

PERİODONTİTİS VE ATEROSKLEROTİK KARDİOVASKÜLER HASTALIK

Aslan Y. GÖKBUGET

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
aslang@tnn.net

ÖZET

İnsan vücudu aslında bir bütündür; ancak birbirine öylesine içiçe geçmiş sonsuz sayıdaki biyolojik işlemde oluşur ki, bir bölümünde veya bir parçasında meydana gelen bir anormallik diğer birçok bölümü etkileyebilir. Bu yazının içeriğinde de bu anormalliklerden en sık rastlanana ve en komplekslerinden biri olan enflamasyon örnek gösterilecektir. Son yıllara kadar immun sistemin, birkaç nadir bağ dokusu bozukluğu dışında, sadece iyileşme mekanizmasını düzenleyen ve enfeksiyona karşı vital savunma yapan bir sistem olduğuna inanılırdı. Şimdi ise hipertansiyon, diabet, artrit, psöriasis ve bu dökümanda adı geçen diğer iki hastalık; aterosklerotik kardiovasküler hastalık ve periodontitis gibi birçok kronik hastalıkta aktif rol oynadığı bilinmektedir.

Anahtar sözcükler: *enflamasyon, kardiovasküler hastalık, periodontitis*

SUMMARY

Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

The human organism is a single unit composed of a seemingly infinite number of biologic processes so intertwined that abnormalities of almost any of its parts or processes have profound effects on multiple other body areas, exemplified in this document by the common and complex theme of inflammation. In recent years, the immune system, once believed to be only a vital defense against infection and a promoter of healing -except in the instances of a few uncommon connective tissue disorders- is now recognized as a significant active participant in many chronic diseases, including hypertension, diabetes mellitus, arthritis, inflammatory bowel disease, psoriasis, and the two diseases addressed in this document: atherosclerotic cardiovascular disease and periodontitis.

Keywords: *cardiovascular disease, inflammation periodontitis*

Periodontal hastalıklar içerisinde önemli bir yer tutan periodontitisler; mikrobiyal dental plağın (MDP'da bulunan özellikle Gram negatif mikroorganizmalar) neden olduğu dişeti, alveol kemiği ve bağ dokusunu etkileyen kronik enfeksiyon hastalıklarıdır^(2,3,7).

Periodontal hastalıkların ortaya çıkmasında; konağa bağlı faktörler, bakteriler, çevresel faktörler etkili olmaktadır. Bu faktörler hastalığın; başlama yaşı, ilerleme hızı ve doku yıkımında, tedaviye verilen yanıtta ve hastalığın şiddetinde farklılıkların oluşmasına neden olur⁽¹⁰⁾.

Kronik enfeksiyonların yol açtığı bakteriyemi ve konak kaynaklı enflamatuvar ürünler; damar endotelinin hasara uğramasına neden olarak koroner kalp hastalığına yatkınlık oluşturabilir. Aterosklerozun başlaması ve gelişmesi için endotel hasarı ve bunun neticesinde oluşan

endotel disfonksiyonu temel mekanizmadır. Hasara uğrayan damar endoteli normal fonksiyonları yerine getirememekte ve Endotel Disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır^(2,3,7,12).

Flow-mediated vasodilation (FMD)

İnvazif olmayan bir yöntem olan FMD yönteminin avantajı ölçümlerde hassasiyet ve tekrarlanabilirliğe izin vermesidir.

Brakial arterde ultrasonografi yöntemi ile ölçülen FMD ile koroner arterin asetilkoline verdiği yanıtların uyumluluk gösterdiği bildirilmiştir. Endotel disfonksiyon bu yöntemle ölçülebilmektedir⁽¹⁾.

Gram negatif bakterilerin hücre duvarlarından kaynaklanan bir LPS olan endotoksinler, periodontitisten etkilenen diş köklerinin sement yüzeylerine bağlanmakta ve hastalığın ilerleme-

si için zemin oluşturmaktadır. El aletleri ve ultrasonik aletlerin kullanılması ile hastalıklı kök yüzeylerindeki endotoksinlerin miktarında azalma sağlandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁽⁸⁾.

İnflamasyon hastalığının başlangıcından trombotik komplikasyonların ortaya çıktığı en son sürece kadar etki eder. Analizlerle ölçülen yüksek sıklıktaki CRP bulgusu; akut miyokardiyal enfarktüs ve instabil anjina pektoris, sistemik arteriyel hipertansiyon, diyabet, felç hakkında kan lipid seviyesinden bağımsız olarak önceden bilgi verir. CRP bir marker olmanın yanında endotel hücre disfonksiyonunda direkt rol alır. Eritrosit sedimentasyon seviyesi, kemoklinler, sitokinler (IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α) ve monosit kemoatraktant protein-1 seviyeleri de akut koroner bulguların olduğu bireylerde yüksektir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın sıklığı kronik enflamatuar hastalığı olan bireylerde artmaktadır; periodontitise ek olarak romatoid artrit, psöriasis, sistemik lupus eritematozus gibi kronik enflamatuar hastalıklarda, ayrıca üriner sistem ve solunum sistemi yolundaki infeksiyonlarda daha sık görülür. Arteriyel enflamasyon, arteriyel sertlik ve remodellinge birlikte, arteriyel hipertansiyonda özellikle obezlerde sistemik bir etken olarak görülür. Enflamasyonun aterosklerotik kardiyovasküler hastalığıdaki rolü rosuvastatin'in düşük LDL'li, hafif kronik enflamasyonlu bireylerde (CRP>2 mg/L) riski düşürmesiyle daha da desteklenmiştir. Kronik ateroskleroze ve akut komplikasyonlardaki enflamasyonun kesin rolü detaylı inceleme yapılması gereken bir saha olarak kalmıştır^(2,4,5).

Periodontitis ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantı hakkında yapılan araştırmaların bir kısmında iki hastalık arasında yüksek bağlantı bulunurken; bir diğer kısmında hiçbir etken bağlantı bulunamamıştır. Bu araştırmalarındaki farklılıkların sebepleri; çok çeşitli popülasyonlarda inceleme yapılması, değişik yaş gruplarında, farklı etniklerde ve coğrafik lokalizasyonlarda çalışılması, farklı ölçümlerin yapılması, periodontitisin derecesi hakkındaki farklı değerlendirmeler, farklı klinik ölçüm standartlarıdır (örn; sondalama derinliği, sondalamada kanama, dişteki ataşman kaybı seviyesi). İki

hastalık arasında ilişkinin daha fazla olduğunu düşünen araştırmaların bu doğrultuda sonuç bulmasının sebebi ise; klinik olmayan verileri (örn. sistemik antikor cevabı ya da radyografik kemik kaybı) kullanarak değerlendirme yapmasıdır. Karotisteki intimal-medial kalınlığının artışı; öncesinde kardiyovasküler hastalık geçmişi bulunmayan hastalarda, akut miyokard enfarktüsü ve felç için risk faktörü olarak değerlendirilir. Bu durum periodontitisli çoğu bireyde artmış olarak bulunmuştur ve periodontitisli hastalarda subklinik ateroskleroze bulgusuna işaret eder^(2,4,5).

Koroner arter hastalığı

Bazı eski çalışmalar CAD ve periodontitis arasında kesin bir bağlantı bulunamamış olsa da bu konuda yapılan bir meta-analiz çalışmasında; periodontitisin 1.24-1.35 oranında bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Yine başka bir meta-analiz çalışmasında CAD'de artmış periodontitis bulgusu; periodontitisin bağımsız olarak CAD'yi tetikleme olasılığını artırmaktadır. Bu iki araştırma birlikte değerlendirildiğinde iki hastalık arasındaki bağlantıyı bulabilmek için daha detaylı araştırmaların yapılması gerektiği ortaya konulmaktadır. 1200'den fazla 60 yaş altı hastada gerçekleştirilen bir çalışmada, klinik ve radyofrik olarak değerlendirme yapıldığında CAD ve periodontitis arasında 2.12 gibi yüksek miktarda doza bağlı bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki standart CAD risklerinden ve sosyoekonomik statüden bağımsız olarak bulunmuştur. 60 yaş üzerindeki erkeklerde ise bu ilişkiye rastlanmamıştır. Periodontitisin prevalansı anjiyografik CAD bulgusuyla da ilişkilendirilmiştir^(2,4,5).

Serebrovasküler hastalık

NHANES (The First National Health and Nutrition Examination Survey)'in analizlerinde ve NHANES'in epidemiyolojik takip çalışmalarında periodontal hastalık tüm serebrovasküler sistem hastalıkları için özellikle de hemorajik olmayan felç için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. 50,000'den fazla erkek sağlık uzmanının yaptığı bir takip çalışmasında (HPFS), periodontal hastalıklar 12 yıllık takip süresinin sonunda felç için bir risk faktörü olarak değer-

lendirilmiştir. Başka araştırmalarda ise ikisi arasında tam bir bağlantı bulunamamıştır^(2,4,5).

Periodontitis ve sklerotik kardiovasküler hastalık arasındaki ilişkinin mekanizması

Birçok araştırma sonucu iki muhtemel mekanizmayı desteklemektedir.

1. Periodontitis diğer bütün kronik enflamuar hastalıklar gibi sistemik enflamasyonun seviyesini yükseltir. Artmış hsCRP seviyesi de bunun bir göstergesidir. Periodontitisin tedavisi; hastalığın klinik bulgularını azalttığı gibi sistemik enflamasyonun markerlarında da düşüş sağlar.
2. Tedavi edilmemiş periodontitiste her bir periodontal cep içerisinde 10^8 - 10^{12} arasında Gram negatif bakteri bulunmuştur. Sık bulunan bakteriler ateroskleroza da bulunmaktadır.

İki hastalık arasındaki direkt olmayan ilişki ise; iki hastalığın da ortak risk faktörlerini paylaşmasıdır. Sigara kullanımı bunlardan bir tanesidir. Sigara kullanımına ek olarak aşağıda sayılan risk faktörleri hem CVD'de hem de periodontitiste görülmektedir:

- a) Diabet; periodontitis tedavisinin Tip 1 ve Tip 2 diabetli hastalarda CVD riskini düşürdüğüne dair bir çalışma yoktur.
- b) Obezite; artmış TNF- α 'yla karakterize sistemik enflamasyon, obezite ve periodontitiste de artmaktadır. Bu da iki hastalık arasındaki ilişkiyle bağdaştırılır.
- c) Lipidler; bir olgu kontrol çalışmasında periodontitis artmış plazma trigliseridleri ve total kolesterol oranıyla bağdaştırılır. Amerika'da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada periodontitisli bireylerde artmış serum kolesterol, CRP ve fibrinojen seviyesi bulunmuştur. Japonya'da ve Almanya'da yapılan diğer çalışmalarda periodontitisli bireylerde dislipidemi oranı yüksek bulunmuştur.
- d) Hipertansiyon; İsveç'te yapılan bir epidemiyolojik çalışmada (4000'in üzerinde hastada) periodontitisli bireylerde artmış hipertansiyon oranı görülmüştür. Amerika'da yapılan araştırmalarda da hipertansiyonlu bireylerde kemik kaybının arttığı görülmüştür. Yine de hipertansiyonun periodontitis için bir risk faktörü

olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır. Hipertansiyonda ve prehipertansiyonda artan hsCRP oranı sistemik enflamasyon oluşturduğunun bir göstergesidir^(8,9,10,11).

Ağır depresyon, fiziksel inaktiflik, ailede CVD ve periodontal hastalık varlığı, ilerlemiş yaş, cinsiyetin erkek oluşu aterosklerotik CVD için diğer risk faktörleridir ve periodontitiste de görülür.

Enflamasyon hipotezi periodontitis ve aterosklerozis arasındaki bağlantıyı açıklamasına rağmen, iki hastalık arasındaki mekanizmanın tam olarak açıklanması ve CVD riskini düşürmek için daha detaylı araştırmaların yapılması gerekmektedir. İleri araştırmalar için yanıtlanması gereken sorular:

1. Periodontitis CVD için bağımsız bir risk faktörü müdür ?
2. Periodontitis aterosklerotik CVD için bağımsız bir risk faktörü müdür, aradaki mekanizma nedir ve ateroskleroze hangi seviyesinde ya da seviyelerinde etkilidir?
3. Periodontitisin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığına bakılmadan, periodontitisli bireyler CVD açısından normal popülasyona göre farklı şekilde mi tedavi edilmelidir ?
4. Periodontal tedavi girişimleri direkt olarak aterosklerotik plak oluşumunu ve miyokard enfeksiyonu gibi komplikasyonları engeller mi ?
5. Toplum içinde genellikle periodontal hastalık tedavi ve tespit edilmemiş olarak bulunduğu için hangi önlemler CVD'li hastalarda tespiti ve tedavisini kolaylaştırır ?
6. Antibiyotik tedavisi gerektiren CVD'ye sebep olan spesifik bir oral mikrobiyal patojen var mıdır?
7. Periodontal hastalığın enfeksiyonel katkısının yanında endoksinlerin kana karışması CVD ve periodontitis arasında bir bağlantıya sebep olur mu ?
8. Akut miyokardial enfarktüsler gibi durumlar periodontitisin kötüleştiği dönemlerde daha mı sık görülür ?
9. Kalsiyum kanal blokerları hiperplazi dışında direkt periodontal mekanizmayı etkiliyor mu, etkiliyorsa ne kadar ?

10. Kalsiyum kanal blokerları dışında periodontitis üzerine etki eden başka kardiovasküler ilaç mevcut mudur ?^(2,4,5,6).

KAYNAKLAR

1. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations, *J Am Coll Cardiol* 1995;26(5):1235-41.
2. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: Epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease, *J Periodontol* 2005;76(11): 208-2100. DOI 10.1902/jop.2005.76.11-S.2089
3. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery; A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force, *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):257-65.
4. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease, *J Periodontol* 2009;80(7):1021-32.
5. Kinane DF, Lowe GD. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease, *Periodontol 2000* 2000;23:121-6.
6. Loesche WJ. Periodontal disease link to cardiovascular disease, *Compend Contin Educ Dent* 2000; 21(6):463-6.
7. Lowenguth RA, Greenstein G. Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy, *Periodontol 2000* 1995;9:14-22.
8. Maidwell-Smith M, Wilson M, Kieser JB. Lipopolysaccharide (endotoxin) from individual periodontally involved teeth, *J Clin Periodontol* 1987;14(8):453-6.
9. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may effect systemic diseases. Inversion of a paradigm, *Ann Periodontol* 1998;3(1):108-20.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis, "Braunwald E (ed). A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th edition" kitabında s.1105-25, W.B. Saunders Company, Philadelphia (1997).
11. Scannapieco FA. Position paper. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases, *J Periodontol* 1998;69(7):841-50.
12. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I et al. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double blind, placebo-controlled study, *Clin Endocrinol* 2002;56(4):493-501.