

**JUVENİL PERİODONTİTİSLİ VE HIZLI İLERLEYEN
PERİODONTİTİSLİ HASTALARDA SALYA, SERUM VE
BAKTERİYEL PLAK ÖRNEKLERİNDE ROMATOİD FAKTÖR
VARLIĞININ İNCELENMESİ**

Nermin YAMALIK* Ezel YAVUZYILMAZ ** ihsan YENİAY***

ÖZET

17 juvenil periodontitis ve hızlı ilerleyen periodontitisli hastadan elde edilen salya, serum ve bakteriyel plak örneklerinde romatoid faktör varlığı incelendi ve romatoid faktör, örneklerin hiçbirinde (+) olarak saptanmadı. Bu bulgu ile periodontal hastahklardaki yıkımın otoimmünitenin sonucu oluşmadığı, periodontal hastalıkların ise kronik antijenik stimulus ve romatoid faktör üretimi görülen diğer kronik hastalıklarla birlikte sınıflandırılmayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler : Periodontal hastalıklar, romatoid faktör.

SUMMARY

**IDENTIFICATION OF RHEUMATOID FACTOR IN
PATIENTS WITH JUVENILE PERIODONTITIS AND RAPIDLY
PROGRESSIVE PERIODONTITIS**

Rheumatoid Factor (RF), is analyzed in the saliva, serum and bacterial plaque samples of 17 patients with Juvenile Periodontitis

- (*) H.Ü. Dişhek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı, Araş. Gör., Dr.
(**) H.Ü. Dişhek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalı, Öğr. Üyesi., Doç. Dr.
(***) H.Ü. Tıp Fak. Pediatri Anabilim Dalı, İmmünoloji Ünitesi, Ecz.

PERIODONTİTİSLERDE ROMATOİD FAKTÖR

and Rapidly Progressive Periodontitis. RF couldn't be detected in any of the samples, analyzed. It's concluded that periodontal destruction is not a result of autoimmunity and therefore, it's not possible to classify any of the periodontal disease with other chronic diseases, characterized by chronic antigenic stimulation and associated with RF production.

Key words : Periodontal diseases, Rheumatoid Factor.

GİRİŞ

Romatoid Faktör (RF), romatoid artrit ve diğer romatoid hastalıklarda serumda bulunan IgG'ye karşı direk olarak oluşan anti-immunoglobulin antikorlardır (7,18,19,23). Genellikle IgM olarak görülür ve insan ve hayvandaki IgG'nin F_c parçasının antijenik determinantlarına karşı spesifiktir (7,18,19,23).

Romatoid artritte serum RF un pozitif bulunması teşhisi destekleyen bir bulgudur (18). Romatoid artritte ek olarak kronik antijenik stimülasyonun varolduğu Sistemik lupus eritematosus, Skleroderma, Sarkoidosis, Enfeksiyöz hepatit, Siroz, Sjögren Sendromu, Sifiliz, Subakut bakteriel endokardit, Parazitik hastalıklar ve Viral enfeksiyonlar gibi durumlarda serumda RF (+) olabilir. Bu tür hastalıkların immunopatogenezinin açıklanmasında, doğal antikorlarla bu antikorlara karşı oluşan otoantikorların bir kompleks oluşturarak kompleman sisteminin aktive olmasına neden olduğu ve iltihabi cevabın başlamasını stimule ettiği belirtilmektedir (18).

Bazı parazitlerin, bakteriyel lipopolisakkaritlerin B-lenfositleri üzerinde poliklonal aktivatör rolü oynadığı ve bu hücrelerden IgM RF üretimini başlattığı veya hızlandırdığı saptanmıştır (5,9,10).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, gerek Juvenil (JP) ve Hızlı İlerleyen Periodontitisli (HİP), gerekse Erişkin Periodontitisli (EP) hastalarda gram (—) bakterilerin etkili patojen olduğu gösterilmiştir (17,20). Ayrıca gram (—) bakterilerin endotoksinlerinin dental plakta ve periodontal hastalıklı kök yüzeylerinde varlığı saptanmış ve endotoksinlerin sağlıklı epitele dahi penetre olabildiği gösterilmiştir (1,8,12,15).

Dentogingival bölgede periodontitisin başlamasıyla RF üretiminin indüklenebileceği düşünülerek EP'li hastalarda salya, serum, dişeti ve bakteriyel plakta RF varlığı incelenmiş ve hepsinde RF (+) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar ise periodontal hastalıkların RF'ün üretildiği diğer kronik hastalıklarla birlikte değerlendirilebileceği şeklinde yorumlanmıştır (6).

Aynı şekilde, JP ve HİP'li hastalarda, plakta baskın olarak bulunan gram (–) bakterilerin, lokal RF üretiminde indükleyici etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalık gruplarında, RF'ün bakteriyel plakta ya da salyada (+) bulunması halinde normal immün mekanizmalar ve direk bakteri yıkımına ek olarak otoimmün mekanizmayla da yıkımın oluşabildiği saptanabilir. Bir nedenle, araştırmamızda JP ve HİP'li hastalarda bakteriyel plak, salya ve serumda RF varlığının incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Hasta Grupları: Araştırmamız, yaşları 18-23 arasındaki 4 u kadın, 3'ü erkek 7 JP'li ve yaşları 30 - 35 arasında değişen 6'sı kadın, 4 u erkek 10 HİP'li hasta üzerinde yürütüldü. Hastaların tümünden RF'ün serumda (+) görüldüğü hastalıklar yönünden detaylı anamnez alındı. Bu hastalıklara sahip olan bireyler çalışma dışında bırakıldı.

Kontrol grubu olarak total protez kullanan edante hastaların yanısıra romatoid artritli hastalar ve serumlarında RF'ün (+) olduğu bireyler alındı.

Klinik Çalışmalar: JP ve HİP'li hastalarda cep derinliklerinin yanısıra, Russell Periodontal indeksi, Loe ve Silness'in Plak ve Gingival indeks değerleri belirlendi.

Periodontal hastalığın en şiddetli olduğu bölgeden steril küretler yardımıyla elde edilen bakteriyel plak örneği 1/10'luk Glycine buffered saline (GBS) ile dilüe edildi. Daha sonra 10 dakika süreyle sonike edildi. Sonikasyonu takiben 10 dakika süreyle 3000 rpm'de santrifüj yapıldı. Santrifüj edilen plak örnekleri kompleman komponentlerinin inaktivasyonu için 56°C'de 30 dakika bekletildi.

PERİODONTİTİSLERDE ROMATOİD FAKTÖR

Salya örnekleri stimüle edilmeksizin elde edilerek 1/10'luk GBS içinde dilüe edildi. Bu örneklere mikrosantrifüj tüpleri içinde önce sonikasyon yapıldı, daha sonra 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildi. Yine kompleman komponentlerinin inaktivasyonu için 56°C'de 30 dakika süreyle bekletildi.

Hastalardan elde edilen 5 ml. venöz kan 1400 rpm'de 15 dakika çevrilerek serum kısmı ayrıldı. 1/10'luk GBS ile dilüe edildi. Serum örnekleri için de RF testinden önce, 56°C'de 30 dakika süreyle kompleman inaktivasyonu yapıldı.

RF İncelenmesi: Çalışmamızda RF belirlenmesinde Latex Agglutinasyon Testi kullanıldı (6). Elde edilen serum, salya ve bakteriyel plaktan 0.03 ml.'lik örnekler 3.03 ml.'lik IgG içeren latex disklerle karıştırıldı. Örneklerin eklenmesinden sonra agglutinasyon oluşturanlar RF (+), agglutinasyon oluşturmayanlar ise RF (—) ya da test edilemeyecek kadar az RF'ün bulunduğu şekilde değerlendirildi. Yine Latex Agglutinasyon Testi kullanılarak örneklerde C - reaktif protein (CRP) varlığı da belirlendi.

BULGULAR

JP grubunda ortalama cep derinliği değeri 3.69 ± 0.17 , Löe ve Sillness'in Gingival indeks ve Plak indeksi ortalama değerleri ise 1.83 ± 0.12 ve 1.08 ± 0.17 olarak saptandı (Tablo 1).

HİP grubunda ortalama cep derinliği değeri 4.65 ± 0.15 mm, Russell Periodontal indeksi ortalama değeri 5.75 ± 0.17 Löe ve Sillness'in Gingival indeks ve Plak indeksi ortalama değeri 1.78 ± 0.07 ve 1.78 ± 0.08 olarak belirlendi (Tablo 1).

JP grubundaki 7 hastanın hiçbirinde salya, serum ve bakteriyel plak örneklerinde RF (+) olarak bulunmadı (Tablo 2). Yine benzer şekilde HİP'li hasta grubundaki 10 bireyin hiçbirinin salya, serum ve plak örnekleri RF yönünden (+) değildi (Tablo 3). Kontrol olarak alınan edente hastalarda ise serum ve salya örneklerinde RF % 50 oranında (+) olarak saptandı. Tüm hasta gruplarında CRP'de (—) olarak belirlendi.

TABLO 1 : Klinik Parametreler.

	Cep Derinliği (mm)	Russell Periodontal İndeksi	Löe ve Sillness Gingival İndeks	Löe ve Sillness Plak İndeksi
Juvenil Periodontitis	3.69 ± 0.17	4.96 ± 0.15	1.83 ± 0.12	1.08 ± 0.17
Hızlı İlerleyen Periodontitis	4.65 ± 0.15	5.75 ± 0.17	1.88 ± 0.07	1.78 ± 0.08

TABLO 2: Juvenil Periodontitis Grubu.

	Bakteriyel Plak		Salya		Serum		Pozitif Kontrol	Negatif Kontrol
	RF	CRP	RF	CRP	RF	CRP		
Ü.U.	-	-	-	-	-	-	+	-
S.A.	-	-	-	-	-	-	+	-
H.T.	-	-	-	-	-	-	+	-
H.U.	-	-	-	-	-	-	+	-
A.K.	-	-	-	-	-	-	+	-
N.P.	-	-	-	-	-	-	+	-
G.T.	-	-	-	-	-	-	+	-

PERIODONTİTİSLERDE ROMATOİD FAKTÖR

TABLO 3 : Hızlı İlerleyen Periodontitis Grubu.

	Bakteriyel Plak		Salva		Serum		Pozitif Kontrol	Negatif Kontrol
	RF	CRP	RF	CRP	RF	CRP		
Y.T.	-	-	-	-	-	-	+	-
N.U.	-	-	-	-	-	-	+	-
R.C.	-	-	-	-	-	-	+	-
A.Y.	-	-	-	-	-	-	+	-
F.B.	-	-	-	-	-	-	+	-
F.S.	-	-	-	-	-	-	+	-
K.Ç.	-	-	-	-	-	-	+	-
E.T.	-	-	-	-	-	-	+	-
N.D.	-	-	-	-	-	-	+	-
F.K.	-	-	-	-	-	-	+	-

TARTIŞMA

Çalışmamızda JP ve HİP'li hastalarda serum, salya ve bakteriyel plak örneklerinde RF, Latex Agglutinasyon Testi kullanılarak incelendi. Kontrol grubu olarak herhangi bir periodontal hastalıkları bulunmaması nedeniyle edante hastalar alındı. Ayrıca deney esnasında örneklerin pozitifliğinden emin olabilmek için RF'ün (+) olduğu serumlar kontrol olarak kullanıldı. Periodontal hastalığın şiddeti ile RF üretimi arasında bir ilişki olup olmadığını belirleyebilmek için de hastalarda çeşitli klinik indeks değerleri belirlendi.

Son yıllarda yapılan immünolojik ve mikrobiolojik çalışmalar sonucu JP ve HİP'te gözlenen doku yıkımından direk bakteri ürünlerinin ve dokunun bu ürünlere verdiği immün cevabın sorumlu olduğu gösterilmiştir (4, 13, 22). Ancak bu hastalık gruplarında bakteriyel floranın büyük bir kısmını oluşturan gram (—) bakterilerin endotoksinlerinin RF oluşturup oluşturmadığına dair herhangi bir çalışma gözlenmemiştir. Bu nedenle araştırmamızda EP'te görüldüğü gibi direk bakteri yıkımı ve immün sistemlere ek olarak otoimmün bir yıkım potansiyelinin de var olup olmadığına açıklık getirebilmek için JP ve HİP'li hastalarda serum, salya ve bakteriyel plak örneklerinde RF'ün incelenmesi uygun görüldü.

Gargiulo ve arkadaşları 23 - 65 yaşları arasındaki 50 EP'li hastada serum, dişeti, bakteri plağı ve salya örneklerinde RF'ün varlığını incelemişler ve plak örneklerinde % 53, doku örneklerinde % 71 ve serum örneklerinde % 83 oranında RF'ü (+) olarak saptamışlardır (6). Kristoffersen ve arkadaşları ise enflamasyonlu dişetinde RF'ün (+) olduğunu göstermişlerdir (11).

Bizim çalışmamızda ise deney grubunu oluşturan hastaların hiçbirinde bakteriyel plak, salya ve serum örneklerinde RF (+) olarak saptanmamıştır. Sonuçlar arasındaki bu aykırılık bizce hastalarımızın yaş ortalamalarının düşük oluşuna ve kronik antijenik stimülasyona EP'e oranla daha az maruz kalmış olmalarına bağlanabilir.

Gargiulo ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların serum örneklerinin RF yönünden (+) oluşu bu bireylerin genetik olarak RF

PERİODONTİTİSLERDE ROMATOİD FAKTÖR

üretiminin sözkonusu olduğu sağlıklı bireyler olabileceğini ya da RF üreten kronik hastalıklardan herhangi birine yatkın olabileceğini düşündürebilir. Ayrıca serum örneklerinde RF (+) olduğunda dişetinde ve salyada da RF'ün bulunması beklenebilir.

Bizim çalışmamızda ayrıca RF'ün (+) olduğu durumlarda genellikle (+) reaksiyon veren CRP varlığı da incelenmiştir. Hiçbir hastanın serum örneğinde RF ve CRP (—) bulunmamıştır. Bu bulgu deney öncesi RF üretilen hastalıklar yönünden alınan anamnezi destekleyen bir bulgudur. Deney grubunu oluşturan hastaların hiçbirinde RF'ün üretildiği herhangi bir hastalık olmadığı böylece deneysel olarakta belirlenmiştir.

Periodontal hastalıklarda endotoksinler veya immün kompleksler yoluyla kompleman aktivasyonu gösterilmiştir (4,13,14,22). Schenkein ve Genco, Attström ve arkadaşları cep sıvısında seruma oranla C3 ve C4'ün önemli oranda azaldığını göstermişlerdir (2,15). Bu bulgular da periodontal iltihabın kompleman sistemi aktivasyonunu ve kompleman ürünlerinin tüketimini başlattığını göstermektedir (3).

Tesar ve Schmid, IgM RF'ün doğal IgG'nin F_c parçasına karşı oluşan bir faktör olduğunu ve bu faktörün de doğal immüno globulinlerle kompleks oluşturarak kompleman sistemini aktive edebileceğini göstermişlerdir (21).

Eğer çalışmamızda lokal olarak yıkımın fazla olduğu bölgelerden elde edilen bakteriyel plakta, serumda RF'ün negatifliğine karşın, RF (+) bulunsaydı, JP ve HİP'li hastalardaki gram (—) floranın lokal olarak plazma hücrelerinden antiimmünglobulin sentezini indükleyebildiğini, dolayısıyla direk bakteriyel etki ve immün sistemler yanısıra, otoimmün mekanizmayla da doku yıkımına yol açtığı sonucuna varılabilirdi.

Periodontal hastalığın şiddeti ile RF üretimi arasında bir ilişki olup olmadığını belirleyebilmek amacıyla klinik indeks değerleri de belirlenmişti. Ancak RF varlığı saptanamadığından ötürü bu tür bir korelasyon da belirlenemedi.

JP ve HİP'li hastalarda bakteriyel plakta RF'ün (—) oluşu, bu hastalarda plağın ve iltihabi cevabın az olmasına bağlanabilir. Mi-

nimal bakteriyel plak ve iltihabi cevap RF üretimini indüklememiş olabilir.

Garguilo ve arkadaşları periodontal hastalıktaki RF üretimini 2 şekilde açıklamışlardır. Birinci olarak RF üretimi gram (—) bakterilerin lipopolisakkaritlerinin antijenitesine bağlı olabilir. İkinci olarak ise RF üretiminden gerek dışı, gerekse bakteriyel plakta gözlenen immün kompleksler sorumlu tutulmuştur (3,6).

Bizim deney grubumuzda serumdaki RF negatifliğinin yanısıra plakta da RF üretimine rastlamamız bu hastalarda baskın olan gram (—) floranın lokal olarak B - hücrelerinde antiimmünglobulin yapımını indüklediğini gösterebilir.

William ve Kunkel, bakteriyel endokarditli hastalarda RF un tedavi öncesi (+) olduğunu, tedavi sonrasında ise (—) olduğunu belirtmişlerdir (24). RF'deki tedavi öncesi ve sonrası görülen bu değişiklik, periodontal hastalıklı bireylerde hastalığın şiddeti, prognozu ve tedavinin başarısı ile RF'ün varlığı arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesinin yararlı olabileceğini düşündürmüştür (6). Ancak bizim çalışmamızın sonuçları bu görüşü destekler nitelikte değildir.

Kontrol grubumuzu oluşturan bireylerde RF u % 50 oranında (+) olarak saptamamız, hastaların ileri yaşta olmalarına, geçirilen bir EP'e veya kullanılan total protezin irritasyonuna bağlı olarak oluşan kronik antijenik stimulusya ya da RF üretimine neden olabilecek sistemik faktörlere bağlı olabilir. Ayrıca hiçbir sistemik bulguya sahip olmaksızın genetik olarak B - hücreleri RF üretimi için programlanmış olabilir.

Garguilo ve arkadaşları RF üretimine bağlı olarak periodontal hastalıkların RF üretiminin görüldüğü, kronik antijenik stimuluslu otoimmün hastalıklarla birlikte sınırlandırılabilceğini önermişlerdir (6). Oysa bizim bulgularımız JP ve HİP'li bireylerin, RF'ün (+) bulunduğu diğer hastalıklarla birlikte değerlendirilmesine uygun düşmemektedir.

KAYNAKLAR

- 1 — Aleo, J.J., DeRenzis, F.A., Farber, P.A., Varbanweur, A.P. : The Presence and Biologic Activity of cementum - bound endotoxin. *J. Periodontol.*, 45 : 672, 1974.
- 2 — Attström, R., Laurel, A., Larsson, U., Sjöholm, A. : Complement factors in Gingival Crevice Material from Healthy and Inflamed Gingiva in Humans. *J. Periodont. Res.*, 10 : 19, 1974.
- 3 — Berglund, S.E. : Immunoglobulins in Human Gingiva with Specificity for Oral Bacteria. *J. Periodontol.*, 42 : 546, 1971.
- 4 — Clark, R.A., Page, R.J., Wilde, G. : Defective Neutrophil Chemotaxis in Juvenile Periodontitis. *Infect. Immun.*, 18 : 694, 1977.
- 5 — Freeman, R.R., Parisli, C.R. : Polyclonal B - Celi activation during rodent malarial infections. *Clin. Exp. Immunol.*, 32 : 41, 1978.
- 6 — Garguilo, A.V., Robinson, J., Toto, B.D., Garguilo, W.A. : Identification of Rheumatoid Factor in Periodontal Disease. *J. Periodontol.*, 53 (9) : 568, 1982.
- 7 — Johnson, P.M., Faulk, W. : A review - rheumatoid factor : Its nature, specificity and production in rheumatoid arthritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 6 : 414, 1976.
- 8 — Jones, W.A., O'Leary, T.J. : The effectiveness of in vivo root planing in removing bacterial endotoxin from the roots of periodontally involved teeth. *J. Periodontol.*, 49 : 337, 1978.
- 9 — Izui, S., Eisenberg, R., Dixon, F. : IgM rheumatoid factors in mice injected with bacterial Lipopolysaccharides. *J. Immunol.*, 122 : 2096, 1979.
- 10 — Kobayakawa, T., Louis, J., Izui, S., Lambert, P.H. : Autoimmune response to DNA, red blood cells and thymocyte antigens in association with polyclonal antibody synthesis during experimental African trypanosomiasis. *J. Immunol.*, 122 : 296, 1979.
- 11 — Kristoffersen, T., Tonder, O. : Anti immunoglobulin activity in Inflamed Human Gingiva. *J. Dent. Res.*, 52 : 991, 1973.
- 12 — Mergenhagen, S.E., Bladen, H.A., Hsu, K.C. : Electron Microscopic localization of endotoxic lipopolysaccharide in Gram negative organisms. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 133 : 279, 1966.
- 13 — Page, R.J., et al. : Defective Neutrophil and Monocyte motility in Patients with Early Onset Periodontitis. *Infect. Immun.*, 47 : 169, 1985.
- 14 — Saxen, L. : Juvenile Periodontitis. *J. Clin. Per.*, 7 : 1, 1980.

- 15 — Schenkein, H.A., Genco, R.J. : Gingival fluid and serum in Periodontal diseases. I. Quantitative Study of Immunoglobulins Complement Components and other plasma proteins. *J. Periodontol.*, 48 : 772, 1977.
- 16 — Schwartz, I., Stinson, F., Parker, R. : The Passage of Tritiated Bacterial Endotoxin across intact Gingival Crevicular Epithelium. *J. Periodontol.*, 43 : 270, 1972.
- 17 — Slots, J. : Subgingival microflora and periodontal disease. *J. Clin. Per.*, 6 : 351, 1979.
- 18 — Stites, D.P., Stobb, J.D., Wells, J.V. : *Basic and Clinical Immunology*. 6th ed. Appleton and Lange Nonvalk, Connecticut/Los Altos, California. 361, 702, 1987.
- 19 — Taborn, J.D., Walker, S.E. : Rheumatoid factor. A review. *Lab. med.*, 10 : 392, 1979.
- 20 — Tanner, A., Haffer, C., Bratthall, G.T., Viscontis, N., Socransky, S. : A study of the bacteria associated with Advancing Periodontitis in Man. *J. Clin. Per.*, 6 : 278, 1981.
- 21 — Tesar, J.T., Schmid, F.A. : Conversions of Soluble Immune Complexes into Complement Fixing Aggregates by Igm - rheumatoid factor. *J. Immunol.*, 105 : 1206, 1970.
- 22 — Tsai, C.C., McArthur, W.P., Baehni, P.C., Evian, P.C., Genco, R.J., Taichman, M.S. : Serum neutralizing Activity Against Actinobacillus Actinomycetemcomitans leukotoxin in Juvenile Periodontitis. *J. Clin. Per.*, 8 : 338, 1981.
- 23 — Williams, R.C. : A second look at rheumatoid factor and other «autoantibodies». *Am. J. Med.*, 67 : 179, 1979.
- 24 — Williams, R.C, Kunkel, H.G. : Rheumatoid factor, complement and Conglutinin aberrations in patients with subacute bacterial endocarditis. *J Clin. Invest.*, 41 : 666, 1962.