

PERİODONTİTİS; KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR İÇİN BİR RİSK FAKTÖRÜ MÜDÜR?

PERIODONTITIS; IS IT A RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASES?

Ayşen BODUR¹

Zeynep TURGUT²

ÖZET

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, periodontitis ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki olabileceğini ortaya koymuştur. Periodontitisli bireylerin kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemli derecede artmış risk taşıdığı ileri sürülmektedir. Periodontitis nedeniyle ortaya çıkan sistemik bakteriyemi ve periodontal patojenler biyolojik olarak uygun bir risk faktörü olarak kabul edilebilmektedir. Sonuçta periodontitis, bu hastalığa yatkın bireylerde kardiyovasküler rahatsızlıklara yol açabilmektedir. Periodontitisin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisini güçlü bir şekilde destekleyen longitudinal vaka-kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, kardiyovasküler hastalık, risk faktörü

SUMMARY

An association between cardiovascular disease and periodontitis has been found in epidemiological studies. Individuals with periodontitis have been reported to have a significantly increased risk of developing cardiovascular disease. Systemic bacterial exposure from periodontitis and periodontal pathogens have been proposed as the biologically pertinent risk factor. Periodontitis may contribute to cardiovascular disease in susceptible subjects. Properly powered longitudinal case-control studies are needed to identify how periodontitis may have an impact on cardiovascular diseases.

Key Words: Periodontitis, cardiovascular disease, risk factor

Makale Gönderiliş Tarihi : 03.06.2009

Yayına Kabul Tarihi : 05.10.2009

¹Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

²Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Dt.

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH); iskemi, aterosklerosis, periferik arter hastalığı, enfektif endokardit ve akut miyokard enfarktüsü gibi kalp ve vasküler durumlar ile ilgili çeşitli hastalıkları içermektedir. KVH'lar genel olarak çoğu erişkin popülasyonda görülmektedir²⁴ ve tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır⁹. Dünya çapında her yıl yaklaşık olarak 16 milyon kişi KVH'lar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (WHO 2001). Sigara, obezite, yüksek kan basıncı, diyabet gibi klasik risk faktörleri koroner ölümlerin nedenleri arasında gösterilmekle birlikte KVH'lar ile ilişkili tüm ölümlerde bu faktörler % 100 oranda sorumlu tutulamamaktadır⁹. Framingham Kalp çalışması'na göre koroner ölümlerde erkeklerin yaklaşık olarak % 25'i, bayanların ise % 15'i bilinen risk faktörleri ile skorlanmaktadır³¹. Bu durum KVH'ların enfeksiyöz etyolojisi olduğu fikrini düşündürmektedir.

Yaklaşık olarak son 30 yıldır enfeksiyöz hastalıklar KVH'lar açısından risk faktörü olarak ilgi çekmektedir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda kronik enfeksiyon hastalıkların aterogenez ve KVH açısından risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir²⁵.

Aterosklerozis ve miyokard enfarktüsü birçok faktörün karmaşık birleşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır²⁴. Miyokard enfarktüsü, inme ve tromboembolik olaylar, aterosklerozis süreci sonunda görülmektedir. Aterosklerozis sürecinin gelişimi klinik belirtiler ortaya çıkmadan çok daha önce hayatın erken dönemlerinde başlamaktadır²⁴. Bu nedenle gelecekteki KVH riskinin belirlenebilmesi amacı ile çok sayıda biyolojik göstere üzerinde çalışılmaktadır². Bu biyolojik göstergeler:

- İntima Media Kalınlığının Ölçülmesi (İMK)
- Brakiyal Arterde Akım Aracılı Dilatasyon Değerleri
- Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)
- Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)
- Yüksek Duyarlı c-Reaktif Protein (hs-cRP)'i içermektedir⁸.

Bununla birlikte KVH'lar açısından güncel olarak belirlenmiş kesin bir diagnostik risk göstergesi bulunmamaktadır.

Periodontitis periodontal dokularda kronik inflamasyona yol açan inatçı bakteriyel bir enfeksiyondur. Toplumda genel olarak görülen bu hastalık, derin periodontal ceplerin oluşumu, bağ doku atışmanı ve alveolar kemik yıkımı ile karakterize olup diş kaybına da neden olabilmektedir²². Periodontitise karşı oluşan sistemik immün cevap belirli periodontopatojenik bakterilere karşı verilen artmış serum antikor cevabı ile ölçülebilmektedir²⁷.

1980'li yıllarda yapılan bir çalışmada, miyokard enfarktüsülü hastalarda periodontal hastalık prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir¹. Bu çalışmayı takiben kötü ağız sağlığı ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda artış gözlenmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunda yerleşmiş periodontitis ile KVH'lar arasında istatistiksel olarak önemli ilişkiler bulunmuştur^{4,8,20}. Periodontitise eşlik eden bakterilerin aort ve diğer kan damarlarında araştırıldığı çeşitli çalışmalarda kalp kapakçıkları ve aortta periodontal bakteriler belirlenebilmiştir^{5,15}. İlerlemiş düzeyde periodontitisli bireylere karotid arterin orta ve alt kas tabakalarında kalınlık artışının eşlik etmesi, periodontitis patogenezinin aterom oluşumu ve sonuçta akut miyokard enfarktüsü için risk faktörü olabileceği hipotezini destekleyecek niteliktedir. Bakteriye-minin akut epizodları ile karakterize olan ilerlemiş periodontitis diğer faktörlerle birlikte iskemik olayları tetikleyebilmektedir⁶.

Aterosklerotik lezyonlarda artmış inflamatuvar aktiviteye yol açan akut faz reaktanlarının açığa çıkmasına neden olan bakteriyel endotoksinler ve sitokinler gibi proinflamatuvar medyatörlerin ve bakterilerin kan dolaşımında bulunması, periodontal enfeksiyonlar ile KVH'lar arasındaki bağlantıyı temsil edebilmektedir¹.

Periodontitis'ten sorumlu en önemli gr(-) periodontal bakteriler *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) ve *Porphyromonas gingivalis* (Pg) 'dir⁷. Aa ve Pg türleri arasında lökotoxin üretimi, endotoksin aktivitesi, konak hücrelerine bağlanma ve hücum etme gibi virülans özellikleri açısından farklılıklar bulunmaktadır^{10,16}. Aterosklerotik plakta her iki patojenin de varlığı gösterilmiştir³². Periodontal kaynaklı bakterilerin direkt olarak ateromlarda birikmesi, aterom oluşumuna yol açan inflamatuvar stimu-

lus olarak kabul edilmektedir. Periodontal patojenler ateroskleroz plağı içerisinde Toll-benzeri reseptörler gibi paten tanıyan reseptörler tarafından algılandıklarında endotel hücreleri ve monositleri aktive edebilmektedirler²². Aktive olan makrofajlar aynı zamanda moleküler benzerlik ile köpük hücre oluşumu ve ateroskleroz oluşumuna yol açan modifiye LDL kolesterolü de tanımak üzere stimüle olur. Bu nedenle Toll-benzeri reseptörler aynı zamanda çöpçü kolesterol reseptörleri olarak da bilinmektedir¹⁴. Periodontal patojenler nedeni ile oluşan bakteriyemi endokardit dışında kan kültürlerinde nadiren saptanabilmektedir. Bu nedenle serolojik testlerle periodontal patojenlere karşı oluşan İmmünglobulinler (IgA ve IgG) periodontal bakteriler nedeni ile oluşan bakteriyeminin seviyesinin belirlenmesinde bir gösterge olarak kullanılabilir. Serolojik testlerle saptanan Ig'lerin seviyesi gingival plak periodontal patojenlerinin bakteriyel alevlenmesi ile korelasyon göstermektedir^{3,5,13,18}. Kronik uzun süre devam eden inflamasyonun KVH açısından risk faktörü kabul edilmesi hipotezine göre seroloji, periodontal kaynaklı sistemik bakteriyel etkinin belirlenmesinde konservatif bir gösterge olarak kullanılabilir². Periodontitisli bireylerde uzun süreli kronik bakteriyemi sistemik bir immün cevap gelişmesine neden olmaktadır²². Spahr ve arkadaşları³⁰, periodontal cepler içinde özellikle *Aa* gibi periopatojenlerin neden olduğu alevlenmenin KVH'lar açısından periodontal hastalık şiddetini belirleyen klinik parametrelere göre çok daha önemli bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu organizma insan aterosklerotik plaklarında bulunmaktadır ve oral dokular yoluyla dolaşıma katılabilir. *Aa*, lipopolisakarit ile makrofajlardan sitokin salınımına neden olarak aterosklerozde önemli bir rol oynamaktadır¹.

Periodontitis nedeni ile oluşan sistemik bakteriyel etkinin göstergelerinden biri de C-reaktif protein (CRP)'dir²². Adını pnömokokların hücre duvarındaki c polisakaritin'e bağlanabilme özelliğinden alan akut faz reaktanı olarak kullanılan ilk molekül CRP, non-spesifik inflamasyonun bir göstergesidir. CRP makrofaj kaynaklı sinyallerden özellikle IL-6'nın etkisi ile karaciğerden salınan, bakteriyel enfeksiyona karşı doğal immün cevabın ortaya çıkmasında rol alan pentamerik bir moleküldür²¹. CRP çözülebilir

bakteriyel paten tanıma reseptörleri gibi antibakteriyel özelliklere sahiptir. Periodontal hastalıklarda artmış CRP düzeyleri izlenmekle birlikte, periodontal tedavi sonrasında CRP değerlerinde azalma olduğu bildirilmiştir²¹.

CRP yıllarca doku hasarı ve enflamasyonun teşhisinde kullanılmasına rağmen son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlamıştır. Bu da ateroskleroz ve akut koroner sendromların gelişiminde enflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile ortaya çıkmıştır²². Periodontal hastalıklarda sitokin , CRP ve fibrinojen seviyelerinin artması ile ortaya çıkan ateroskleroz süreci periodontal hastalıklar ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki olası bağlantı gibi görünmektedir¹.

Labaratuvar ve klinik bulgular aterosklerozisin basit bir lipit-depo hastalığı olmadığını, aterosklerotik gelişimde sistemik enflamasyonun da rol oynadığını göstermiştir¹². Arterial duvardaki aterosklerotik plaklarda mononükleer hücrelere, makrofajlara ve T-lenfositlere yoğun şekilde rastlanmaktadır³³.

Periodontitis sonucu ortaya çıkan sistemik bakteriyel etkinin seviyesinin belirlenebilmesi amacıyla doğal immün cevap CRP ile, kazanılmış immünite ise serolojik testlerle saptanabilmektedir. Erişkin bireylerde görülen en yaygın periodontal patojen olan *Pg*'nin deney hayvanlarına oral inokülasyonu sonucunda, aortik dokularda *PgDNA*'sının izole edildiği, IL-6 seviyesi ile serum IgG cevabının arttığı gösterilmiştir¹⁴.

Birçok araştırmacı^{2,19} KVH'lar açısından periodontal hastalığın kendisi yerine periodontal hastalık nedeni ile oluşan sistemik bakteriyel etkinin daha geçerli bir biyolojik risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür. Toplumdaki ateroskleroz riskinin araştırıldığı çalışmalarında Beck ve arkadaşları³ *P.g*'e karşı oluşan IgG antikor cevabı ile karotid intima media kalınlığı arasındaki ilişkinin periodontal klinik değerlendirmeye göre çok daha güçlü olduğunu bulmuşlardır. Beck ve arkadaşları², klinik değerlendirme ile belirlenen periodontitisin KVH açısından prediktif olmadığını, çok sayıda periodontal mikroorganizmaya karşı oluşan sistemik antikor cevabının ise KVH'lara eşlik ettiğini göstermişlerdir. Pussinen ve arkadaşları²⁵ major periodontal patojenlere karşı olu-

şan serum antikor cevabının miyokard enfarktüsü açısından prediktif bir gösterge olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında, *P.g*'in ilerideki miyokard enfarktüsü riskini arttırdığını bulmuşlardır.

Periodontal bakteriyel sistemik etki ile aterosklerozis arasındaki bağlantı biyolojik olarak açıklanabilir veya doğrulanabilir görünmektedir²². İnflamasyonun saptanabilmesinin yanısıra periodontal patojenlerin, makrofajların LDL kolesterolü indükleyerek köpük hücre oluşumuna ve aterom progresyonuna neden oluşu moleküler düzeyde açıklanabilmektedir¹¹. Periodontal hastalıkların kontrolü, inflamatuvar serum göstergelerinin azalması ve endotel fonksiyonunun düzelmesi ile sonuçlanmaktadır²⁶. İnflamasyonun ve endotel fonksiyonunun moleküler düzeydeki ölçümleri KVH'lar açısından risk faktörlerinin belirlenmesinde ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte Amerikan Kalp Birliği tarafından fikirbirliği ile yapılan güncel açıklamalarda, inflamasyonun ve endotel fonksiyonunun moleküler düzeydeki ölçümleri prediktif değerler olarak kabul edilmektedir⁷. Günümüzdeki açıklamalar doğrultusunda sistemik inflamasyonu ve endotel disfonksiyonu azaltmayı hedefleyen tedavilerin, KVH riskini önleyici bir yaklaşım olup olmadığı henüz tam olarak kesinlik kazanmamakla birlikte, bu görüşü destekleyen çalışmalar bulunmaktadır¹.

KVH'lar terimi inme, akut koroner sendrom, aterosklerozis gibi kardiyovasküler durumları içeren geniş bir terminolojiyi kapsamaktadır. Kardiyovasküler değişikliklerin periodontal patojenler tarafından tetiklenen konak cevabı ile de bağlantılı olabileceğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır²⁹. Uzun dönemli çalışmalarla, konak kaynaklı cevaplar ile periodontitis-KVH riski değerlendirilmesinin yapılması gerekmektedir. Özellikle yüksek risk taşıyan gruplarda periodontitis ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin prevalans ve dağılımını değerlendiren çok merkezli güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Periodontitis toplumda sık oranda görülen bir hastalıktır. Elde edilen veriler doğrultusunda, perio-

odontitisin tüm vücut sağlığını etkileyerek sistemik inflamatuvar alevlenmeyi arttırabileceği sağlık çalışanları tarafından göz önünde bulundurulmalıdır²⁴.

KAYNAKLAR

1. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis *Am Heart J* 54: 830-837, 2007.
2. Beck JD, Eke P, Heiss G, Madianos P, Couper D, Lin D, Moss K, Elter J, Offenbacher S. Periodontal disease and coronary heart disease: A reappraisal of the exposure. *Circulation* 112: 19-24, 2005.
3. Beck JD, Eke P, Lin D. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-media thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* 183: 342-348, 2005.
4. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 67: 1123-1137, 1996.
5. Beck J.D, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: Epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease *J Periodontol* 76: 2089-2100, 2005.
6. Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocana-Riola R. Periodontitis as a risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *J Periodont Res* 40: 36-42, 2005.
7. Dave S, Van Dyke T. Special review in periodontal medicine. The link between periodontal disease and cardiovascular disease is probably inflammation. *Oral Diseases* 14: 95-101, 2008.
8. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 306: 688-691, 1993.
9. Dorn BR, Dunn WA Jr, Proquleske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 67: 5792-5798, 1999.
10. Fives-Taylor PM, Meyer DH, Mintz KP, Brissette C. Virulence factors of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Periodontol* 2000 20: 136-167, 1999.
11. Ford PJ, Gemmell E, Chan A, Carter CL, Walker PJ, Bird PS, West MJ, Cullinan MP, Seymour GJ. Inflammation, heat-shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis-an immunohistologic study. *Oral Microbiol Immunol* 21: 206-211, 2006.
12. Glurich I, Grossi S, Albini B, Ho A, Shah R, Zeid M, Bauman H, Genco RJ, De Nardin E. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: Comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol* 9: 425-432, 2002.
13. Gmür R, Hrodek K, Saxer UP, Guggenheim B. Double-blind suspected periodontal pathogens. *Infect Immun* 52: 768-776, 1986.
14. Hajishengallis G, Sharma A, Russell MW, Genco RJ. Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: Possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol* 7: 72-78, 2002.
15. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevison M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 71: 1554-1560, 2000.
16. Holt SC, Lakshmya K, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol* 2000 20: 168-238, 1999.

17. Kinane DF, Mooney J, Ebersole JF. Humoral immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. Review. *Periodontol* 2000 20: 289-340, 1999.
18. Kojima T, Yano K, Ishikawa I. Relationship between serum antibody levels and subgingival colonization of *Porphyromonas gingivalis* in patients with various types of periodontitis. *J Periodontol* 68: 618-625, 1997.
19. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA, Bucciarelli L, Jerud AP, Tucker S, Lu Y, Papapanou PN, Schmidt AM. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 23: 1405-1411, 2003.
20. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoleuoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 298: 779-782, 1989.
21. Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M, Palosuo T, Rasi V, Asikainen S. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels. *BMC Infect Dis* 2: 30-33, 2002.
22. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 78: 2289-2302, 2007.
23. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 14: 216-248, 1997.
24. Paraskevas S, Huiziga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 35: 277-290, 2008.
25. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 35: 362-379, 2008.
26. Pussinen PJ, Alfthan G, Tuomilehto, Asikainen S, Jousilahti P. High serum antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* predict myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev and Rehabil* 11: 408-411, 2004.
27. Pussinen PJ, Jousilahti P, Alfthan G, Palosuo T, Asikainen S, Salomaa V. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1250-1254, 2003.
28. Pussinen PJ, Vilkkuna-Rautiainen T, Alfthan G, Mattila K, Asikainen S. Multiserotype enzyme-linked immunosorbent assay as a diagnostic aid for periodontitis in large-scale studies. *J Clin Microbiol* 40: 512-518, 2002.
29. Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O, Persson RG. Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol* 77: 1110-1119, 2006.
30. Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, Boeckh C, Muehe R, Kunze M, Rothenbacher D, Pezeshki G, Hoffmeister A, Koenig W. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med* 166: 554-559, 2006.
31. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study) *Am J Cardiol* 59: 91-94, 1987.
32. World Workshop in Periodontics. Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. Consensus report. *Ann Periodontol* 1: 926-932, 1996.
33. Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, Ueki K, Tabeta K, Oda T, Nakajima T, Yoshie H, Saito S, Oguma F, Kodama M, Aizawa Y, Seymour GJ. T-cell clonality to *Porphyromonas gingivalis* and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 19: 160-167, 2004.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Ayşen BODUR

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara

e-posta: abodur@gazi.edu.tr