

AIDS'TE PERIODONTAL BULGULAR VE PERIODONTAL HASTALIK PATOGENEZİ

PERIODONTAL SYMPTOMS AND PATHOGENESIS OF PERIODONTAL DISEASES IN AIDS

Bülent KURTIŞ*

ÖZET

Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS), RNA retrovirüsler grubundan insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV) nün infeksiyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Günümüze kadar yaklaşık 36 milyon insan HIV virüsünün bilinen 10 alt türü tarafından infekte edilmiş ve sonuçta da 20 milyon kişi bu nedenle hayatını kaybetmiştir. HIV infekte bireylerde görülen temel periodontal bulgular; linear gingival eritem, nekrotizan ülseratif gingivitis, nekrotizan ülseratif periodontitis, ve nekrotizan ülseratif stomatitistir. HIV virüsünün immün sistem hücrelerine ve özellikle de CD4 yardımcı T lenfositlerine karşı güçlü bir affinitesi vardır. Ek olarak monositler, makrofajlar, Langerhans hücreleri, nöronal ve glial beyin hücreleri de infekte edilebilmektedir. infekte T hücrelerinde görülen fonksiyon değişikliği, sekonder olarak B hücre disregülasyonuna ve değişmiş nötrofil fonksiyonuna neden olmaktadır. Bu nedenle, HIV infekte bireyler malign hücre gelişimi, ve periodontopatojenik mikroorganizmalar, virüsler ve Candida türleri ile ilişkili infeksiyonlar için artmış risk altındadırlar. Periodontal hastalığa sahip HIV infekte bireylerin mikrobiyal florası üzerinde yapılan son çalışmalarda doku nekrozuyla ilişkili oportunistik bakteriyel, fungal ve viral türlerin sayılarının arttığı bildirilmiştir. HIV' a ilaveten diğer virüsler ve mikroorganizmaların sayılarındaki artış konak cevabının koruyucu kolunu inhibe ederken, konak cevabının yıkıcı kolunu stimüle etmektedir. Sonuç olarak interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve matris metalloproteinazlar (MMPs) gibi doku yıkımından sorumlu inflamatuvar medatörlerin sekresyonunda artış olmaktadır. Bu derleme makalesinde HIV infekte bireylerde görülen periodontal bulgular ve periodontal hastalık patogenezi incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: AIDS, HIV, periodontal hastalıklar, patogenezi.

SUMMARY

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is due to an RNA retrovirus known as the human immunodeficiency virus (HIV). Approximately 36 million individuals have been infected with one of the 10 known subtypes of HIV, resulting in 20 million people deaths. AIDS can have a variety of oral and periodontal manifestations. The main periodontal manifestations in HIV infected patients are linear gingival erythema, necrotizing ulcerative gingivitis, necrotizing ulcerative periodontitis and necrotizing ulcerative stomatitis. HIV has a strongly affinity for cells of immune system and most specifically affected cells are CD4 helper T lymphocytes. In addition, monocytes, macrophages, Langerhans cells and neuronal and glial brain cells may also be affected. Altered function of Infected T lymphocytes secondarily causes the B-cell dysregulation and altered neutrophil function. For that reasons, HIV infected individuals at increased risk for malignancy and periodontal infections relation with periodontopathic microorganisms, viruses, and Candida species. Recent studies on the microbial flora of periodontal lesions in HIV patients with periodontal disease confirmed the elevated levels of opportunistic bacterial, fungal and viral species associated with tissue necrosis. The presence of elevated levels of HIV, other viruses and microorganisms may lead to inhibition of protective arm of the host response and stimulation of destructive arm of the host response. As a result, secretion of potentially tissue destructive inflammatory mediators such as interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6(IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and matrix metalloproteinases (MMPs) are increased. In this review article periodontal manifestations and pathogenesis of periodontal diseases in HIV infected patients are addressed.

Key Words: AIDS, HIV, periodontal diseases, pathogenesis.

Makale Gönderiliş Tarihi: 19.04.2004

Yayına Kabul Tarihi: 10.05.2004

* Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Doç.Dr.

GİRİŞ

Global epidemik bir hastalık olan AIDS (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu), HIV (İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü) virüsünün neden olduğu immün sistemin bozulmasıyla ortaya çıkan bir sendromdur. Hastalık ilk olarak 1981 yılında rapor edilmiş ve HIV virüsü ise 1984 yılında tespit edilebilmiştir²³.

Dünyada yaklaşık 36 milyon kişinin HIV' in bilinen 10 subtipinden biri ile infekte olduğu ve 21. yüzyılın erken dönemlerinde hastalıktan etkilenen birey sayısının 40 milyon kişiyi geçeceği tahmin edilmektedir²². AIDS tüm yaş grubundaki bireyleri etkilemekle birlikte, etkilenmiş vakaların % 98'inin 12 yaşın üstündeki genç erişkinler ve erişkin bireyler olduğu bildirilmiştir²⁴. Amerika Birleşik Devletleri' nde yaşları 25-44 arasında bulunan erişkin bireylerde, AIDS' e bağlı ölüm oranları azalmış olmasına rağmen, halen AIDS hastalığının dünyada en çok görülen 5 ölüm sebebinden birisi içerisinde olduğu bildirilmektedir²⁵.

Virüsle ilk karşılaşmadan birkaç hafta veya birkaç ay sonra HIV infekte bireylerde akut semptomlar ortaya çıkabilmekte ve yorgunluk, kırıklık, ateş, kas ağrısı, eritematöz - kutanöz erüpsiyonlar, oral kandidiazis, oral ülserasyonlar ve trombositopeni ile karakterize ani başlayan akut mononükleosis benzeri bir hastalık belirtileri izlenebilmektedir⁴. Bu akut faz 2 haftadan fazla sürebilmekte ve 3-8 hafta sonrasında ise serumda HIV enfeksiyonu tespit edilebilmektedir²⁴. Bununla birlikte seropozitif bulgu gelişmeden antijenik viremi periodu bazen uzayabilmektedir²⁴. Bazı bireyler asemptomatik HIV enfeksiyonu gösterirken bazıları ise ilk akut enfeksiyondan sonra gittikçe asemptomatik olabilmektedirler. Heriki durumda da HIV infekte bireyler sonunda HIV antikoru için seropozitif bulgu verirler. 1993 yılında yapılan bir sınıflandırmaya göre AIDS hastaları 3 katagoride incelenmektedir²⁴.

Bunlar;

Kategori A: Akut semptomlu veya asemptomatik bireyleri içeren ve devamında yorgunluk, kırıklık veya düşük düzeyde ateşle birlikte seyreden kalıcı generalize lenfadenopatili bireyler.

Kategori B: Semptomatik bireyler örneğin; orofaringeal veya vulvovajinal kandidiazis, herpes zoster, oral hairy lökoplaki, idiopatik trombositopeni, ateş, diare ve kilo kaybı.

Kategori C: Milimetreküpte 200 den az sayıda CD4 T lenfositine sahip ve yüksek düzeyde hayati tehlikesi bulunan bireyler. Bu safhalar ilerleyici immüno-lojik disfonksiyonu yansıtmakla birlikte her vakada sırasıyla bir ilerleme görülmeyebilmektedir.

Diğer immün sistem disfonksiyon hastalıklarında görüldüğü gibi HIV infekte bireylerde de yaygın oral, dental ve periodontal hastalıklar görülmektedir. HIV infekte bireylerde sıklıkla oral hairy lökoplaki, oral kandidiazis, Kaposi sarkoma, basiller anjiomatozis, oral hiperpigmentasyonlar, atipik ülserler ve gecikmiş yara iyileşmeleri, myeloma ve Hodgkin's lenfoma gibi bulgulara rastlanılmaktadır²⁴. Yapılan çalışmalarda HIV enfeksiyonu ile oral kandidiazis, oral hairy lökoplaki, atipik periodontal hastalıklar, oral Kaposi sarkoma ve non-Hodgkin's lenfoma arasında güçlü bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir^{13,21,30}. Son çalışmalar sadece CD4 T lenfosit sayısının ve HIV enfeksiyonunun ilerleyişinde görülen klinik sendromların incelenmesine yönelik olmayıp, kandaki viral biyükleme miktarının tespitini de içermektedir²⁵. Çalışmalarda^{1,10}, sistemik olarak kandaki ve lokal olarak ta cep sıvısındaki viral biyükleme miktarı incelenmekte ve böylece HIV pozitif hastaların sınıflandırılması ve bireysel tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi yönünden bu çalışmaların önemli veri kaynağı teşkil edeceği bildirilmektedir. Ayrıca HIV pozitif bireylerde görülen oral ve periodontal bulgular ile sistemik ve lokal viral biyükleme arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılması da hedeflenmektedir.

HIV enfeksiyonunda Periodontal Bulgular

AIDS'te görülen periodontal hastalıklar genel olarak 4 ana başlık altında incelenmektedir.;

1. Linear gingival eritem (LGE) ,
2. Nekrotizan ülseratif gingivitis (NUG),
3. Nekrotizan ülseratif periodontitis (NUP),
4. Nekrotizan ülseratif stomatitis (NUS).

1. Linear Gingival Eritem (LGE): HIV pozitif hastalarda üst ve alt çenede sıklıkla gözlenen, çizgisel tarzda kolay kanayabilen eritematöz gingivitis tablosudur. Bu durum ileriki periodta yıkıcı, nekrotizan ülseratif periodontitise dönüşebilir veya bu durumu muhafaza edebilir⁶. LGE' in mikroflorasının gingivitisten çok periodontitise yakın olduğu bildirilmiştir⁶. LGE ağız içerisinde bir bölgede lokalize veya generalize karakterde olabilmektedir. LGE lezyonları

marjinal dişetinde lokalize şekilde kalabilir, parçalı ya da diffüz eritem şeklinde yapışık dişetine yayılabilir veya alveoler mukoza içerisine doğru da yayılım gösterebilir. LGE lezyonları zamanla spontan remisyona da girebilmektedir⁴. LGE lezyonlarında mümkün etiyolojik faktörün Kandidalar olduğu bildirilmiş¹⁰ ve LGE lezyonlarında yapılan direkt mikroskopik kültür çalışmalarında, *Candida dubliniensis* türleri izole edilmiştir. Sistemik antifungal tedavi sonrasında ise tüm hastalarda parsiyel ya da tamamen remisyona gözlenmiştir. Bununla birlikte tüm LGE vakalarında etiyolojik faktörün Kandidalar olduğu da henüz tümüyle tespit edilememiştir⁵.

2. Nekrotizan ülseratif gingivitis (NUG) : HIV enfekte bireylerde sıklıkla izlenen, tek bir diş veya diş gruplarının çevresinde nekrotizan, ülseratif dişeti dokusunun yıkımıyla karakterize gingivitis tablosudur. Lezyonlar marjinal dişetinde görülmekle birlikte yapışık dişetine ve oral mukozaya doğru da yayılım gösterebilmektedir. Bu lezyonlar dişetini ve altındaki periodontal dokuları hızla yıkıma uğratabilmektedir⁵.

3. Nekrotizan ülseratif periodontitis (NUP) : NUG lezyonlarının devamında sıklıkla gelişen ve HIV pozitif bireylerin tipik periodontal bulgularından olan, nekrotizan, ülseratif ve hızlı gelişim gösteren formda periodontal atışman ve alveoler kemik yıkımı ile karakterize periodontitis tablosudur²⁴. Lezyonlar dental arkın herhangi bir bölgesinde ve genellikle birkaç dişlik alanda görülmektedir. Generalize formları ise ciddi CD4 T lenfosit sayısı azalmalarından sonra ortaya çıkabilmektedir. Alveoler kemik nekroza bağlı olarak genellikle ekspozedir ve genellikle sonuçta sekestrizasyon görülmektedir^{5,24}. NUP lezyonları genellikle başlangıç dönemlerinde oldukça ağrılıdır ve acil olarak tedavi gereksinimi gösterirler. Bazı vakalarda ise nekrotizan lezyonlar, derin interproksimal defektler bırakarak spontan remisyonlar da gösterebilirler. Winkler ve arkadaşları HIV ilişkili NUP vakalarında 3 ay içerisinde 10mm' lik kemik yıkımlarının ortaya çıkabildiğini bildirmişlerdir²⁶. Murray ve arkadaşlarının^{15,16} HIV ile ilişkili lezyonlardaki mikrobiyolojik yapı üzerine yaptıkları bir seri çalışmada, HIV ilişkili periodontal lezyonlardaki mikrobiyal komponentin kronik periodontitisle benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda, HIV pozitif bireylerin periodontal dokularında doku nekrozuyla ilişkili yüksek seviyede oportunistik bakteriyel, fungal ve viral türlerin bulunduğu tespit edilmiştir^{7,26}.

Bu oportunistik organizmalardan önemli birinin *Candida albicans* türleri olduğu ve dişeti marjinde görülen linear eritem mevcudiyetiyle de bu organizmaların yakın ilişkili bulunduğu bildirilmiştir⁷. HIV enfekte bireylerde periodontal durum değişiklikler gösterebilmektedir. Riley ve arkadaşlarının²⁷ rastgele seçilen 200 HIV pozitif birey üzerinde yaptıkları bir incelemede, 85 bireyin periodontal yönden sağlıklı olduğu, 59 bireyde gingivitis bulunduğu, 54 hastada ise hafif, orta ve şiddetli seviyede periodontitis bulunduğu, 2 hastada NUP gözleendiği bildirilmiş, NUG' a ise rastlanılmamıştır. Farklı bir yaklaşımla, Rowland ve arkadaşları²⁸ NUG lezyonuna sahip 20 bireyi incelemişler ve bu hastaların sadece 7'si HIV pozitif olarak teşhis edilmiş ve bu 7 kişiden de sadece 2'sinde milimetreküpte 400 den daha az CD4 T lenfosit sayısının bulunduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar HIV enfeksiyonları için NUG'un erken bir bulgu olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Drinkard ve arkadaşları², 106 HIV pozitif bireyde NUG lezyonu tespit edememişler ve 97 bireyin asemptomatik olduğunu, 9 bireyin ise B kategorisine giren bulgular gösterdiğini bildirmişlerdir. Swango ve arkadaşlarının³¹, kategori C ye göre nispeten yüksek CD4 T lenfosit sayısına sahip 230 HIV pozitif bireyde yaptıkları bir çalışmada, CD4 T lenfosit sayısı ile linear gingival eritem arasında bir korelasyon tespit edilememiş ve hastaların sadece %6 sında NUG benzeri papiller yıkımlar görülmüştür. Thompson ve arkadaşları³³ ve Lucht ve arkadaşları¹² HIV enfekte bireylerde yaptıkları ayrı ayrı çalışmalarında azalmış CD4 T lenfosit sayısı ile NUP lezyonları arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalar ışığında, HIV pozitif bireylerde tüm katagorilerde periodontal hastalıkların oluşabildiği ve immün sistemdeki zayıflama ile periodontal hastalık şiddetinin de artış gösterdiği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte periodontal hastalığa sahip HIV enfekte bireylerde uygun ağız bakımı, periodontal tedaviler ve idame programları ile iyi düzeyde bir periodontal sağlığın elde edilebileceği de bildirilmektedir²⁴. İlk HIV enfeksiyonu ile AIDS oluşması arasındaki periodun yaklaşık olarak 12 yıl olduğu tespit edilmiş ve günümüzde uygulanan anti-HIV ilaç tedavileri ile de AIDS'li olarak yaşam sürelerinin oldukça uzatılabildiği gösterilmiştir²⁴.

4. Nekrotizan ülseratif stomatitis (NUS) : HIV pozitif bireylerde arasıra bildirilen şiddetli, yıkıcı, akut ağrılı, yumuşak dokuların ve altındaki kemiğin nekro-

zuyla karakterize hastalıktır. Aynı bir hastalık olarak veya NUP'un devamında gelişebilir ve genellikle CD4 T hücrelerinin bariz azalmasıyla ortaya çıkar²⁹.

Konak Hücrelerinde HIV enfeksiyonu

HIV virüsü retrovirüsler olarak bilinen özel bir aileye mensuptur. Retrovirüsler diğer virüsler gibi sıkıca paketlenmiş bir genetik yapıya ve protein kılıfına sahiptir. Retrovirüsler genetik bilgilerini Deoksiribonukleik asit DNA yerine Ribonükleik asit RNA'larında saklarlar. Retrovirüsler kendilerini eşlemek, yani viral RNA'larından yeni bir DNA oluşturmak için reverse transcriptase⁹ adı verilen bir enzimi kullanırlar³⁸. HIV virusunun immün sistem hücrelerine karşı güçlü bir affinitesi vardır ve spesifik hücreler CD4 hücre yüzey reseptör molekülü taşıyan hücrelerdir²⁴.

Bir hücrenin HIV tarafından enfekte edilmesi 9 aşamada gerçekleşmektedir⁹. Bunlar:

1. HIV' in hedef hücreye bağlanması
2. HIV ile konak hücre arasında füzyon oluşması
3. HIV' in enzim ve genetik yapısının konak hücre sitoplazmasına dağılması
4. "Reverse transcription" işlemi
5. Genom integrasyonu
6. Genom replikasyonu
7. Protein sentezi
8. Protein bölünmesi
9. Yeni viral partiküllerin oluşması ve yayılmasıdır.

Bu aşamaları kısaca özetleyecek olursak, HIV ilk önce spesifik olarak affinite gösterdiği hücreye yani CD4 T lenfosit hücrelerine bağlanırlar. Bu bağlanma HIV yüzeyindeki gp 120 protein yapıları ile T hücrelerinde HIV için bulunan CCR5 reseptörleri aracılığı ile olmaktadır. İkinci aşamada, HIV ile konak hücre membranları füzyona uğrayarak HIV hücrenin sitoplazması konak hücresiyle birleşik hale gelmektedir. Üçüncü aşamada, HIV'in tüm hücresel elementleri, protein yapıları, enzimleri ve genetik materyali konak hücre içerisine dağılmaya başlamaktadır. Dördüncü aşamada, HIV reverse transcriptase adı verilen bir enzim yapısını kullanarak kendi viral RNA yapısından konak hücrenin viral DNA kopyasını oluşturur. Beşinci aşamada, viral DNA HIV içeriğinde bulu-

nan integrase adı verilen bir enzim yapısını kullanarak konak hücre DNA yapısı içerisine kendi oluşturduğu viral DNA yapısını integre eder. Altıncı aşamada, konak hücre nükleusundan HIV DNA yapısı şablon olarak kullanılarak HIV RNA genomunun replikasyonları oluşturulur. Yedinci aşamada ise yine konak hücre nükleusunda HIV RNA yapısı şablon olarak kullanılarak viral proteinlerin sentezi yapılmaya başlanır. Sekizinci aşamada, HIV hücrelerinden konak hücre sitoplazmasına dağılan proteaz enzimleri vasıtasıyla viral proteinlerde bölünme gerçekleşir. Dokuzuncu ve son aşamada ise, konak hücrenin bir bölgesinde HIV' in tüm genetik, enzimatik ve protein yapılarını taşıyan yeni bir virüs tomurcuğu ortaya çıkar ve bu yeni viral hücre konak hücreni terk ederek dolaşıma katılır^{9,38}.

HIV enfekte bireylerde Periodontal Hastalık Patogenezi

Yardımcı T lenfositler HIV virüsünden en çok etkilenen hücrelerdir. Ek olarak monositler, makrofajlar, Langerhans hücreleri ve bazı nöronal ve glial beyin hücreleri de etkilenebilmektedir³. Lenf nodüllerinin lenforetiküler dokusunda, dalakta ve makrofajlarda sürekli viral replikasyonlar meydana gelmektedir³⁷. B lenfositler enfekte olmamıştır fakat enfekte T lenfositlerin değişen fonksiyonu sekonder olarak B hücre disregülasyonu ve değişmiş nötrofil fonksiyonuna neden olmaktadır^{3,24}.

Periodontal hastalıklarda konak savunma sisteminin iki kolu vardır. Birincisi koruyucu kol, diğeri ise yıkıcı koldur. HIV virüsünün organizmaya girmesiyle konağın koruyucu kolu süprese olurken yıkıcı kolu stimüle olur. Koruyucu kolun süpresyonu CD4 T lenfositler, B lenfositler, Monosit/Makrofajlar ve Langerhans hücrelerindeki cevap bozukluğu ile ortaya çıkar^{25,32}. Koruyucu koldaki bu süpresyon oportunistik organizmalarda artışa neden olmaktadır. Bu organizmaları sınıflandıracak olursak; virüslerde artış olmaktadır, örneğin Herpes simplex virüs (HSV), Varicella-zoster virüs (VZV), Epstein-Barr virüs (EBV), Human cytomegalovirüs (HCMV) ve Human herpes virüs-8 (HHV-8). HIV' a ilaveten diğer virüs tiplerindeki bu artış T hücrelerinin süpresyonu teşvik etmekte ve virüsler süperantijen görevi görerek te konak cevabının yıkıcı kolunun provake edilmesiyle periodontal doku yıkımını artırmaktadırlar^{24,25}. Ek olarak bu virüslerin periodontal dokulardaki sayısal artışı konak

savunma sisteminin koruyucu kolunun süpresyonu ile periodontal patojenler ve oportunistik infeksiyonların artışına neden olmaktadır. Ayrıca bu virüslerin dokudaki artışı nekrotizan periodontal hastalıkların insidansını da artırmaktadır²⁵.

Kandidalarda artış olmaktadır, örneğin *Candida albicans* ve *Candida dubliniensis*. Kandidaların periodontal yumuşak dokular içerisine invazyonu ile HIV hastalarındaki periodontal hastalık şiddeti arasında pozitif ilişki bulunmuştur²⁵. Lamster ve arkadaşlarının¹¹ yaptığı bir çalışmada periodontal cep içerisinde, oral kavitenin herhangi bir bölgesinden izole edilemeyen *Candida* türlerine de rastlanılmıştır.

Periodonto-patojenik subgingival florada artış olmaktadır, örneğin *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* ve *Campylobacter rectus*^{24,25,32}. Oportunistik organizmaların, virüslerin ve periodontal mikroorganizmaların dişeti dokuları içerisine doğru derinlemesine yayılımı HIV infeksiyonlarındaki şiddetli yıkım şeklini açıklamaktadır. Bu diffüz yayılım, external oral epitel ve epitelyal ataşmandan itibaren tüm marjinal dişeti dokularının yıkımına neden olmaktadır²⁵. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda HIV infekte bireylerde plazma hücrelerince üretilen Ig G ve Ig A infiltrasyonunun oral epitel bölgesinde cep epiteli bölgesine göre daha yoğun olduğu tespit edilmiştir¹⁸. Yine antijen tanıtıcı epitelyal hücreler, mast hücreleri, makrofajlar, ve nötrofillerde de benzer bir dağılım vardır¹⁹. Bu yoğunluk HIV negatif, periodontitisli bireylerde cep epiteli bölgesinde gerçekleşmektedir. Oral epitelde lokalize olan konak defans hücrelerinden Langerhans hücrelerinin sayılarındaki azalma ve periodontal patojenler ve diğer infeksiyon ajanlarına karşı antikor cevabındaki bozulma neticesinde periodontal hastalıklara karşı doku savunması azalmaktadır. HIV infekte bireylerdeki bu özel inflamatuvar infiltrasyon yapısı mikrobiyal invazyonun dişeti dokusu içerisine derinlemesine yayılımını kolaylaştırmaktadır. HIV infekte bireylerde non- spesifik antikor cevabı artmaktadır ve bu da yıkıcı kolu stimülasyonu ve doku yıkımının artışıyla sonuçlanmaktadır²⁵.

HIV infekte bireylerde konağın yıkıcı kolunun stimülasyonu, monosit/makrofajlardaki ve polimorfonükleer nötrofillerdeki hiperaktivite ile gerçekleşmektedir. Makrofajlardaki bu hiperaktivite nedeniyle orta-

ma yüksek miktarda periodontal doku yıkımından sorumlu interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), prostaglandin E₂ (PGE₂) ve matriks metalloproteinaz-1(MMP-1) gibi sitokin ve enzim komponentlerinin salındığı bildirilmiştir^{8,25}. Bu konuda Baqui ve arkadaşlarının¹ yaptıkları bir çalışmada HIV-1 virüsü ile infekte bireylerde dişeti cep sıvısı örneklerindeki IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir. Hiperaktif nötrofiller ise yüksek seviyede myeloperoksidaz, matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8) salınımı yapmaktadırlar. Mellanen ve arkadaşlarının HIV infekte bireylerde yaptıkları bir çalışmada hastalardan alınan tükürük örneklerinde, myeloperoksidaz, MMP-1, MMP-3 ve MMP-8 düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir²⁰.

Sonuç olarak mikroorganizmalar ve konağın immün cevabı arasında gerçekleşen tüm bu karmaşık mekanizma içerisinde destek periodontal dokularda hızlı ve şiddetli yıkımlar ortaya çıkmaktadır. HIV infekte bireylerde son yıllarda uygulanan sistemik tedavi yöntemleri, reverse transkriptaz enzimi ve proteaz enzim inhibitörlerinin kombine kullanılmasıyla HIV virüsünün dolaşımdaki sayısının azaltılmasına yönelik yüksek aktivitedeki antiretroviral tedavilerdir. Gelecekte bu etkili sistemik tedavi yöntemlerine ilaveten virüsün hedef hücrelere bağlanmasını, invazyonunu ve DNA integrasyonunu engelleyen yeni farmakolojik tedavi yöntemleri de uygulanabilecektir. Bu yeni ve etkili tedavi yöntemleri HIV infeksiyonunda görülebilen periodontal ve oral hastalıkların insidansını ve şiddetini azaltabilecek ve uygulanacak periodontal tedavi yöntemini de değiştirebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Baqui AA, Meiller TF, Jabra-Rizk MA, Zhang M, Kelley JI, Falkler WA. Enhanced Interleukin 1 beta, Interleukin 6 and Tumor necrosis Factor Alpha in Gingival Crevicular Fluid from Periodontal Pockets of Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus 1. *Oral Microbiol Immunol* 15:67-73, 2000.
2. Drinkard CR, Decher L, Little JW, Rhame FS, Balfour HH, Rhodus NL, Merry JW, Walker PO, Miller CE, Volberding PA. Periodontal status of individuals in early stages of human immunodeficiency virus infection. *Commun Dent Oral Epidemiol* 19:281-285, 1991.
3. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 124:654-663, 1996.
4. Gaines H, Von Sydow M, Pehrson PO, Lundbeg P. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever like illness. *Br Dent J* 297:1363-1368, 1988.

5. Glick M, Muzyka BC, Salkin LM, Lurie D. Necrotizing ulcerative periodontitis: A marker for immune deterioration and a predictor for the diagnosis of AIDS. *J Periodontol* 65: 393-397, 1994.
6. Gornitsky M, Clark DC, Siboo R, Amsel R, Iugovaz I, Wooley C, Iuliani N, Chan EC. Clinical documentation and occurrence of putative periodontopathic bacteria in human immunodeficiency virus-associated periodontal disease. *J Periodontol* 62:576-585,1991.
7. Grbic JT, Mitchell-Lewis DA, Fine JB, Phelan JA, Bucklan RS, Zambon JJ, Lamster IB. The relationship of candidiasis to linear gingival erythema in HIV-infected homosexual men and parenteral drug users. *J Periodontol* 66:30-37, 1995.
8. Grbic JT, Lamster IB, Mitchell-Lewis D. Inflammatory and immune mediators in crevicular fluid from HIV-infected injecting drug users. *J Periodontol* 68:249-255, 1997.
9. Hoffman C, Kamps BS. Pathogenesis of HIV-1 infection. *HIV Medicine* 2003, Flying Publisher, 2003,15-47.
10. Lamster IB, Begg MD, Mitchell-Lewis D, Fine JB, Grbic JT, Todak GG, el Sadr W, Gorman JM, Zambon JJ, Phelan JA. Oral manifestations of HIV infection in homosexual men and intravenous drug users. Study design and relationship of epidemiologic, clinical and immunologic parameters to oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78:163-174, 1994.
11. Lamster IB, Grbic JT, Mitchell-Lewis DA, Begg MD, Mitchell A. New concepts regarding the pathogenesis of periodontal disease in HIV infection. *Ann Periodontol* 3:62-75, 1998.
12. Lucht E, Helmdahl A, Nord CE. Periodontal disease in HIV-infected patients in relation to lymphocyte subsets and specific microorganisms. *J Clin Periodontol* 18: 252-256, 1991.
13. Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V, Abbadessa V. HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population. *J Oral Pathol Med* 28:173-177, 1999.
14. Murray PA. Periodontal diseases in patients infected by human immunodeficiency virus. *Periodontol* 2000 6:50-67, 1994.
15. Murray PA, Grassi M, Winkler JR. The microbiology of HIV-associated periodontal lesions. *J Clin Periodontol* 16:636-642, 1989.
16. Murray PA, Winkler JR, Peros WJ, French CK, Lippke JA. DNAprobe detection of periodontal pathogens in HIV-associated periodontal lesions. *Oral Microbiol Immunol* 6: 34-40, 1991.
17. Moore LV, Moore WE, Riley C, Brooks CN, Burmeister JA, Smibert RM. Periodontal microflora of HIV-positive subjects with gingivitis or adult periodontitis. *J Periodontol* 64:48-56,1993.
18. Myint M, Odden K, Schreurs O, Halstensen TS, Schenck K. The gingival plasma cell infiltrate in HIV-positive patients with periodontitis is disorganized. *J Clin Periodontol* 26:358-365, 1999.
19. Myint M, Yuan ZN, Schenck K. Reduced numbers of Langerhans cells and increased HLA-DR expression in keratinocytes in the oral gingival epithelium of HIV-infected patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 27:513-519, 2000.
20. Mellanen L, Ingman T, Lahdevirta J, Lauhio A, Ainamo A, Konttinen YT, Sukura A, Salo T, Sorsa T. Matrix metalloproteinases-1, -3 and -8 and myeloperoxidase in saliva of patients with human immunodeficiency virus infection. *Oral Dis* 2:263-271, 1996.
21. Nicolatou O, Theodoridou M, Mostrou G, Velegraki A, Legakis NJ. Oral lesions in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Oral Pathol Med* 28:49-53, 1999.
22. Piot P, Bartos M, Ghys PD, Walker N, Schwartlander B. The global impact of HIV/AIDS. *Nature* 410:968-973, 2001.
23. Richards JM. Notes on AIDS. *Br Dent J* 158:199-201,1985.
24. Rees TD. AIDS and the Periodontium. Carranza's Clinical Periodontology, Saunders Company, 2002, 415-429.
25. Ryder MI. An Update on HIV and Periodontal Disease. *J Periodontol* 73:1071-1078, 2002.
26. Rams TE, Andriolo MJ, Feik D, Abel SN, McGivern TM, Slots J. Microbiological study of HIV-related periodontitis. *J Periodontol* 62:74-81, 1991.
27. Riley C, London JP, Burnmeister JA. Periodontal health in 200-HIV positive patients. *J Oral Pathol Med* 21:124-127, 1992.
28. Rowland RW, Escobar MR, Friedman RB, Kaplowitz LG. Painful gingivitis may be an early sign of infection with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 16(2):233-266, 1993.
29. Rivera-Hidalgo F, Stanford T. Oral mucosal lesions caused by infective microorganisms. 1. Lesion caused by viruses and bacteria. *Periodontol* 2000 21:125-144, 1999.
30. Schulten EAJM, ten Kate RW, van der Waal I. Oral manifestations of HIV infection in 75 Dutch patients. *J Oral Pathol Med* 18:42-46,1989.
31. Swango PA, Kleinman DV, Konzelman JL. HIV and periodontal health. A study of military personnel with HIV. *J Am Dent Assoc* 122:49-54, 1991.
32. Seymour RA, Heasman P, Macgregor IDM. Systemic diseases and the periodontium. *Drugs, Diseases and the Periodontium.*, Oxford University Press, 1992, 19-76.
33. Thompson SH, Charles GA, Craig DB. Correlation of oral disease with the Walter Reed staging scheme for HIV-1 seropositive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73:289-292, 1992.
34. Vanhems P, Dassa C, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Vizard J, Hirschel B, Kinloch de Loes S, Carr A, Allard R. Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection. *J AIDS* 21:99-106,1999.
35. Velegraki A, Nicolatou O, Theodoridou M, Mostrou G, Legakis NJ. Paediatric AIDS-related linear gingival erythema; a

form of erythematous candidiasis? J Oral Pathol Med 28: 178-182, 1999.

36. Winkler JR, Murray PA. Periodontal disease-a potential intra-oral expression of AIDS may be a rapidly progressive periodontitis. J Californian Dent Assoc 15: 20-24, 1987.
37. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Novak MA, Hahn BH. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type I infection. Nature 12, 117-122, 1995.
38. Zauders J, Carr A, McNally L, Penny R, Cooper DA. Effects of primary HIV-1 infection on subsets of CD4+ and CD8+ T lymphocyte. AIDS 9:561-566, 1995.

Yazışma adresi

Doç. Dr. Bülent Kurtiş
Gazi Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı,
Bışkek Cad. 82. Sok. Emek-Ankara
Tel: 0(312) 212 62 20-277
E-mail: bulkurtis@hotmail.com