

AĞIZ MİKROFLORASININ GENEL SAĞLIĞA ETKİSİ*

Güven KÜLEKÇİ*, Aslan GÖKBUGET**

*İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

**İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Ağız mikrobiyotası son derece karmaşık ve eşsizdir. Yeni sekanslama teknolojilerine göre >19,000 filotip barındırmaktadır. Bunların çoğu kommensal türlerdir ve karmaşık biyofilm oluştururlar. Son derece dinamikler ve çok çeşitli çevrelere adapte olabilirler. Çevresel değişikliklere yanıt olarak ekspres ettikleri gen profilini değiştirerek patojen hale gelebilirler. Ağızın hem infeksiyon hem inflamasyona ve dolayısıyla genel sağlık ve iyilik haline katkısı çok önemlidir. Periodontitis bir bakteri infeksiyonu olarak başlayan, lokal, kronik inflamatuvar hastalıktır. Periodontitisin sistemik inflamatuvar yanıtı artırdığı ve ateroskleroz ve kardiovasküler hastalıkların olası bir risk faktörü olduğu konusunda son on yıldır kanıtlar artmıştır. Ağız sağlığı ve genel sağlık ilişkisi konusunda hem kişisel hem toplumsal düzeyde farkındalık artırılması yaşamsaldır.

Anahtar sözcükler: ağız mikrobiyotası, inflamasyon, kardiovasküler hastalık, periodontitis

SUMMARY

The Effect of Oral Microbiota on General Health

The oral microflora is extremely diverse and unique. According to new sequencing technology, it harbors >19,000 phylotypes. They are mostly commensal species and form mixed biofilms. Their behavior can be very dynamic, adapting to a wide range of environments. They can become pathogenic by changing profiles of expressed genes in responses to environmental changes. The mouth is a significant contributor to both the total burden of infection and the total burden of inflammation and, hence, to overall health and well-being. Periodontitis is a bacterially induced, localized, chronic inflammatory disease. Periodontitis has been widely reported to be associated with an increase in the systemic inflammatory response, and has emerged as a possible risk factor for atherosclerosis and cardiovascular diseases over the last decade. It is vital in raising the awareness of oral health and general health issues at both individual and community levels.

Keywords: cardiovascular disease, inflammation, oral microflora, periodontitis

Ağız mikrobiyotası

Ağız boşluğu, hem yumuşak hem katı yüzeyleri birlikte barındırması, yüzeyleri yıkanan tükürük ve diş eti oluk sıvısının varlığı ve dış ortama açık olması özellikleriyle eşsiz bir yapıdır. Ekolojik olarak çok farklı mikroçevrelerden oluşur; bu nedenle çok çeşitli mikrobiyotalar içerir⁽¹⁾. Yanak epiteli, dil sırtı, supragingival ve subgingival çevreler birbirinden belirgin ola-

rak farklı dört ana ekosistemdir. Supragingival çevre (diş etinin üstünde kalan diş yüzeyleri) tükürük ve yiyecek içeceklerle yıkanır ve çiğneme gibi mekanik etkilere maruz kalırken subgingival çevre (diş etinin altında kalan diş eti olukları ya da periodontal cepler) diş eti oluk sıvısı ile yıkanır. Ağızda bulunan mikroorganizmaların çoğu, **biyofilm** olarak adlandırılan bir yüzeye yapışık mikroorganizma topluluklarına aittir⁽³⁾.

Yazışma adresi: Güven Külekçi, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

Tel.: (0212) 414 20 00/30340

e-posta: gkulekci@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 31.08.2009, revizyon kabulü: 03.09.2009

*24.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde İnteraktif Oturum 7 sunumu (29 Nisan-03 Mayıs 2009, Fethiye)

Ağız boşluğunda mikroorganizmaların yerleşmesi ve üremesini etkileyen faktörler fizikokimyasal (yüzey, sıcaklık, pH, Eh gibi), konak (ağız bakımı, sigara içme, genetik durum gibi) ve bakteriyel (enzimler, fimbria gibi) faktörlerdir. Konak mikroflorayı etkileyeceği gibi mikroflora da konağı lokal ve belki sistemik olarak etkiler. Bir biyofilmdeki bakteri türlerinin kendi aralarında ve buldukları fiziksel ve kimyasal ortamla aralarındaki etkileşimler son derece dinamiktir⁽²⁶⁾.

Kültürden bağımsız moleküler yöntemlerle tüm ağız boşluğunda bulunan yaklaşık 10^{10} bakterinin >700 filotip üyesi olduğu saptanmıştır; bunların 400 kadarı subgingival örneklerden tanımlanmıştır^(1,23). Geri kalan 300'ü dil, ağız mukoza membranları, çürük lezyonları ve endodontik infeksiyonlar gibi diğer ağız bölgelerinden tanımlanmışlardır. Henüz kültür edilmemiş filotiplerin bazılarının metanojenik **arkaea**'lar olduğu saptanmıştır. Herhangi bir kişinin bu 700 türün yaklaşık 100-200'üne sahip olduğu düşünülmektedir. Çok temiz olmayan bir ağızda bir dişteki bakteri sayısı 100 milyon - 1 milyar arasındadır⁽¹⁸⁾.

Ağız mikroflorasının normal olarak sürekli bulunan yüksek sayılardaki mikroorganizmalar topluluğu, büyük ölçüde kommensal bakterilerden ve az sayıdaki mayalardan oluşur. Bunlar içinde sayıca az ek mikroflora olarak tanımlanan türler de bulunur. Bu türler çevre kendilerine uygun olarak değiştiğinde endojen mikroflora dahil olabilirler. Kommensal türler, çevredeki değişiklikler ya da kişinin yetersiz ağız hijyenine bağlı olarak patojen hale gelebilirler. Ağız mikroflorası ile konak arasındaki amfibiyoz ilişki olarak adlandırılan bu ilişki konak için zararlı (hastalıklı) ya da yararlı (sağlıklı) olabilir⁽²⁵⁾.

Ağız mikroflorasının topluluk dengesini **kolonizasyon direnci** sağlar. Dengenin bozulması sonucu **ekolojik kayma** olur. Ağız diş hastalıklarının büyük çoğunluğu ağız biyofilmlerindeki ekolojik kaymadan kaynaklanır. Mikrofloranın sağlıklı durumdan hastalıklı duruma geçmesine yol açan değişiklikler farklı bakterilerin varlığı ve Gram pozitif bakterilerin Gram negatiflere oranının değişmesi, özel türlerin artması, bakterilerin virulans faktörlerini

değiştirmesi, genetik duyarlılık nedeniyle konağın immun yanıtındaki değişiklikler, çevresel faktörler ya da yaş olarak sıralanabilir. Bakterilerin biyofilmlere neden girdiği ve çıktığı; kommensal halden patojen hale geçmelerini neyin tetiklediği soruları hâlâ ortadadır.

Son yıllarda metagenomik yaklaşımla (bir laboratuvarında üretilen tek bir bakteri suşunun incelenmesi yerine doğal çevrelerinden alınan bir bütün olarak mikrop topluluklarının genomlarının incelenmesiyle) ekosistemlerin karmaşık mikrofloraları kompozisyonları, evrimsel ve metabolik özellikleri yönünden sorgulanmaktadır⁽¹⁵⁾. Normal vücut mikrofloralarının insanın sağlık ve hastalık durumundaki rolünü aydınlatmak amacıyla ABD'de National Institutes of Health tarafından desteklenen **Human Microbiome Project (HMP)** çalışması başlatılmıştır⁽²⁸⁾. Bu kapsamda ilk ele alınan ağız mikroflorasıdır. **Human Oral Microbiome Database** (insan ağız mikrop veritabanı) projesinde ağız boşluğunda kültür edilebilen ve edilemeyen bakteri profili mikroarray teknolojisi ile saptanmaktadır⁽⁷⁾. Böylece sağlık ve hastalıkla ilgili türler karşılaştırılabilir, tedavinin ağız ekolojisi üzerine etkisi izlenebilir ve mikrobiyal kayma çalışmaları yapılabilir ve ayrıca ağız mikroflorasının sistemik sağlıkla ilişkisi daha iyi anlaşılabilir⁽⁷⁾.

Ağız mikroflorası, mikrop topluluklarının kapsamlı sekanslamasına yüksek işlem hacmi ve maliyet etkin olarak olanak veren bir gelecek nesil sekanslama tekniği (next-generation sequencing) olan masif paralel pirosekanslama (massively parallel pyrosequencing) ile de incelenmiştir. Ağız mikrop çeşitliliği bu teknikle >19,000 filotip olarak daha önce tanımlanandan çok daha büyük çeşitlilikte saptanmıştır⁽¹⁴⁾.

Ağız mikroorganizmaları ve sistemik hastalık arasındaki ilişki yolları

Ağız mikroflorasının bukalemun mikropları

Ağız mikroorganizmaları ağız hijyen işlemleri, diş işlemleri, yaralanmalar ya da ağız yumuşak doku infeksiyonları ile genel dolaşıma girebildikleri gibi gerek ağızda gerek sürekli yutulularak ulaştıkları barsaklarda lokal immun sistem tarafından yönlendirilerek ve taşınarak

da genel sisteme girebilirler. Ağız bakterileri kan ya da diğer doku sıvılarına girdiğinde ağız boşluğundaki dinamiklerden farklı bir yeni çevre ile karşılaşılır. Ağız bakterilerinde gen ekspresyonu sıcaklık, pH, iyon konsantrasyonu, osmolarite, oksijen düzeyi ve metabolik substratlar gibi birçok çevresel stresle yeniden düzenlenebilir⁽⁵⁾.

Örneğin ağzın çoğu bölgesi pH 6 civarında hafif asittir; hatta diş plak biyofilmi pH 5'in altında olabilir. Bununla birlikte çoğunlukla kan ve doku sıvılarından pH 7.4 şeklinde nötrale yakındır. Ağız streptokokları pH 6.5-7.0'de bir **histon benzeri protein** (HlpA) salarken pH 6.0 ve altında salgılamaz. HlpA, eriyebilir lipoteikolik asit ile kompleks yaparak özel antikoru ile de immün kompleks oluşturduğunda inflamasyonu uyarır ve bakterilerin patojenitesini artırır⁽²⁷⁾. pH'nın 5.5'den 7.5'e yükselmesi, ortamın giderek alkaliye kayması ağız streptokoklarının **trombine benzer aktivite** ekspresyonunu artırarak **trombojenik** olmalarına yol açar. Ağız streptokoklarının trombositojenitesi, infektif endokarditte kalp kapaklarında infeksiyon ve lezyon oluşumunu kolaylaştırır⁽¹⁶⁾. *Streptococcus gordonii*'nin *msrA* (metionin sulfoksid redüktaz enzimi kodlayan gen) ekspresyonu pH 6.2'den 7.3'e yükseldiğinde artar. Metionin sulfoksid redüktaz, bakteriyi oksidatif zarardan korur ve üremesini artırır⁽³²⁾. İnfektif endokarditte *msrA* ekspresyonundaki artış, çevresel pH'nın asitten alkaliye kaymasıyla uyumludur⁽⁵⁾.

Isı şok proteinleri (heat shock proteins-HSP)

Kommensal bakterilerin sistemik hastalığa katkısı olabileceğini gösteren en şaşırtıcı mekanizma moleküler benzerliktir⁽⁵⁾. Bakteriler, mantarlar ve memeli konak hücreleri normal üreme sırasında hemen hemen eş primer aminoasit sekansları olan HSP'ler yaparlar. Sıcaklık ve diğer çevresel streslerle yapımı artar. İstenmeyen protein agregasyonlarının önlenmesi, uygun protein konformasyonunun sağlanması ve kısmen katlanmayan proteinlerin hücreye transportuna yardımcı olma gibi diğer proteinlerin hücre içi şaperonu (koruyuculuk amacıyla refakatçisi) olarak iş görebilir. İmmün sistem konak ve yabancı HSP antijenlerini ayırt edemeyebilir. HSP ailesinin en tanınmışları HPS60, HPS70 ve

HPS90'dır.

Ağız bakterilerinin HSPlerindeki lokal artışa yanıt olarak yapılan anti-HSP antikorumu dolaşıma girebilir; kendi HSP antikorumlarıyla çapraz reaksiyonla immün kompleksler oluşabilir ve vücudun farklı dokularında depolanabilir; kompleman aktivasyonu ile sistemik inflamasyona yol açabilir. HSP benzerliği arteriyel duvarlarda ateroskleroz, eklemelerde artirit ya da mukoza membranlarında Behçet Hastalığı'na katkıda bulunabilir⁽⁵⁾.

Ağız bakterileri tarafından neden olunan kendini yanıtı

Mikroorganizmalar kendi yapısal proteinlerini taklit eden antijenler eksprese edebilirler. Mukozal ya da sistemik immün sistemle karşılaştıklarında bu moleküler benzerlik doğal olarak kendi antijenlerine yanıtı olmayan T hücrelerini aktive eder. Bu aktive olmuş T hücreleri salt kan ve lenfoid dokular arasında değil aynı zamanda periferel dokulara doğru yeniden dolaşıma girebilir. Periferel dokularda aktive olmuş T hücreleri kendi antijenlerine karşı otoimmün yanıtı başlatabilir⁽⁵⁾. Örneğin bazı *Streptococcus sanguinis* (eski adı *S.sanguis*) suşlarının **trombosit agregasyonu ile ilişkili protein** (PAAP) içinde tip II kollagenin artritogenik epitopuna kısmen homolog bir epitop bulunmaktadır. Duyarlı farelerde PAAP pozitif *S.sanguinis* kolonizasyonun kendini yanıtlamaya ve otoimmün artrite yol açtığı gösterilmiştir⁽⁶⁾.

Genel sağlık ve ağız sağlığı ilişkisi

Dünya Sağlık Örgütü'nün genişlettiği tanıma göre sağlık, salt hastalık yokluğu değil fiziksel, zihinsel ve sosyal tam bir iyilik halidir. İyilik hali içine ağız sağlığı da girmektedir. Bununla birlikte dünyanın en yaygın infeksiyon hastalıkları diş çürüğü ve periodontal hastalıklardır; bu da ağız hastalıkları ve yetersizlikleriyle ilgili durumların önemsenmediğini göstermektedir. Örneğin Gökalp ve ark.^(10,11)'nin Türkiye ağız diş sağlığı profiline göre 35-44 yaş grubunda çürük prevalansı % 73.8 ve diş taşı % 62.0 oranındadır.

Amerikan Genel Sağlık Servisi'nin 2000 yılı Ağız Sağlığı Raporu'nda ilk kez ağız sağlığı-

nın sağlıklı dişlerden fazlası demek olduğu ve ağız sağlığının genel sağlığın bir parçası olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır⁽²⁹⁾. Dünya Sağlık Örgütü son beş yılda dünya çapında ağız sağlığı farkındalığını artırmak için büyük çaba harcamaktadır⁽²⁴⁾.

Ağız sağlığının genel sağlıkla ilişkilendirilmesinin geçmişinde, İngiltere’de Hunter tarafından 1900’lerde ortaya atılan ve diş hekimliğinin bir meslek olarak onanmasına yol açan fokal infeksiyon teorisi vardır⁽²⁴⁾. Bu teoriye gösterilen abartılı ilgi insanları dişsiz bırakmış; endodonti bilimi, diğer diş tedavileri ve koruyucu yaklaşımın da gelişmesini engellemiştir. Bu teorinin bilimsel eleştirisi, çalışmaların pek azının kontrollü çalışmalar olduğunu ve çoğunlukla kulaktan dolma öykülere dayandığını göstermiştir^(4,22). Zamanla ağız mikrobiyolojisi, immunolojisi ve son olarak moleküler biyolojideki ilerlemeler ağız fokal infeksiyonlarının daha gerçekçi ve çok yönlü değerlendirilmesini sağlamıştır.

Son yıllarda periodontal hastalıklarla ilgili patojenlerin kardiyovasküler hastalık, inme, prematüre ya da düşük kilo ağırlıklı bebekler, üst solunum yolu infeksiyonları, diyabet ve şişmanlık, romatoid artrit, renal hastalıklar gibi sistemik durumlarla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Periodontitis-inflamasyon-kardiyovasküler hastalık

Periodontitis, dişi destekleyen kemik ve konnektif dokuyu etkileyen bir bakteri infeksiyonu olarak başlayan lokal kronik inflamatuvar hastalıktır⁽⁸⁾. Sıklıkla belirtisizdir. Özgül olmayan belirtileri ise şöyle sıralanabilir: Diş etleri şişkin, soluk, hassas ve spontan ya da fırçalama sırasında kanar; diş etleri çekilmiş olduğundan dişler uzamış gözüktür; dişler arasındaki açıklık artmıştır; diş ve diş eti arasında cerahat vardır; dişler sallanarak kaybedilir; diş sallanması nedeniyle ısırma diş algısı değişir; kötü tat ve halitosis (ağız kokusu). Periodontitisin klinik tanısındaki kanıtlar diş eti inflamasyonu, bir periodontal sonda ile ölçülerek değerlendirilen dişleri saran konnektif dokunun kaybı ve radyografi ile saptanan kemik kaybıdır.

Periodontitisin başlangıç ve ilerlemesinde

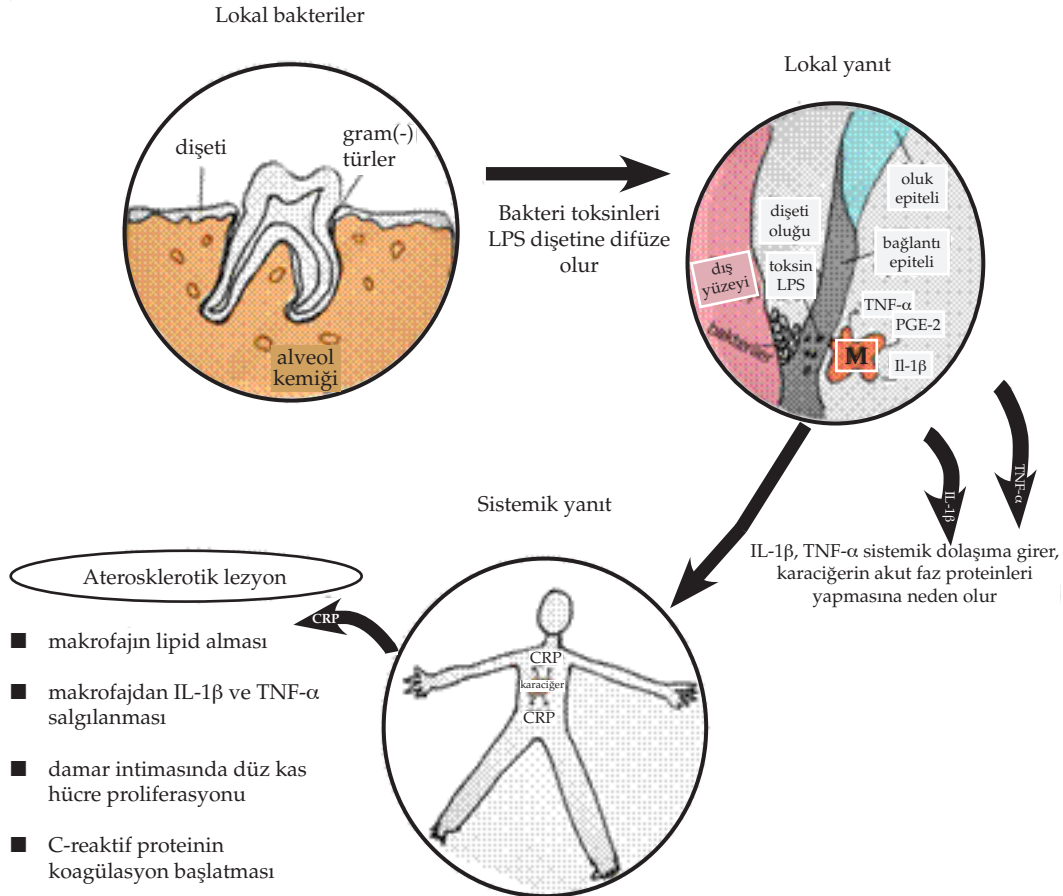
esas olan dişler üzerindeki bakteri biyofilmidir. Bu biyofilm özgün olarak Gram pozitif fakültatif anaeroplardan (*Streptococcus anginosus* ve *Actinomyces naeslundii*) ibarettir; ancak düzenli olarak kaldırılmazsa ekolojik değişikliklere bağlı olarak Gram negatif türlerin (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) sayısı artar. Bu bakteriler **periodontal patojen** olarak kabul edilmiştir; konak immunoinflamatuvar yanıt yollarını aktive ederler ve konak bakteri temizlik mekanizmalarını bozarlar. Sigara içme, diabetes mellitus, romatoid artrit, şişmanlık, hareketsizlik, depresyon gibi edinilen risk faktörleri yanında çevresel ve genetik faktörlerin de periodontitiste inflamasyonu artırıcı etkisi vardır. Periodontitisi bakteriler başlatmasına karşın konağı modifiye eden risk faktörleri hastalığın şiddetini etkiler. Bununla birlikte son zamanlarda bazı çalışmalar periodontal patojenlerin hastalığın başlatıcıları mı yoksa hastalığın sonucu mu oldukları sorusunu sordurmaktadır⁽³⁰⁾. Bu soru aynı zamanda periodontitis tedavisinin birincil hedefinde bakteriler mi yoksa inflamasyon mu olması gerektiği sorusuna yol açmaktadır^(12,31). Yeni kanıtlar konak inflamatuvar yanıtının biyofilm kompozisyonunu belirlediğini göstermektedir.

Periodontal inflamasyon diş eti dokusunda biyofilme yanıt olarak başlar. Gingivitis kan akışında artış, artan damar geçirgenliği, periferik kandan diş eti oluk sıvısına nötrofiller ve monosit-makrofajların girişiyle karakterizedir. Daha sonra infeksiyon alanında T ve B hücreleri görülür. Bu hücreler IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi pek çok sitokin ve bir antijene özel yanıt olarak immunglobulinlerin yapımına yol açar. Başlangıçta doku yıkımı epitel hücreleri ve konnektif dokudan kollagen liflerine sınırlıdır; inflamasyonun periodontal destek dokularına ulaşması kemik yıkımına neden olur. Fibroblastlar ve polimorf çekirdekli lökositlerden (PMN) matris metalloproteinazlar (MMP) salınır; bunlar güçlü kollagen yıkım enzimleridir. Hastalıklı bölgede TNF- α , IL-1 β ve NF- κ B (nükleer faktör-kappaB) ligand reseptör aktivatörü (RANKL) miktarlarının artması kemik yıkımında önemli rol oynar. Diş eti oluk sıvısında kemik resorpsiyonuna özel doku yıkım göster-

geleri saptanabilir.

Periodontal hastalıklarla ilişkili üstün bakteriler Gram negatif olduklarından diş eti oluğu lipopolisakkarit (LPS)'den zengindir. LPS ve diğer toksinler diş eti oluk epiteline yayılırlar. Bakteri varlığı ilk savunma hattı olarak PMN'lerin kemotaksisine neden olur. LPS'le aktive olan monosit ve makrofajlar kemik yıkımı ile ilgili TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler salar. Aktive olan monositlerden lokal en küçük damarlarda vazodilatasyonu artıran prostoglandin E₂ (PGE₂) de salınır. IL-1 β ve TNF- α endotel hücreler tarafından hücreyel adhezyon molekül ekspresyonunu da artırır. TNF- α ve IL-1 β 'nin lokal konsantrasyonları arttığında genel dolaşıma girerler ve karaciğerin C-reaktif protein (CRP) dahil akut faz proteinleri yapmasına neden olurlar (Şekil). CRP özellikle bakteriler ve

mantarların bir membran komponenti olan C-polisakkarite bağlanır ve bir opsonin gibi iş göreyerek makrofajların fagositoz yapımını artırır. CRP aynı zamanda zarar görmüş hücelere de bağlanarak komplemanı aktive edebilir. Makrofajlar CRP tarafından uyarıldıklarında pıhtılaşma (koagülasyon) başlatıcısı olan bir doku faktörü yaparlar. Serum CRP düzeyi vücutta infeksiyon ve inflamasyonun bir göstergesidir. CRP, endotel hücre disfonksiyonu ve aterom plaklarının oluşmasında rol oynar. Kronik periodontitiste ve kardiovasküler hastalıklarda CRP düzeyi yüksektir. Aterosklerotik plakların oluşmasında damar intimasına infiltre olan ve lipidleri fagosite ederek köpük (foam) hücelere dönüşen monositlerin can alıcı bir rolü vardır. IL-1 β ve TNF- α varlığı bu monositlerin daha çok lipid almasına ve iltihap sitokinleri salgılamalarına neden olur. IL-1 β 'nin düz kas



Şekil. Periodontal inflamasyonun aterosklerotik lezyonla ilişkisi*.
* Kaynak 5'den modifiye edilerek çizilmiştir.

hücre proliferasyonunu artırabilmesi damar duvarlarını kalınlaştırır. Köpük hücreler damar duvarlarındaki ekstrasellüler matriks komponentlerini parçalayan matriks metallo preteinazlar salarlar. Bu zarar gören yerdeki kolesterol plakları yırtılabilir⁽⁵⁾.

Periodontal hastalıklar ile kardiovasküler hastalıklar (ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve inme) arasındaki ilişkiyi açıklamada en gözde hipotez sistemik inflamasyondur. Periodontal hastalık tek başına doğrudan ya da dolaylı endotel hücre disfonksiyonunu etkiler. Bu hipotezi destekleyen ilk çalışmalardan biri Türkiye’de yapılan kronik periodontitisli hastalarda endotel fonksiyonlarının başlangıç periodontal tedavisi ile iyileştiğini gösteren çalışmadır⁽¹⁷⁾.

Bununla birlikte infeksiyonun bakteriyel HSP’lere karşı immun yanıt yoluyla da aterosklerozu başlatabileceği ve ilerlemesini kolaylaştırabileceği ileri sürülmektedir⁽³³⁾. Bakteriyel LPS, sitokinler ve mekanik stres gibi faktörler endotel hücrelerinde konak hHSP60 ekspresyonunu uyarılabilir. Yapısal benzerlik nedeniyle konak hHSP’nin bakteriyel HSP olan GroEL’e karşı oluşmuş antikorlarla çapraz reaksiyonu endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişmesine yol açar⁽¹¹⁾. Ayrıca periodontal lezyonlarda, periferik kanda ve aterosklerotik lezyonlarda GroEL’e özgü T hücre varlığı ve T hücre reseptör beta zincir genlerinin GroEL ve hHSP60’a eş nükleotid sekansları olduğundan hHSP60’la çapraz reaksiyonu gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Aterosklerozun bir deney hayvanı modelinde yinelenen *P. gingivalis* inokülasyonları kontrol grubuna göre daha hızlı gelişen ve ilerleyen aterosklerotik lezyonlara neden olmuş ve buna paralel olarak anti-GroEL antikor düzeyleri de artmıştır⁽⁷⁾.

Ağız bakterileri özellikle *Streptococcus mutans*, *A.actinomycescomitans*, *T.denticola* ve *P.gingivalis* aterosklerotik plaklar, kalp kapakları, aort anevrizmaları, beyin apsesi ve eklemlerde gösterilmiştir^(19,20). Bakteremi konusunda asıl kaygı diş hekimliği girişimleri ile ilgili olmasına karşın çiğneme ve diş fırçalama gibi günlük olaylar sırasındaki bakteremi özellikle ateroskleroz yönünden dikkate alınmalıdır⁽²⁰⁾.

Tıp-diş hekimliği iş birliği

Dünya ölçeğinde kalp hastalıkları ölüm nedenleri arasında birinci sırada geldiğinden tüm dünyada ağız-genel sağlık ilişkisi büyük ilgi görmektedir. Kardiyoloji ve periodontoloji çalışanları birlikte değerlendirmeler yapmaktadır⁽⁸⁾. Toplumun bilgilendirilmesi ve kişisel olarak periodontal hastalık riskini hesaplama testleri yayınlanmaktadır⁽²⁾. Böyle bir test tabloda özetlenmiştir (Tablo).

Türkiye’de 1990 yılında başlamış ve düzenli olarak sürdürülen eşsiz bir kardiovasküler tıp projesi olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmalarına göre ülkemizde yaşı 20’nin üzerinde olan her bin erkekten 90’ında ve kadınların da 71’inde kalp ve damar hastalığı mevcuttur. Kalp damar hastalığı dağılımında Karadeniz ve Doğu Anadolu bölgelerinin başı çektiği; genetik faktörlerden çok beslenme alışkanlıklarının bu dağılımda etken olduğu; sigara içimi, yüksek kolesterol düzeyi, yüksek tansiyon, diyabet, obezite, hareketsiz yaşam tarzı, kötü beslenme alışkanlıkları gibi risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıyla kalp damar hastalıklarının gelişiminin engellenebileceği ya da en azından yavaşlatılabileceği bildirilmiştir⁽²¹⁾. Kalp sağlığı önerilerinin ülkemizde ağız diş sağlığına da katkısı olacağı açıktır. TEK HARF çalışmalarında sorgulanan risk faktörleri arasına periodontitis de katılmalıdır.

Ağız sağlığının sağlanması ve sürdürülmesi için hastalar periodontal infeksiyonların kardiovasküler sistem üzerine etkileri konusunda bilgilendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Bu konunun can alıcı boyutu tıp doktorlarının diş hekimleri ile iş birliği yapmalarının sağlanmasıdır.

Tablo. Kişisel periodontal hastalık risk değerlendirme testi.**Kaç yaşındasınız?**

Periodontal hastalık gelişme şansınız yaşlandıkça artar. Çalışmalar periodontal hastalık oranları en yüksek olanların yaşlılar olduğunu ve iyi bir ağız bakımına daha çok gereksinimleri olduğunu göstermiştir.

<40 (0)

40-65 (1)

>65 (2)

Cinsiyetiniz?

Çalışmalar kadınlar ve erkekler arasında diş eti hastalığı gelişme riskini etkileyecek genetik farklılıklar göstermiştir. Kadınlar erkekler göre ağız bakımına daha çok önem veriyor gözükmelerine karşın kadınların ağız sağlığı erkeklerinkinden daha iyi değildir. Bunun nedeni kadınların yaşamındaki hormonal dalgalanmaların diş eti dokusu dahil birçok dokuyu etkilemesidir.

Kadın (1)

Erkek (0)

Diş etleriniz kanıyor mu?

Diş etlerinin kanaması diş eti hastalığı işaretlerinden birisidir. Diş eti dokusunu elinizin üzerindeki deri olarak düşünün. Elleriniz yıkadığınızda kanıyorsa bir şeyin yanlış olduğunu bilirsiniz. Bununla birlikte eğer sigara içen biriyse diş etleriniz kanamayabilir.

Evet (1)

Hayır (0)

Dişleriniz sallanıyor mu?

Periodontal hastalık bir bakteri infeksiyonunun neden olduğu ciddi bir inflamatuvar hastalıktır; dişleri ağızınızda tutan destek kemik ve ataşman liflerin yıkımına yol açar. İhmal ettiğinizde dişleriniz sallanmaya başlar ve düşer.

Evet (2)

Hayır (0)

Bilmiyorum (1)

Diş etleriniz çekildi mi?

Diş eti hastalıklarının uyarıcı işaretlerinden birisi diş etlerinin çekilmesi ve dişlerin daha uzun gözükmeleridir.

Evet (2)

Hayır (0)

Bilmiyorum (1)

Sigara içiyor musunuz?

Araştırmalar periodontal hastalık gelişme ve ilerlemesinde en önemli risk faktörlerinden birinin sigara içmek olabileceğini göstermektedir. Sigara içenler içmeyenlerden daha çok diş taşı oluşumu, derin cepler ve destek doku kaybına uğrarlar.

Evet (1)

Hayır (0)

Son iki yılda diş hekimine gittiniz mi?

Her gün diş fırçalamak ve diş ipi kullanmak diş taşı oluşumunu en azda tutar ancak tam olarak önlemez. En az yılda iki kez profesyonel diş temizliği, diş fırçası ve diş ipiyle atladığınız yerlerdeki diş taşlarının kaldırılması için gereklidir.

Evet (1)

Hayır (0)

Diş ipi kullanma sıklığınız nedir?

Araştırmalar günlük ağız diş bakımının bir parçası olarak diş ipi kullanılmasının diş eti hastalığına neden olan bakterilerin miktarını azaltmaya yardımcı olduğunu ve bu sayede sağlıklı diş ve diş etlerine katkısı olabileceğini göstermiştir.

Gün (0)

Hafta (1)

Arada sırada (2)

Aşağıdaki genel sağlık sorunlarından hangisine sahipsiniz?

Kalp hastalığı, osteoporoz, osteopeni, yüksek stres ya da diyabet. Süren çalışmalar periodontal hastalıkların bu koşullarla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Periodontal hastalıklarla ilişkili bakteriler kan dolaşımına girebilir ve vücudun diğer yerleri için tehdit oluşturabilir. Sağlıklı diş etleri daha sağlıklı vücutla sonuçlanır.

Evet (2)

Hayır (0)

Bilmiyorum (1)

Diş eti sorununuz oldu mu?

Son yıllarda yapılan araştırmalar kronik inflamasyonun diş eti hastalıklarındaki rolü üzerine yoğunlaşmıştır. Periodontal hastalık öyküsü olanların gelecekte 6 kez daha fazla periodontal sorunlar yaşayacağı saptanmıştır. Periodontal hastalık sıklıkla sesiz seyrederek ve hastalık ileri evreye gelinceye dek belirti vermez.

Evet (2)

Hayır (0)

Hatırlamıyorum (1)

Diş eti hastalığından dolayı dişiniz çekildi mi?

Diş eti hastalığından ötürü ne kadar yakın zamanda bir diş kaybı yaşadysanız o kadar daha çok dişinizi kaybetme riskiniz yüksektir. Akıl dişi, ortodontik amaçlı ya da travma nedeniyle diş çekimi periodontal hastalık riskini artırmaz.

Evet (1)

Hayır (0)

Ailenizde diş eti hastalığı olan var mı?

Araştırmalar periodontal hastalığa neden olan bakterilerin tükürük aracılığıyla bulaşabildiğini göstermiştir. Bu nedenle ailede yaygın tükürük teması, çocuklar ve çiftler için periodontal hastalıklı olduğunda bulaşma riskini artırır. Aynı zamanda popülasyonun % 30'unda diş eti hastalığına genetik olarak duyarlı olabileceği hesaplanmıştır. Bu insanlarda çok iyi ağız diş bakımı olsa bile periodontal hastalık riski 6 kez daha çok olabilir.

Evet (2)

Hayır (0)

Bilmiyorum (1)

Sonuç: 0-5: Düşük / 6-10: Orta / >11: Yüksek

KAYNAKLAR

1. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE: Defining the normal bacterial flora of the oral cavity, *J Clin Microbiol* 2005;43(11):5721-32.
2. American Academy of Periodontology: Assess your risk of gum disease, <http://www.perio.org> (2009).
3. Avila M, Ojcius DM, Yilmaz  : The oral microbiota: Living with a permanent guest, *DNA Cell Biol* 2009;28(8):405-11.
4. Barnett ML: The oral-systemic disease connection: An update for the practicing dentist, *J Am Dent Assoc* 2006;137(Suppl):5S-6S.
5. CampS, Lei Y, Costalonga M et al: Systemic disease and the oral microbiota, "Lamont RJ, Burne RA, Lantz MS, Leblanc DJ (eds): *Oral Microbiology and Immunology*" kitabında s.361-75, ASM Press Washington (2006).
6. Costalonga M, Hodges JS, Herzberg MC: *Streptococcus sanguis* modulates type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice, *J Immunol* 2002;169(4):2189-95.
7. Dewhirst FE, Izard J, Paster BJ et al: The Human Oral Microbiome Database, <http://www.HOMD.org> (2008).
8. Ford PJ, Gemmell E, Timms P, Chan A, Preston FM, Seymour GJ: Anti-Pgingivalis response correlates with atherosclerosis, *J Dent Res* 2007;86(1):35-40.
9. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al: American Journal of Cardiology; Journal of Periodontology: The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease, *Am J Cardiol* 2009;104(1):59-68.
10. Gökalp S, G ciz Dođan B, Tek ecek M, Berberođlu A,  nl er  : Beş, oniki ve onbeş yaş çocuklarının ağız-diş sağlığı profili, *Türkiye-2004, Hacettepe Dişhek Fak Derg* 2007;31(4):3-10.
11. Gökalp S, G ciz Dođan B, Tek ecek M, Berberođlu A,  nl er  : Erişkin ve yaşıllarda ağız-diş sağlığı profili, *Türkiye-2004, Hacettepe Dişhek Fak Derg* 2007;31(4):11-8.
12. Gregory J, Seymour GJ, Ford PJ et al: Infection or inflammation: The link between periodontal and cardiovascular diseases, *Future Cardiology* 2009;5(1):5-9.
13. Hasturk H, Kantarci A, Goguet-Surmenian E et al: Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo, *J Immunol* 2007;179(10):7021-9.
14. Keijser BJ, Zaura E, Huse SM et al: Pyrosequencing analysis of the oral microflora of health adults, *J Dent Res* 2008;87(11):1016-20.
15. Lopez-Garcia P, Moreira D: Tracking microbial biodiversity through molecular and genomic ecology, *Res Microbiol* 2008;159(1):67-73.
16. Mayo JA, Zhu H, Harty DW, Knox KW: Modulation of glycosidase and protease activities by chemostat growth conditions in an endocarditis strain of *Streptococcus sanguis*, *Oral Microbiol Immunol* 1995;10(6):342-8.
17. Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O, G kbuget AY et al: Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy, *J Periodontol* 2004;75(12):1694-700.
18. Moore WE, Moore LV: The bacteria of periodontal diseases, *Periodontol* 2000, 1994;5(1):66-77.
19. Nakano K, Nemote H, Nomura R et al: Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens, *Oral Microbiol Immunol* 2009;24(1):64-8.
20. Olsen I: Update on bacteremia related to dental procedures, *Transfus Apher Sci* 2008;39(2):173-8.
21. Onat A: TEKHARF  alışması 2009, <http://tekharf.org> (2009).
22. Pallasch TJ, Wahl MJ: The focal infection theory: Appraisal and reappraisal, *J Calif Dent Assoc* 2000;28(3):194-200.
23. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE: The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites, *Periodontol* 2000, 2006;42(1):80-7.
24. Petersen PE: Global policy for improvement of oral health in the 21st century - implications to oral health research of World Health Assembly 2007, World Health Organization, Community Dent Oral Epidemiol 2009;37(1):1-8.
25. Ruby J, Goldner M: Nature of symbiosis in oral disease, *J Dent Res* 2007;86(1):8-11.
26. Socransky SS, Haffajee AD: Periodontal microbial ecology, *Periodontol* 2000, 2005;38(1):135-87.
27. Stinson MW, McLaughlin R, Choi SH, Juarez ZE, Barnard J: Streptococcal histone-like protein: primary structure of hlpA and protein binding to lipoteichoic acid and epithelial cells, *Infect Immun* 1998;66(1):259-65.
28. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI: The human microbiome Project, *Nature* 2007;449(7164):804-10.
29. U.S.Department of Health and Human Services: Oral Health in America: A Report of the Surgeon General. Rockville MD: U.S.Department of Health and Human Services, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institute of Health (2000).

30. Van Dyke TE: The etiology and pathogenesis of periodontitis revisited, *J Appl Oral Sci* 2009;17(1). pii: S1678-77572009000100001.
31. Van Dyke TE : The management of inflammation in periodontal disease, *J Periodontol* 2008;79(8 Suppl):1601-8.
32. Vriesema AJ, Dankert J, Zaat SA: A shift from oral to blood pH is a stimulus for adaptive gene expression of *Streptococcus gordonii* CH1 and induces protection against oxidative stress and enhanced bacterial growth by expression of *mrsA*, *Infect Immun* 2000;63(3):1061-8.
33. Wick G, Perschinka H, Xu Q: Autoimmunity and atherosclerosis, *Am Heart J* 1999;138(5 Pt 2):S444-9.