

Periodontal Hastalıklar Kalp-Damar Hastalıkları İçin Bir Risk Faktörü Olabilir mi?

Can Periodontal Diseases Be a Risk Factor for Cardiovascular Diseases?

Eralp BUDUNELİ GÜL ATILLA

Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, İzmir

Özet

Periodontitis, çeşitli lokal ve genel risk faktörlerinin etkili olduğu çok faktörlü, kronik, enflamatuvat bir hastalıktır. Tanımlanmış risk faktörler arasında sigara kullanımı, diyabet ve düşük sosyo-ekonomik durum sayılabilir. Günümüz dünyasında en yaygın ölüm nedenlerinden biri olan kalp-damar hastalıkları da çok faktörlülük özelliğini taşır. Son 10 yılda yapılan araştırmalarda ağız sağlığının kötü olması ile kalp-damar hastalıklarının ortaya çıkışı arasında ilişki olabileceği ileri sürülmektedir. Bu ilişkiye açıklamak üzere öne sürülen çeşitli görüşler olmasına karşın, henüz hiçbirini kesinlik kazanamamıştır.

Bu derlemenin amacı, periodontal hastalıklar ile kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkiyi araştıran yazınlarda elde edilen sonuçları ve bu ilişki için öne sürülen olası mekanizmaları sunmaktır.

Anahtar sözcükler: periodontal hastalıklar/risk faktörleri, kalp-damar hastalıkları/risk faktörleri, ateroskleroz

Abstract

Periodontitis is a multifactorial, chronic, inflammatory disease where a number of local and generalised risk factors are effective. Smoking, diabetes and low socio-economic status are among the defined risk factors of periodontitis. Cardiovascular disease, which is one of the most common causes of death is also multifactorial. Several studies conducted in the last decade reported a possible relationship between poor oral health and cardiovascular disease. Various hypothesis has been debated in order to explain this relationship, yet none has been proven.

The purpose of the present review is to provide an overview of the studies investigating the relationship between periodontitis and cardiovascular disease and the suggested mechanisms.

Keywords: periodontal diseases/risk factors, cardiovascular diseases/risk factors, atherosclerosis

Giriş

Kalp-damar hastalıkları, erişkin bireylerin ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün istatistiklerine göre, 1995 yılında dünyada yaklaşık 14 milyon insan, kalp-damar hastalıkları nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu sayı tüm ölümlerin %20'sini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde bu oran %50'ye kadar çıkmaktır ve kalp-damar

hastalıkları ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise aynı oran %16 civarında olup, bu hastalıklar ölüm nedenleri sıralamasında üçüncüdür.¹ Diğer taraftan periodontal hastalıklar, insanlarda çok yaygın görülen kronik enflamatuvat hastalıklar arasında önemli yer tutmaktadır. Gram-negatif anaerop ve fakultatif anaerop bakterilerin neden olduğu periodontitis, diş çevreleyen yumuşak ve sert destek dokularda

kalıcı hasarlara neden olarak dışın kaybedilmesine yol açmakla ve günümüzde de erişkin bireylerdeki dış kayıplarının başlıca nedeni olmayı sürdürmektedir.

Diyabet, Crohn hastalığı, lösemi, nöropeni gibi çeşitli sistemik hastalıklar ile gebelik ve puberte dönemindeki hormonal değişikliklerin periodontal dokuları olumsuz etkileyebileceğini bilinmektedir.^{2,3} Son yıllarda ise periodontal hastalıkların sistemik durumlarla etkileşimi dikkat çekmeye başlamış ve özellikle kalp-damar hastalıklarının periodontal hastalıklardan nasıl etkilendiğini ortaya koymayı hedefleyen araştırmalar yapılmıştır (Tablo). Bu derlemenin amacı, periodontal hastalıklar ile kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaları ve bu ilişki için ileri sürülen olası mekanizmaları bir arada sunmaktadır.

Kalp-damar hastalıkları genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşmaktadır.^{4,5} Genetik faktörler arasında yaş, lipit metabolizması, şişmanlık, hipertansiyon, diyabet, fibrinojen seviyesi, trombosit polymorfizmi sayılabilir. Çevresel faktörleri ise; sosyo-ekonomik durum, egzersiz, stres, diyet, non-steroid anti-enfamatuar ilaç dozu, sigara kullanımı ve kronik enfeksiyonlardan oluşturmaktadır. Bugüne kadar kalp-damar hastalıklarının ortaya çıkışıyla ilgili birçok risk faktörü tanımlanmış olmakla beraber, sigara kullanımı, hipertansiyon, şişmanlık, diyabet, yüksek kolesterol düzeyleri ve genetik faktörler gibi konvansiyonel risk faktörleri kalp-damar hastalıklarının sıklığındaki ve şiddetine de etkili olan ilişkileri açıklamak için yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda yapılmış olan dişhekimliğine ait epidemiyolojik araştırmalar sonucunda, kalp-damar hastalıkları ile periodontitis arasında göreceli bir risk ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir.⁶⁻¹¹ Endokarditte oral bakterilerin etkili olduğunu bildirilmesi bu neden-sonuç ilişkisi için başlangıç noktası olmuştur.¹² 1990'lı yıllarda yapılan olgu-kontrol incelemeleri ve uzun süreli takip araştırmaları periodontal durum ile koroner kalp hastalıkları arasında ilişkiyi işaret etmektedir. Farklı toplumlarda yapılan bu araştırmalar sonucunda, iki hastalık arasında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak zayıf veya orta derecede bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir. Günümüzde araştırmacılar bu ilişkinin olası mekanizmalarını aydınlatmaya çalışmaktadır.

Ağzı sağlığı ve kalp-damar hastalıkları arasındaki olası ilişkiyi araştıran çalışmalar

Periodontal durum ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma 1963 yılında Mackenzie ve Millard¹³ tarafından gerçekleştirılmıştır. Araştırmacılar ateroskleroz grubunda alveol kemigi kaybının sağlığı kontrol grubundan daha fazla olduğunu belirtmekle birlikte, farklı istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır. Syrjänen ve arkadaşları¹⁴ 1989'da dental hastalıkların hastayı tromboembolik bozukluklara yatkın kılabileceğini bildirmiştir. Bu araştırmada, periodontal ve dental enfeksiyonların şiddeti, süpürasyon varlığı değerlendirilmiş ve erkeklerde şiddetli kronik dental enfeksiyonun cerebral enfarktüs ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Mattila ve arkadaşlarının⁶ Finlandiya'da yürütükleri çalışmalar ağız sağlığı ile kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkiye dair kanıtlar ortaya koymuştur. Araştırmacılar 1989 yılında ilk araştırmalarında, yakın zamanda akut miyokart enfarktüsü geçirmiş 100 hastayı kendileri tarafından geliştirilen dental indeksi kullanarak değerlendirmiştir.⁶ Bu indeks ile çırık diş sayısı, periodontal ceplerin yaygınlığı, periapikal lezyonların ve perikoronitisin varlığı değerlendirilmiştir. Sistemik durum ise serum kolesterol düzeyleri, triglycerit, HDL konsantrasyonları, enfeksiyon öyküsü, sigara alışkanlığı, hipertansiyon ve sosyo-ekonomik durum aracılığıyla incelenmiştir. Araştırmacılar dental indeks değerlerini miyokart enfarktüsü geçirmiş grupta kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır. Ayrıca, kötü ağız sağlığı ve kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkinin yaş, lipit düzeyleri, hipertansiyon ve sigara alışkanlığından bağımsız olduğunu ortaya koymuştur. Aynı araştırmacılar 1993 yılında ise erkek hastalarda dental indeks değerleri ve anjiyografi ile saptanan şiddetli koroner ateromatozis arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu saptamışlardır.¹⁵ Bu grubun üçüncü araştırması, gerek dental muayenelerin yapıldığı gerekse de koroner arter hastalığı için konvansiyonel risk faktörlerinin değerlendirildiği toplam 214 koroner arter hastasının 7 yıllık takibini içermektedir.⁷ Daha önceki iki çalışmada olduğu gibi bu araştırmada da ağız sağlığının kötü olmasının koroner arter problemlerinin ilerlemesi için risk yarattığı bildirilmiştir. Ancak ağız sağlığı ile koroner arter hastalığı

arasındaki bu ilişki neden-sonuç çerçevesinde değerlendirilmemiştir. Diğer taraftan, başka faktörlerden bağımsız olarak dental indeks değerlerinin serebral iskemi ile ilişkili olduğu ve bu ilişkide özellikle periodontal durumun rol oynadığı da saptanmıştır.¹⁶

Yaşları 45 ile 64 arasında değişen 1384 erkek hasta üzerinde Paunio ve arkadaşlarının¹⁷ yürüttüğü bir araştırmada, koroner arter hastalığına ait konvansiyonel risk faktörleri ile birlikte eksik diş sayısı da değerlendirilmiştir. Araştırma modeli tartışmalı ve açıklayıcı değişkenler kısıtlı olmakla birlikte, sonuçlar diş sayısının sigaradan daha etkili bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. DeStefano ve arkadaşları⁸ yaşları 25 ile 74 arasında değişen yaklaşık 10000 bireyde Amerika'da yürütülen 1. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi çalışmasının verilerini değerlendirmiştir. Daimi dişlerdeki çürük sayısı, periodontal hastalık şiddeti ve oral hijyen indeksi değerlerine göre, periodontitis grubunda koroner kalp hastalığı riskinin gingivitis ve total dişsiz gruplarına göre %25 daha fazla olduğu sonucunu elde etmişlerdir. Periodontitisli bireyler ile total dişsiz bireyler birlikte değerlendirildiğinde, bu risk oranı %70'e kadar çıkmıştır. Beck ve arkadaşlarının¹⁸ erkek hastalar üzerinde yürüttükleri araştırmada ise koroner kalp hastalığı, ölümcül koroner kalp hastalığı ve inme insidanslarının, hastaların başlangıçtaki periodontal durumları ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Yüksek düzeyde alveol kemiği kaybının koroner kalp hastalığı riskini %50 oranında artırdığı belirlenmiştir. Bu araştırmada da öncekilerde olduğu gibi, modelin risk faktörleri yönünden kapsamlı tartışmalı olmakla birlikte, ağız sağlığı ile kalp sağlığı arasındaki ilişkinin gücü dikkat çekicidir. Loesche ve arkadaşları¹⁹ da 60 yaş ve üzerindeki 320 bireyde oral parametrelerin kalp-damar hastalıkları açısından diyabet, sigara kullanımı ve kolesterol düzeyi gibi bilinen risk faktörlerinden daha kuvvetli ve bağımsız ilişkisi olduğunu belirlemiştir. Bir başka araştırmada ise, ağız ve diş sağlığının kötü olmasının sigara kullanımı ile birlikte kalp-damar hastalıklarına bağlı ölümler için risk faktörü olabileceğini belirtmiştir.²⁰

Periodontal durum ile akut miyokart enfarktüsü arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yürüttüğümüz araştırmamızda,⁹ akut miyokart enfarktüsü geçirmiş 60 hasta (yaş ortalaması

53,8±9,5 yıl) ve kronik koroner kalp hastalığı olan 60 hasta (yaş ortalaması 58,5±11,6 yıl) klinik olarak incelenmiştir. Hastaların tümünde hipertansyon, diyabet ve sigara içme alışkanlığı kaydedilmiş, eksik diş sayısı, restorasyonlar, sondalandan cep derinliği ve sondalandama kanama yüzdesi belirlenmiştir. Ayrıca, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit ve açlık kan şekeri seviyeleri saptanmıştır. Sondalandan cep derinliği ≥4 mm olan bölge sayısı, sondalandama kanama olan bölge yüzdesi, restorasyon sayısı, sigara kullanımı ve trigliserit seviyesinin miyokart enfarktüsü ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Elde edilen sonuçlar, periodontal hastalığın miyokart enfarktüsü ile ilişkili olduğunu ve kronik koroner kalp hastalığı olanlara kıyasla miyokart enfarktüsü geçirmiş hastalarda periodontal hastalığın daha yaygın görüldüğünü ortaya koymuştur.

Yukarıdaki araştırmaların aksine, 1996 yılında Joshipura ve arkadaşları²¹ tarafından yayınlanmış bir araştırmada, 44119 erkek sağlık personelinin kendi bildirdikleri bilgilere dayanarak periodontal hastalık öyküsü ve mevcut diş sayısı ile koroner kalp hastalığı arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada sağlık personeli yer aldığı için, sosyo-ekonomik durum ve yaşam tarzının standardize edilmiş olduğu düşünülebilir. Ancak, verilerin muayene ya da ölçüme değil, bireylerin kendi yorumlarına dayanması önemli bir eksiklik olarak görülebilir. Genco ve arkadaşları²² diyabet prevalansının yüksek olduğu Amerikalı toplumda çalışmalarına aldığı bireyleri 10 yıla kadar takip etmişler, tüm yaş gruplarında alveol kemiği seviyesinin kalp-damar hastalıkları ile ilişkili olduğunu bulmuşlar, ancak bu durumu çok değişkenli analizde saptayamamışlardır. Diğer taraftan, Hujoel ve arkadaşları²³ periodontal hastalık ile koroner hastalık arasında neden-sonuç ilişkisine dair geçerli kanıt bulamamışlardır. Mattila ve arkadaşları²⁴ 2000larındaki araştırmalarında, 85 koroner arter hastası ve 53 sağlıklı bireyi çalışmalarına almışlardır. İki grup arasında dental indeks değerleri yönünden istatistiksel anlamlı fark bulamasalar da erken yaşta ileri periodontal hastalık görülmesinin yine erken yaşta koroner arter hastalığına yakalanma yönünden risk faktörü olabileceğini ileri sürmüştür.

Bugüne kadar kalp-damar hastalıkları ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yapılmış olan çoğu araştırmada her iki hastalık için de riskin

erkek hastalarda daha yüksek olduğundan söz edilmektedir.²⁵ Ancak bu durum kadınların hastalıktan etkilenmemesinden değil, araştırmalara genellikle sadece erkek hastaların dahil edilmesinden kaynaklandığı görülmektedir. Ayrıca, ağız diş sağlığı ve kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkiye araştıran bu araştırmaların çoğuluğunda spesifik olarak periodontal durum değerlendirmesi yapılmamış, eksiksiz ve çürük dişlerin varlığı gibi bulgular da değerlendirilmiştir. Bu durumda, saptanan ilişkinin periodontal sağlığa ne derece bağımlı olduğunu yorumlamak güçtür.

Kalp-damar hastalıkları ile periodontal hastalıklarının ilişkisinde olası mekanizmalar

Ateroskleroz büyük-korta boy muskuler ve büyük elastik arterlerde oluşan ilerleyici özellikle bir hastalık olarak tanımlanır. Ateroskleroz koroner kalp hastalığı ile miyokart ve serebral enfarktüse yol açabilmektedir. Bu hastalığın ileri lezyonu aterom olarak adlandırılır. Aterosklerozun damar içindeki karakteristik lezyonu olan aterom plaqı parçalanmış hücreler, kolesterol-ester kristalleri, lipit yüklü köpük hücreler, fibrin, fibrinojen gibi plazma proteinleri içerir. Bu plaqın çekirdeğinde hipertrofik düz kas hücreleri, makrofajlar ve az sayıda T lenfositin bulunduğu bir hücresel infiltrat bulunur. Aterom plaklarının varlığı, trombosit agregasyonunu kolaylaştırmayı nedeniyle tromboz riskini artırır. Ayrıca bu plaklar arterlerin tıkanmasına ve uzak bölgelerde enfarktüse yol açabilir. Miyokart enfarktüsü, çoğunlukla aterom plaklarının yırtılmasıyla aterosklerozun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır.^{26,28}

Ağız sağlığının bireyin genel sağlık durumu üzerine etkileri olabileceği ilk kez M.Ö. VII. yüzyılda Asurlular tarafından ileri sürülmüştür.²⁹ Bugüne kadar yapılan araştırmalarda, periodontit ve kalp-damar hastalıkları arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Bu ilişkinin varlığını düşündüren bulgular şöyle sıralanabilir:

- Periodontopatojenlerin aterom plaklarında veya trombotik yapıarda bulunmaları,³⁰
- Periodontitte etkili olan enflamatuvlar mediatörlerin aterom plaqı veya trombotik yapıarda da mevcut olması,^{31,32}

c) Her iki hastalık için ortak predispozan mekanizmaların rol oynaması,

d) Yukarda sayılan mekanizmaların bileşimi.

Viral ve bakteriyel patojenlerin aterosklerozun başlamasında doğrudan veya dolaylı rol oynadıkları bilinmektedir. Enfeksiyonların ateroskleroz oluşumunda etkili olan faktörler genel olarak; monosit kaynaklı sitokinler, özellikle periodontal hastalık gibi Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda varolan lipopolisakkaritler (LPS) ve hiper-reactif monositler olarak sayılabilir. Gram-negatif bakterilerin yoğun olması, dişeti oluğu sıvısında proenflamatuv sitokinlerin bulunması, enflamatuv sitokinler ve immün hücrelerin olaya katılması, periferik fibrinojen ve lökosit düzeylerinin ilişkisinin yanı sıra hastalığın yaygınlığı ve kronikliği nedeniyle periodontal hastalıklar kalp-damar hastalıklarına eğilim yaratır.³³ Periodontal enfeksiyonlar ayrıca LPS, enflamatuv sitokinler ve mikroorganizmaların kendilerinin neden olduğu tekrarlayan damarsal etkiler ile ateroskleroz ve tromboembolik olayların patogenezine doğrudan da katılabılır. Periodontitis, sistemik enflamasyonun bir göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) düzeylerini artırır, diğer bir deyişle hafif düzeyde bir akut faz yanıtına yol açarak önemli damarsal etkiler yaratabilir.³⁴

Kalp-damar hastalıkları ile periodontal hastalık arasındaki ilişkide enfeksiyon üzerinde durulmaktadır ve enfeksiyonların aterogenez ile tromboembolik olayların başlıca nedeni olduğu ileri sürülmektedir.^{13,14} Gram-negatif bakteriler veya bunların endotoksinleri hayvan modellerinde sistemik olarak uygulandığında büyük damarlar içerisinde enflamatuv hücre infiltrasyonu, vasküler düz kas proliferasyonu, damardaki yağların dejenerasyonu ve damar içi pihtlaşmaya yol açmaktadır.³⁶ Bakterilere bağlı damarsal patoloji ile aterogenez mekanizması arasındaki belirgin benzerlikler, genetik ve beslenme faktörlerinin yanı sıra kaynağı bilinmeyen enfeksiyonların da kalp-damar hastalıkları açısından önemini düşündürmektedir.^{14,35} Periodontal cep, virülent bakterilerin kan dolaşımına girmesine, cep epitelii ve vasküler endotel gibi hücre bariyerlerine yapışmasına ve kolonize olmasına imkan sağlar. Hücre diş membranında LPS kapsülü olan periodontopatojenler kalp-damar hastalıkları ve periodontitinin patogenezi ile ilişkili önemli miktarda sitokin üretimine

neden olur. Dental enfeksiyonlar, ateroskleroz ve miyokart enfarktüs riskine yardımcı olabilirler. Haraszthy ve arkadaşlarının³⁶ aterom plağında polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction (PCR)) yöntemiyle *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans* gibi Gram-negatif periodontopatojenlerin varlığını göstermiş olmaları bu görüşü desteklemektedir.

Enfeksiyonlar lipit metabolizmasında ateroskleroz'a zemin hazırlayan değişiklikler yapabilir ve plazma fibrinojen düzeylerini artırrılar. Bu akut faz proteinleri ile aterosklerozda ve enfeksiyöz karakterli periodontal hastalıkta varolan enfeksiyonun durumu arasında önemli bağlantı vardır. Bir periodontal cepte $10^7\text{-}10^8$ bakteri bulunur.³⁷ Bakterilerin ürünleri komşu diseti bağ dokusunun damarsal yapılarına kolaylıkla geçebilir. Orta veya ileri derecede bir periodontitis olsusunda cep epitelinin yüzeyi genişler ve ülsere hale gelir. Bu durum, kök yüzeyindeki bakteriler ile enflame dokunun hücre ve damarları arasında karşılıklı alışverişe imkan sağlar. LPS, periodontal cep içindeki mikroorganizmaların bir ürünüdür ve plazmada genellikle serbest değil, plazma proteinlerine bağlı halde bulunur. Bakteriyemide ise plazmada serbest LPS bulunabilir. Diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesi ile akut ve kronik apse gibi olaylarda bakteriyemi oluşur ve Gram-negatif mikroorganizmalar dolaşma geçer. Dolaşındaki bu mikroorganizmalar LPS'leri aracılığı ile lipit metabolizmasını etkileyebilir. LPS ile LPS bağlayan protein (LBP) birleşir ve oluşan bu kompleks CD14 reseptörune bağlanır. Böylece hücresel aktivasyon gerçekleşir. Sonuç olarak, adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar, subintimal lökosit infiltrasyonu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu gerçekleşir.³⁸

Periodontal cep ile hemostatik mekanizmalar arasında karşılıklı etkileşimden söz edilmektedir. Periodontitste plazma fibrinojen konsantrasyonu ve beyaz kan hücrelerinin sayısında artış olmaktadır. Bu artışlar hem ateroskleroz hem de tromboz oluşumunu hızlandırarak koroner kalp hastalığına yol açabilir. Kanın kendisinde veya kan yapan organlarda meydana gelen hiperfibrinojenemi gibi değişikliklerin, enfeksiyonların iskemik hastalık riskini artırmadaki ortak etkilerine temel oluşturabileceği düşünülmektedir.^{38,39} Bu etkilerin ortaya çıkışında 4 temel olay vardır; ateroskleroz, parçalanan aterosklerotik plak bölgesinde arterial tromboz, tromboemboli-

lizm ve kanın viskozite değişiklikleri. Ateroskleroz, damarın intima ve media tabakalarında ve özellikle bifurkasyon veya kıvrılma alanları gibi kan akımının bozulduğu bölgelerde ortaya çıkan kalınlaşmalarıdır. Bu hücresel reaksiyonlar, endotel yaralanmalarına yanıt olarak ve çeşitli sitokinler ile büyümeye faktörleri tarafından yönlendirilerek ortaya çıkabilirler.⁴⁰ Enfeksiyonlar, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve oksidanlar bu tür damar yaralanmalarına yol açabilmektedir. Ayrıca, periodontal hastalık ile von Willebrand faktör antijeni arasında da bir bağlantı gösterilmiştir.⁴¹ Bir glikoprotein olan bu antijeni vasküler endotel hücreleri ve megakaryositler sentezler. Gram-negatif bakterilerin endotoksinleri endotel hücrelerinden bu antijenin salimini uyarır.⁴² Bu bulguların, periodontal hastalık ile kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkinin mekanizması yönünden önemli olduğu düşünülmektedir.

Beck ve arkadaşlarının¹⁸ ileri sürüdüğü görüşe göre, hiperenflamatuvlar monosit fenotipinin pozitif olması bireyleri ateroskleroz, koroner kalp hastalığı ve periodontitis açısından risk altına sokmaktadır. Ayrıca, diyet gibi bazı faktörlerin bu fenotipi etkileyerek hem ateroskleroz hem de periodontal hastalığın ortaya çıkışında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Hiper-reaktif mononükleer fagositlerin sigara içen kişilerde ve periodontal hastalık varlığında görüldüğü bilinmektedir. Damar içinde yüksek pro-enflamatuv sitokin salımı, LPS varlığı, matris metalloproteinaz (MMP) aktivitesi veya prostaglandin (PG) ve proteaz salımı lökositlerin hiper-reaktif şekilde uyarılmasına neden olur. Bu özellikle lökositler başka bölgelerde, özellikle de kan akımının bozulduğu yerlerde, aterosklerozu ilerletir. LPS uyarımı sonucunda hiper-reaktif monositler interlökin-1 beta (IL-1 β), PGE₂ ve tümörü nekrose eden faktör-alfa (TNF- α) gibi proenflamatuv sitokinleri yüksek düzeyde salgılar. Periodontal hastalıklarda etkili olan bakterilerin LPS'leri dolaşma geçerek hiper-reaktif lökositleri uyarabilir ve aterom plaqı oluşmasında rol oynayabilir. Bu durum, periodontitis ile aterom plaqı oluşması arasındaki mekanik bağlantıyı açıklayabilir.

Periodontal patojenlerin tromboembolik olayları tetikleyebileceğine dair bulgular vardır.³⁶ Trombosit reseptörlerine sahip olan tip III kollagen damar duvarının basal membranında bulunur. Normalde bu reseptörler endotel hücreleri ile örtülüdür ve

boylece dolaşımındaki kan hücreleri ile temasları engellenir. Travma veya zararlı uyarılar bu reseptörleri açığa çıkararak hemostaz veya trombozu başlatan önemli sinyalleri sağlar. *Streptococcus sanguis* gibi *P. gingivalis*'in de benzer trombotik tetikleyici olarak rol oynayabileceği bildirilmiştir.^{43,44} Bu bulgulara dayanarak periodontal patojenlerin sistemik olarak dolaşımda bulunabileceği ve tromboembolik tetikleyici olabileceği düşünülebilir.

Bakterilerin LPS'leri damarsal uyarılar sonucunda monositlerin ürettikleri IL-1, interlökin-6 (IL-6), TNF- α ve tromboksan A₂ gibi proenflamatuar sitokinlerin üretimini artırır. Bu sitokinler trombosit yapışmasını ve kümelenmesini başlatır, lipoprotein lipazları inhibe eder, lipit yüklü köpük hücrelerinin oluşmasını ve intima içinde kolesterol depolanmasını kolaylaştırır.²⁶ Böylece kandaki lipit düzeyi artar. Monositlerin salgıladıkları bu sitokinler trombosit kaynaklı büyümeye faktörü (PDGF) ile birlikte düz kas hücrelerinin proliferasyonunu artırır ve damar duvarının kalınlaşmasına yol açar. Bu kalınlaşmaya, aterom plagi olmasını da koymaktadır. Monositlerin sitokinleri endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da artırır, hücre bölünmesini ve fibrinojen üretimini uyarır. Bu sitokinlerin söz edilen etkilerinin oluşması için gerekli kan konstantrasyonuna ulaşmaları gereklidir, bu da sepsis gibi ciddi durumlarda mümkündür. Diğer taraftan, kronik periodontal hastalıkların proenflamatuar sitokinlerin kan düzeylerini yükseltebildiğini bildiren bazı çalışmaların olması,^{45,46} kalp-damar hastalıkları ile periodontal hastalıkların ilişkisini ortaya koymakta onem taşıyabilir.

Diğer taraftan, Offenbacher ve arkadaşları⁴⁷ periodontitİN kalp-damar hastalıkları için önemli bir risk faktörü olabileceğini açıklamak üzere 'periodontitis-aterosklerozis sendromu (PAS)' terimini önermişlerdir. Araştırmacılar, kalp-damar hastalıkları için serum lipit düzeyleri, vücut ağırlığı ve kan basıncı kadar periodontitİN de güçlü bir risk faktörü olabileceğini belirtmektedirler. İnce için ise sigara kullanımı, kan basıncı ve kişinin eğitim düzeyi kadar periodontitİN etkili olduğu kabul edilmekte, sa-

dece ailede inme öyküsünün varlığı bunlardan daha güçlü görülmektedir. Bu noktada kişiyi hem kalp krizi, hem de periodontitis açısından risk altında bırakan yatkınlık genlerinin var olabileceği görüşü gündeme gelmektedir. Aterosklerozis riskinin artışında periodontitisin şiddeti değil, yaygınlığı daha etkili bulunmaktadır. Burada öne sürülen mekanizma temel olarak periodontitisin neden olduğu enflamatuar reaksiyonlara dayanmaktadır ve özellikle de periodontitisin serbest oksijen radikallerini uyararak aterogenezde anahtar rol oynayan lipitlerin oluşmasına ve böylece de aterogenezin artmasına yol açabileceğini düşünülmektedir.

Bugüne kadar yapılmış olan araştırmalarda, periodontal hastalıklar ile kalp-damar hastalıkları arasındaki ilişkinin varlığını destekleyen sonuçlar ortaya konmaya çalışılmıştır. Ancak, bu ilişkinin niteliği tam olarak belirlenemediği gibi, henüz bir neden-sonuç çerçevesine de oturtulamamıştır. Acaba periodontal hastalıkların tedavi edilmesi kalp-damar hastalığı riskini azaltmadan etkili olabilir mi? Acaba periodontistler periodontal tedavi ile bir anlamda hayat kurucusu mı olmaktadır? Özellikle, kalp-damar hastalıkları için riskin periodontal tedavi ile azaltılabilceğinin kanıtlanması bu konuda çok önemli bir gelişme olacaktır.

Hastalıkların nedenini araştıran çalışmaların deneyel olmaları gereklidir. Ancak, insanlarda deneyel araştırma yapılması ile ilgili etik sorunlar nedeniyle, rasgele ve kontrollü çalışmalar da deneyel olarak kabul edilmektedir. Rasgele ve kontrollü çalışmalarında bilinmeyen faktörler de dengelenmiş olur. Bilinen faktörlerin standardize edilmesi, bilinmeyenlerin de standardize edilmiş olacağı anlamını taşıyabilir ve bu durum da gözlem sonuçlarının değerini artırabilir.³² Periodontal hastalıkların aterogenezdeki rolünü kanıtlamak ve ağırlığını belirlemek için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Periodontitisin kalp-damar hastalıkları yönünden risk faktörünü olduğunu söyleyebilmek için prospektif, kontrollü, çok merkezli, rasgele seçilmiş ve çok sayıda hasta içeren araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Tablo. Dentel enfeksiyonlar ile kalp damar hastalıkları ilişkileri araştırılmışa yönelik çalışma sonuçları

Araştırmalar, yıl	Hasta sayısı ve özellikleri	Dental parametreler	Kalp damar parametreleri	Bulgular
Mackenzie ve ark. 1963 ¹³	60 diyabet hasta, 64 şüpheli diyabet, 54 diyabetiz aterosklerotik, 74 sağlıklı	Alveol kemik kaybı, interdental diş taşı	Ateroskleroz, kan geçen düzen	Kemik kaybı; aterosklerotik grubu kontrol grubu ile benzer seviyede, ateroskleroz grubunun %62 sindirim kontrol grubundan daha fazla bulunmuş (jark istatistiksel olarak anlamsız).
Syrjänen ve ark. 1989 ¹⁴	40 akut seyrbil entartitus hasta, 40 kontrollü	Total dental indeks	23 hastaada aortaservikal anjiyografi	Erikkelerde kötü ağız sağlığı ve seyrek entartitus arasında ilişkilendirilmiş.
Mattila ve ark. 1989 ¹⁵	100 akut myokart entartitus hasta, 102 kontrol	Total dental indeks, fantomgraf indeksi	Sigara kullanımı, tansiyon, kolesterol, trigliseryit, serum C peptit konjantasyonu, diyabet	İncelenen dijital faktörlerden bağımsız olarak kötü ağız sağlığı ve koroner kalp hastalığı arasında ilişki bulunmuştur.
Praunio ve ark. 1993 ¹⁷	*384 erkek	Toplam diş sayısı	Anjira veya myokart entartitus öyküsü, sigara kullanımı, kolesterol, hipertansyon, sosyo-ekonomik durum	Eksik diş sayısı ilişkili kalp hastalığı için bağımsız risk faktörü olabilir. Eksik diş sayısı ile iskeletik kalp hastalığı arasında sigaradan daha kurveli ilişki bulunmuştur.
Kweider ve ark. 1993 ¹⁸	50 periodontal hastaklı birer, 50 kontrol	Plak indeksi, gingival indeks, CPITN	Sigara kullanımı, sosyal durum, plazma fibrinogen ve beyaz kan hücreleri sayısı	Periodontal hastalık grubunda fibrinogen ve beyaz kan hücresi sayıları anormal olarak yüksese, burlar parodontal hastalığı ile kalp damar hastalıkları arasındaki ilişkide yön endüstri orasıdır.
Mattila ve ark. 1993 ¹⁵	Koronar amiyografi yapılan 100 hasta	Total Dental İndeks	Koronar arter deralline deretmesi, tansiyon, sosyal durum, myoçart entartitus öyküsü, sigara kullanımını, kolesterol, diyabet, vücut ağırlığı indeksi	Erikkelere dentel enfeksiyon ile koroner ateromatоз eşdeğerdir. Arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Dentel enfeksiyon klasik risk faktörlerin dışındaki koroner arter hastalığı süddet ile bağımsız ilişkili gösteren tek faktördür.
De Stefano ve ark. 1993 ¹⁹	9760 birey	Çırık diş sayısı, periodontal hastalık indeksi, oral hijyen indeksi	Koronar kalp hastalığı insadiansı, yaş, sigara kullanımı, tansiyon, diyabet, sosyal durum	Periodontal enfeksiyonda koroner kalp hastalığı risk %25 daha yüksek bulunmuştur. Özellikle 50 yaşın altındaki erkeklerde periodontal hastalık ile koroner kalp hastalığı arasında kuvaltı ilişki bildirilmiştir.
Mattila ve ark. 1985 ¹¹	214 koroner arter hasta	Total dental indeks	Sigara kullanımı, diyabet, hipertansyon, sosyal durum, gecenmiş myoçart enfartusları, vücut ağırlığı indeksi, serum lipid düzeyleri	Kronik dentel enfeksiyonların korone arter hastalıkları için öne mi bir risk faktörünü olabileceğini göstermiştir.
Beck ve ark. 1995 ¹⁸	18 yıldızımdan 1147 erkektan 207'sinde koroner arter hastalığı görülmüş	Interpreksiyonlu aavedi kemigi kaybı, sonradan nöropatik duriñliği	Sosyal durum, sigara ve alkol kullanımı, tansiyon, serum kolesterol düzeyi, ailede kalp hastalığı öyküsü	Kemik kaybı düzeyi ile koroner arter hastalığının oraya çıkmasına arasında ilişki bulunmuştur.
Joshiputra ve ark. 1996 ²¹	4419 erkek sağlık personeli 6 yıl izlenmiş	Mevcut diş sayisi, periodontal hastalık öyküsü	Sigara ve alkol kullanımı, fiziksel aktivite, hipertansyon, kolesterol düzeyi, koroner arter hastalığı öyküsü, diyet	Periodontal hastalık öyküsü ve mevcut diş sayıısı ile koroner kalp hastalığı ilişkili bulunmuştur.
Grau ve ark. 1997 ¹⁶	166 akut serbest rıskemi hasta, 166 kontrol	Total dental indeks, orofantomografi	Ağız sağlığının kötü olması, özellikle kronik dental enfeksiyonları artırmış serbest rıskemi riski ile ilişkili olmuştur.	

Tablo'nun devamı:

Araştırmalar, Yılı	Hasta sayısı ve Özelliği ^a	Dental parametreler	Kalp-damar parametreleri	Bulgular
Genco ve ark. 1997 ²²	1372 birey 10 yıl izlemiş	Alveol kemik seviyesi	Elektrokardiyografi	Tüm yaş grupları birlikte değerlendirdiğinde, alveol kemik seviyesi ile kalp-damar hastalığı varlığı ilişkili bulunmuş.
Loeschke ve ark. 1998 ¹⁹	320 birey (60 yaş üzeri, 155) koroner arter hastası.)	Dış, restorasyon ve çinkik sayısı, protz tip., cep denetigi, atasman seviyesi, dşeti pakimesi, plak ve papill kanama indeksi, BANA testi	Elektrokardiyografi, serum enzim ve kolesterol düzeyleri, antiyografi, zansiyen diabet	İnceleme dental parametreler ile koroner kalp hastalığı, arasında serum kolesterol parametresi ile sigara kullanımını ilişkili bulmuştur.
Morinson ve ark. 1999 ¹¹	Anamnezde göre koroner arter hastalığı olmayan 10368, cerebrovasküler hastalığı olmayan 11251 birey	-	Diyabet, serum kolesterol düzeyi, sigara kullanımı, hipertansiyon	Ağız sağlığının katkı olması atmış ölümcül koroner arter hastalığı riski ile ilişkili bulunmuş.
Eminoglu ve ark. 2000 ⁹	60 myokard enfarktüsü geçirmiş hasta, 80 kronik koroner kalp hastası	Eksik diş ve restorasyon sayısı, cep deürnlüğü, sondalamaata kanama	Hipertansiyon, diabet, sigara kullanımını, total kolesterol, HDL, LDL, triglycerit, açlık kan, şekeri, sevyeini	Sondalanan cep derinliği >4 mm olan bölge sayısı, sondalamada kanama olan bölge yüzdesi, restorasyon sayısı, sigara kullanımı ve triglycerit seviyesinin myokart enfarktüsü ile zayıflamış ölçüde ilişkili olduğunu belirtmektedir.
Hüjceç ve ark. 2003 ²³	1859 periodontitis, 2421 gingivitis, 3752 sağlıklı periodontiyum	-	-	Periodontal hastalık ile armsız kalp-damar hastalığı riski ilişkisi nadir total kolesterol, CRP ve tüber nojen düzeyleri rol oynayabilir.
Wu ve ark. 2000 ¹⁰	14697 birey	Gingival kanama, diştası, indeksi, cep derinliği ve atasman kaydı	Serum lipit düzeyleri, CRP, plazma fibrinojen düzeyi	Genç yaşta periodontal hastalık genetikine dat gereklili kant bulunmamış.
Mattila ve ark. 2000 ²⁴	85 koroner arter hastası, 53 kontrol	Cep cemriği, kanama, süperasyon, turkasyon lezyonu, biplawing ve periapikal film.	Sigara kullanımı, sosyal durum, serum lipit düzeyleri	hastalığı onaya çıkmasından riskini attırdığı bildirilmiştir.
Jansson ve ark. 2001 ²⁰	1383 birey	Mevcut dış restorasyon ve çırak sayısı, plak, periodontal hastalık indeksi, radyografi	Kalp problemleri yoluyla izlenmiş	Ağız ve diş sağlığının kötü duması, özellikle sigara alışkanlığı ile birlikte olduğunda kalp damar hastalklarına bağlı ölüm yönünden risk faktörü olarak bulunmuştur.

Kaynaklar

- World Health Organization. The world health report: Bridging the gaps. Geneva, WHO, 1995; 1.
- Steenberghen DV. Systemic disorders and the periodontium. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. Clinical periodontology and implant dentistry, 3th Ed., Munksgaard, Kopenhagen, 1997; 332-355.
- Position Paper. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998; 69: 841-850.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (part 1). *New Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (part 2). *New Engl J Med* 1992; 326: 310-318.
- Mattila KJ, Nieminen M, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989; 298: 779-782.
- Mattila KJ, Vantonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 588-92.
- DeStefano F, Anda RF, Kahn HHS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease. *Br Med J* 1993; 306: 688-691.
- Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000; 71: 1882-1886.
- Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 273-282.
- Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 7-11.
- Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontology 2000* 2000; 23: 127-135.
- Mackenzie RS, Millard HD. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Assoc* 1963; 66: 192-198.
- Syrjänen J, Peltola J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* 1989; 225: 179-184.
- Mattila KJ, Valle MS, Nieminen M, Valtonen W, Hietanen KL. Dental infections and coronary heart atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 103: 205-211.
- Grau AJ, Buggle F, Ziegler C, et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997; 28: 1724-1729.
- Paunio K, Impivaara O, Tieksö J, Maki J. Missing teeth and ischemic heart disease in men aged 45-64 years. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl): S4-S6.
- Beck JD, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123-1137.
- Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen Y-M, Dominguez BL, Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 301-311.
- Jansson L, Lavstedt S, Frithiof L, Theobald H. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 762-768.
- Joshiura KJ, Rimm EB, Douglass CW, et al. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996; 75: 1631-1636.
- Genco R, Chadda S, Grossi S, et al. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a Native American population. *J Dent Res* 1997; 76 (Spec Issue): 408 (Abstr. 3158).
- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406-1410.
- Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen W, Nieminen M. Age, dental infections and coronary heart disease. *J Dent Res* 2000; 79: 756-760.
- Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology 2000* 2001; 25: 21-36.
- Marcus AJ, Hajjar DP. Vascular transcellular signaling. *J Lipid Res* 1993; 34: 2017-2031.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Eugene Braunwald. Heart Diseases. A textbook of cardiovascular medicine. Saunders, 1997; 1105-1125.
- Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Eugene Braunwald. Heart Diseases. A textbook of cardiovascular medicine. Saunders, 1997; 1184-1271.
- Slavkin HC. Does mouth put heart at risk? *JADA* 1999; 130: 109-113.
- Herzberg MC, Meyer MW. Dental plaque, platelets and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3: 151-160.

31. Kinane DF. Periodontal diseases' contributions to cardiovascular disease: an overview of potential mechanisms. *Ann Periodontol* 1998; 3: 141-150.
32. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 1998; 3: 127-140.
33. Kinane DF, Lowe GDO. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease? *Periodontology 2000* 2000; 23: 121-126.
34. Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontology 2000* 2000; 23: 110-120.
35. Umino M, Nagao M. Systemic diseases in elderly dental patients. *Int Dent J* 1993; 43: 213-218.
36. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atherosomatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71: 1554-1560.
37. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiology of destructive periodontal disease. *Periodontology 2000* 2000; 1994; 5: 78-111.
38. Kweider M, Lowe GDO, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count, links with myocardial infarction? *Scot Med J* 1993; 38; 73-74.
39. Patel P, Carrington D, Strachan DP. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1634-1635.
40. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 326: 801-809.
41. Mattila KJ, Rasi V, Nieminen M, Valtonen V, et al. Von Willebrand factor antigen and dental infections. *Thrombosis Res* 1989; 56: 325-329.
42. Schoner AE, Mofdow CJ, Rick ME. Interleukin 1 or endotoxin increases the release of von Willebrand factor from human endothelial cells. *Br J Haematol* 1987; 67: 193-197.
43. Herzberg MC, MacFarlane GD, Gong K, et al. The platelet interactivity phenotype of *Streptococcus sanguis* influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun* 1992; 60: 4809-4818.
44. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67 (Suppl 10): 1138-1142.
45. Sigusch B, Klinger G, Glockmann E, Simon H. Early-onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes. *J Periodontol* 1998; 69: 1098-1104.
46. Aoyagi T, Sugawara-Aoyagi M, Yamazaki K, Hara K. Interleukin 4 (IL-4) and IL-6-producing memory T-cells in peripheral blood and gingival tissues in periodontitis patients with high serum antibody titers to *Parphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol* 1995; 10: 304-310.
47. Offenbacher S, Madianos PN, Champagné CME, et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodont Res* 1999; 34: 346-352.

Yazışma Adresi:

Dr. Eralp BUDUNELİ

Ege Üniversitesi, Dişhekimiği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı

35100 - Bornova / İZMİR

Tel : (232) 388 11 05

Faks : (232) 388 03 25

E-posta : eralp@bornova.ege.edu.tr

