseases and the Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy. *J Periodontol*. 2013;84(2):136–42.
110. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Rizo-Rodríguez JC, Little JW, Loyola-Rodríguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol*. 2009;36(12):1004–10.
111. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* [Internet].

- 2009;9(1):38–42. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2008.09.008>
112. Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Ribs Eribe EK, Olsen I, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6):656–63.
 113. Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses* [Internet]. 2009;72(6):732–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2008.12.040>
 114. Leech MT, Bartold PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2015;29(2):189–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2015.03.001>
 115. Routsias JG, Goules JD, Goules A, Charalampakis G, Pikazis D. Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(7):1189–93.
 116. Wilensky A, Polak D, Hourri-Haddad Y, Shapira L. The role of RgpA in the pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* in the murine periodontitis model. *J Clin Periodontol*. 2013;40(10):924–32.
 117. Zaccardelli A, Friedlander HM, Ford JA, Sparks JA. Potential of Lifestyle Changes for Reducing the Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Is an Ounce of Prevention Worth a Pound of Cure? *Clin Ther* [Internet]. 2019;41(7):1323–45. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.021>
 118. Van Boekel MAM, Vossenaar ER, Van Den Hoogen FHJ, Van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: Specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res*. 2002;4(2):87–93.

119. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89(1):S46–73.
120. Lachat MF, Solnik AL, Nana AD, Citron TL. Periodontal Disease in Pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2011;25(4):312–9.
121. Silness P LH, Silness P, Löe H. Periodontal disease in pregnancy II. *Acta Odontol Scand*. 1964;22(11):121–6.
122. Silva-Boghossian CM, Luiz RR, Colombo AP V. Periodontal Status, Sociodemographic, and Behavioral Indicators in Subjects Attending a Public Dental School in Brazil: Analysis of Clinical Attachment Loss. *J Periodontol*. 2009;80(12):1945–54.
123. Zhao R, Gu C, Zhang Q, Zhou W, Feng G, Feng X, et al. Periodontal disease in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A case–control study. *Oral Dis*. 2019;25(8):2003–9.
124. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40(SUPPL. 14):24–9.
125. Hegde R, Awan KH. Effects of periodontal disease on systemic health. *Disease-a-Month* [Internet]. 2019;65(6):185–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.09.011>
126. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MCP, de Souza AM, Faccioli LH, et al. Circulating Interleukin-6 and High-Sensitivity C-Reactive Protein Decrease After Periodontal Therapy in Otherwise Healthy Subjects. *J Periodontol*. 2009;80(4):594–602.
127. Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal Therapy Reduces Plasma Levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Fibrinogen in Patients With Severe Periodontitis and Refractory Arterial Hypertension. *J Periodontol*.

2009;80(5):786–91.

128. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Dillen PMEW, Velden U Van Der. Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *J Periodontol*. 2000;71(10):1528–34.
129. Wen Y, Guo Q, Yang X, Wu X, Feng S, Tan J, et al. High glucose concentrations in peritoneal dialysate are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2015;35(1):70–7.
130. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, Nardin E De. Periodontal Infections Contribute to Level. *J Periodontol*. 2001;72(September):1221–7.
131. Sonnenschein SK, Meyle J. Local inflammatory reactions in patients with diabetes and periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):221–54.
132. Guiglia R, Lo Russo L, Coccia E, Diliberto C, D’Angelo M, Indovina G, et al. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: A narrative review. *Panminerva Med*. 2008;50(4):327–37.
133. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Sacco RL, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation*. 2005;111(5):576–82.
134. Leivadaros E, Velden U van der, Bizzarro S, Heggeler JMAG ten, Gerdes VEA, Hoek FJ, et al. A Pilot Study Into Measurements of Markers of Atherosclerosis in Periodontitis. *J Periodontol*. 2005;76(1):121–8.
135. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):27–32.

136. Marotte H. Non-surgical periodontal disease: A new treatment for rheumatoid arthritis? *Jt Bone Spine* [Internet]. 2020;87(1):1–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.05.002>
137. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Background: Rheumatoid arthritis (RA) and periodontitis are both chronic inflammatory diseases, which demonstrate similarities in terms of mechanism, histopathology, and demography. An association between these conditions has been demonstrated previously. 2016;7(March):1–10.
138. Eriksson K, Nise L, Kats A, Luttrupp E, Catrina AI. Prevalence of Periodontitis in Patients with Established Rheumatoid Arthritis : A Swedish Population Based Case-Control Study. 2016;1–16.
139. Koch AE. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2007;36(7 Suppl):5–8.
140. Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Gingival Crevicular Fluid and Serum of Patients With Rheumatoid Arthritis and Patients With Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2013;84(1):84–93.
141. de Molon RS, Rossa C, Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: Current evidence and potential biological interactions. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 1–35 p.
142. Zhu JN, Nie LY, Lu XY, Wu HX. Meta-analysis: Compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med*. 2019;(88).
143. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4:1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>

144. Wu CY, Yang HY, Luo SF, Lai JH. From rheumatoid factor to anti-citrullinated protein antibodies and anti-carbamylated protein antibodies for diagnosis and prognosis prediction in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):1–18.
145. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, Van Der Woude D, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1105–12.
146. Susanto H, Nesse W, Kertia N, Soeroso J, Huijser van Reenen Y, Hoedemaker E, et al. Prevalence and Severity of Periodontitis in Indonesian Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol.* 2013;84(8):1067–74.
147. Choi IA, Kim JH, Kim YM, Lee JY, Kim KH, Lee EY, et al. Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: A study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea. *Korean J Intern Med.* 2016;31(5):977–86.
148. Mobini M, Maboudi A, Mohammadpour RA. Periodontitis in rheumatoid arthritis patients, abundance and association with disease activity. *Med J Islam Repub Iran.* 2017;31(1):252–5.
149. Khantisopon N, Louthrenoo W, Kasitanon N, Sivasomboon C, Wangkaew S, Sang-In S, et al. Periodontal disease in Thai patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(5):511–8.
150. Bodur H, Yılmaz Ö, Keskin D. Hand disability and related variables in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2006;26(6):541–4.
151. Pizzo G, Guiglia R, Russo L Lo, Campisi G. Dentistry and internal medicine: From the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2010;21(6):496–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2010.07.011>

152. Rodríguez-Lozano B, González-Febles J, Garnier-Rodríguez JL, Dadlani S, Bustabad-Reyes S, Sanz M, et al. Association between severity of periodontitis and clinical activity in rheumatoid arthritis patients: A case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):1–12.
153. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Arthritis and Periodontitis. *J Periodontol*. 2001;(June):779–87.
154. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber B-M, Bernimoulin J-P, et al. Association Among Rheumatoid Arthritis, Oral Hygiene, and Periodontitis. *J Periodontol*. 2008;79(6):979–86.
155. Potikuri D, Dannana KC, Kanchinadam S, Agrawal S, Kancharla A, Rajasekhar L, et al. Periodontal disease is significantly higher in non-smoking treatment-naive rheumatoid arthritis patients: Results from a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1541–4.
156. Kim JH, Choi IA, Lee JY, Kim KH, Kim S, Koo KT, et al. Periodontal pathogens and the association between periodontitis and rheumatoid arthritis in Korean adults. *J Periodontal Implant Sci*. 2018;48(6):347–59.
157. Silvestre-Rangil J, Bagán L, Silvestre FJ, Bagán JV. Oral manifestations of rheumatoid arthritis. A cross-sectional study of 73 patients. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2016;20(9):2575–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-016-1745-z>
158. Abdelsalam SK, Hashim NT, Elsalamabi EM, Gismalla BG. Periodontal status of rheumatoid arthritis patients in khartoum state. *BMC Res Notes*. 2011;4(1):2–7.
159. Fathi HM, Khairy N, Gheita TA, Battawy WA El, Taha R. Clinical Significance of Periodontitis in Rheumatoid Arthritis Patients: Association with Disease Activity and Functional Status. *J Arthritis*. 2018;07(02).

160. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: A hospital-based case-control study. *Rheumatol Int.* 2013;33(1):103–9.
161. Ding N, Luo M, Wen Y-H, Li R-Y, Bao Q-Y. The Effects of Non-Surgical Periodontitis Therapy on the Clinical Features and Serological Parameters of Patients Suffering from Rheumatoid Arthritis as Well as Chronic Periodontitis. *J Inflamm Res.* 2022;Volume 15(January):177–85.
162. Karapetsa D, Consensi A, Castagnoli G, Petrini M, Tonelli M, Gennai S, et al. Periodontitis in Italian patients with established rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Oral Dis.* 2021;(February):1–8.
163. Chowdhury S, Chakraborty P pratim. Universal health coverage - There is more to it than meets the eye. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2017;6(2):169–70. Available from: <http://www.jfmprc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=169;epage=170;aulast=Faizi>
164. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Abu-ElKheir H. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: Is there a link? [1]. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(5):408–10.
165. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical “two-hit” model. *J Dent Res.* 2006;85(2):102–5.
166. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;24(2):91–104.
167. Heredia-P AM, Lafaurie GI, Bautista-Molano W, Trujillo TG, Chalem-Choueka P, Bello-Gualtero JM, et al. Predictive factors related to the progression of periodontal disease in patients with early rheumatoid arthritis: A cohort study. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):1–9.

168. Gargiulo A V., Robinson J, Toto PD, Gargiulo AW. Identification of Rheumatoid Factor in Periodontal Disease. *J Periodontol.* 1982;53(9):568–77.
169. Thé J, Ebersole JL. Rheumatoid factor (RF) distribution in periodontal disease. *J Clin Immunol.* 1991;11(3):132–42.
170. Thé J, Ebersole JL. Rheumatoid factor from periodontitis patients cross-reacts with epitopes on oral bacteria. *Oral Dis.* 1996;2(4):253–62.
171. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan B V., Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of Periodontitis With Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *J Periodontol.* 2010;81(2):223–30.
172. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. Periodontitis and porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(5):1090–100.
173. González-Febles J, Rodríguez-Lozano B, Sánchez-Piedra C, Garnier-Rodríguez J, Bustabad S, Hernández-González M, et al. Association between periodontitis and anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):1–11.
174. Nguyen VB, Nguyen TT, Huynh NCN, Le TA, Hoang HT. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis in Vietnamese patients. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 2020;78(7):522–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016357.2020.1747635>
175. Erciyas K, Sezer U, Üstün K, Pehlivan Y, Kisacik B, Şenyurt SZ, et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis.* 2013;19(4):394–400.
176. Kaushal S, Singh AK, Lal N, Das SK, Mahdi AA. Effect of periodontal therapy on disease activity in patients of rheumatoid arthritis with chronic periodontitis. *J Oral Biol Craniofacial Res* [Internet]. 2019;9(2):128–32. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2019.02.002>

177. Białowas K, Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, Korman L, Świerkot J. Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;40(3):455–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04460-z>
178. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Periodontol*. 2009;80(4):535–40.
179. Jennings M, Marklein B, Ytterberg J, Zubarev RA, Joshua V, Van Schaardenburg D, et al. Bacterial citrullinated epitopes generated by *Porphyromonas gingivalis* infection-a missing link for ACPA production. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1194–202.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL KARARLARI



Protokol No : 2020-38
Tarih : 30.09.2020

TANIMLAYICI BİLGİLER	
Sorumlu Araştırmacı Unvanı/ Adı	Doç. Dr. / Arzum GÜLER DOĞRU
Kurumu/ Anabilim/ Bilim Dalı	Periodontoloji A.D.
Araştırma (Protokol) Kodu	2020-38
Yürütücülüğünü Doç. Dr. Arzum GÜLER DOĞRU'nun yapmış olduğu "Romatoid artiritli hastalarda serum romatoid faktör ve anti -CCP seviyeleri ile periodontal hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi" başlıklı 2020-38 protokol numaralı çalışmanın yerel etik kurallara UYGUN OLDUĞUNA OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile karar verilmiştir.	

DİĞER ARAŞTIRMACILAR

No	Ünvanı	Adı / Soyadı
2	Araştırma Görevlisi	Zelal ÇAKMAK

Görevi	Adı Soyadı	Birimi	Evet	Hayır	İmza
Başkan	Prof.Dr. Köksal BEYDEMİR	Diş.Hek.Fak. Protetik Diş Tedavisi A.D.	✓		
Başkan Yrd.	Prof. Dr. Belgin GÜLSÜN	Diş.Hek.Fak. Ağız, Diş Ve Çene Cerrahisi A.D	✓		
Üye	Prof.Dr. Sema ÇELENK	Diş.Hek. Fak. Çocuk Diş Kliniği A.D.	✓		
Üye	Prof. Dr. Ahmet DAĞ	Diş. Hek.Fak. Periodontoloji A.D.	✓		
Üye	Prof. Dr. Seher GÜNDÜZ ARSLAN	Diş.Hek.Fak. Ortodonti A.D.	✓		
Üye	Prof.Dr. Nezahat AKPOLAT	Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.D.			
Üye	Prof.Dr. M.Zülküf AKDAĞ	Tıp Fak. Biyofizik A.D.	✓		
Üye	Dr. Öğretim Üyesi Zeynep Erdoğan ÖZGEN	D.Ü. Ecz. Fak. Farmakoloji A.D.			
Üye	Prof.Dr. Sadullah KAYA	Diş.Hek. Fak. Endodonti A.D.			
Üye	Dr. Öğretim Üyesi Ersin UYSAL	D.Ü. Teknik Bilimler Meslek Yük. Okulu	✓		
Üye	Av. Evin DAŞ	D.Ü Hukuk Müşavirliği	✓		

ÖZ GEÇMİŞ

Adı: Zelal

Soyadı: ÖZER

Uzmanlık Eğitimi: Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji
Anabilim Dalı (2018-2022), DİYARBAKIR

Lisans: Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2012-2017), DİYARBAKIR

Lise: Sezai Karakoç Anadolu Lisesi, DİYARBAKIR

İlkokul ve Ortaokul: Vali Kurt İsmail Paşa İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Periodontoloji Derneği

ITI (International Team for Implantology) Türk Bilimsel Etkinlikleri