

## Periodontal Hastalık - İnme İlişkisinde Güncel Kanıtlar

### Contemporary Evidences of the Relationship Between Periodontal Disease and Stroke

Mine ÖZTÜRK TONGUÇ      Güliz ÖNGÜÇ

Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, ISPARTA

#### Özet

İnme, beynin kan kaynağında azalma sonucu meydana gelen beyin hasarıdır. İnmenin patofizyolojisinde enflamatuvar olayların da rol oynadığı bilinmektedir. Periodontal hastalıklarda oluşan lokal enflamasyon, sistemik proenflamatuvar sitokin düzeyini arttırarak endotelial disfonksiyona ve ateroskleroza neden olabilmektedir. Diğer kronik enflamatuvar hastalıklar gibi periodontal hastalıkların da inme patofizyolojisinde rol alabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu derlemede inme ve periodontal hastalık ilişkisine yönelik güncel veriler değerlendirilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** İnme, periodontal hastalıklar, enflamasyon, ateroskleroz

#### Abstract

Stroke is the brain damage due to disturbance in the blood supply to the brain. It was known that inflammatory events play a role in the stroke pathophysiology. Local inflammation caused by periodontal diseases may results in endothelial dysfunction and atherosclerosis by increasing the level of systemic pro-inflammatory cytokines. There are some evidences that periodontal diseases may play a role in the development of stroke just like other acute inflammatory diseases. This review assessed recent evidences regarding the relationship between stroke and periodontal disease.

**Keywords:** Stroke, periodontal diseases, inflammation, atherosclerosis

#### Giriş

Kronik enflamatuvar hastalıklar olan periodontal hastalıklarda primer etiyolojik ajan mikrobiyal dental plaktır. Konak savunmasındaki farklılıklar, periodontal hastalığın şiddetinin bireyler arasında farklılık göstermesine neden olur. Sistemik hastalıklar ve durumlar periodontitise duyarlılığı arttırabilir, aynı zamanda periodontal hastalıklar da sistemik sağlığı önemli derecede etkileyebilir.<sup>1</sup>

Var olan sistemik hastalık ve durumların, periodontal patojenlere karşı periodontal dokuların savunma gücünü azaltması veya periodontal alanda lokal bakteri istilalarının oluşturduğu konak cevabının, geniş sistemik yan etkilere sahip olması; periodontal hastalık ve sistemik hastalıklar arasındaki ilişkinin çift yönlü olduğu-

na işaret etmektedir. Mattila ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, miyokard enfarktüsü ve koroner kalp hastalığı geçirmiş bireylerde dental durumun daha kötü olduğu (periodontitis, periapikal lezyonlar, çürük ve perikoronitis) tespit edilmiştir.<sup>2</sup> Başka bir çalışmada ise tip 2 diyabetli hastalarda şiddetli periodontitisin glikemik kontrolü kötü yönde etkilediği gösterilmiştir.<sup>3</sup> Ayrıca periodontitisin düşük doğum ağırlığı için risk faktörü olduğu rapor edilmektedir.<sup>4</sup> Sistemik hastalık ve periodontitisin ilişkili olduğuna dair tüm bu kanıtlar göz önüne alındığında; serebrovasküler hastalıklarla periodontal hastalıkların da ilişkili olması olasıdır.

İnme, beynin kan kaynağında azalma sonucu meydana gelen beyin hasarıdır. Beyine oksijen ve besin götüren kan damarları tıkanığında bu

durum iskemik inme veya serebral iske mi olarak adlandırılır.<sup>5</sup> Hemorajik inme ise beyine kan sağlayan damarlarda yırtılma ve beyin içine kanama sonucu meydana gelir.<sup>5</sup> İnme nedeniyle beyin bir kısmı tarafından kontrol edilen konuşma, hafıza, hareket gibi vücut fonksiyonlarında kayıp oluşur.<sup>5</sup> İnme risk faktörleri yaş, cinsiyet, sigara, yüksek kan basıncı, diyabet, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalıklar, fiziksel aktivite ve obezitedir.<sup>5,6</sup> Fakat bu risk faktörleri inme oluşum mekanizmasını tam olarak açıklayamaz. Son araştırmalar çeşitli akut ve kronik enfeksiyöz hastalıkların inme için risk faktörlerini tetiklemede önemli olduğunu desteklemektedir.<sup>6</sup>

### Periodontal Hastalık ile İlişkili Olabilecek İnme Mekanizmaları

Periodontitis (veya diğer kronik enfeksiyonlar) ile ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişkide, periodontal enfeksiyonun lokal ve sistemik enflamatuvar etkileri ve genetik (ateroskleroz ve trombozise eğilim) rol oynayabilir.<sup>7</sup> Periodontal enfeksiyon kaynaklı kronik enflamasyon periodontitis ile sistemik hastalıklar arasında nedensel bir ilişki oluştururken, genetik faktörler ise nedensel olmayan ilişkiyi ortaya koymaktadır.<sup>8,9</sup> Epidemiyolojik çalışmalarda, kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altına alınsa da, periodontitis ile inme ilişkisinin nedensel yollar tarafından mı yoksa nedensel olmayan yollar tarafından mı ortaya çıktığı belirlenememiştir. Periodontitis ve felç ilişkisinde hem nedensel, hem de nedensel olmayan yolların rolü olduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup>

Kronik enfeksiyonların, koroner kalp hastalığı ve iskemik inme için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir.<sup>10-13</sup> Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için en önemli hazırlayıcı faktör aterosklerozdur. Periodontitis ve ateroskleroz ilişkisi ile ilgili olarak; sistemik enflamasyon sonucu sitokin ve medyatörlerin artışı, oto antijenler ve bakteriyel antijenler arasında çapraz reaktivite ve moleküler taklit gibi hipotezler önerilmiştir.<sup>14</sup>

Bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) ve monositler arasındaki etkileşim, periodontal yıkımın başlaması ve gelişmesi için temel olan çeşitli sitokinlerin salımına neden olur. Bakteriyel LPS önemli vasküler etkilere sahiptir ve monosit ve makrofajlardan tümör nekrotizan faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve tromboksan-A<sub>2</sub> (TX-A<sub>2</sub>) salımını tetikler.<sup>15</sup> Periodontitiste, patolojik cep derinliğinin artması ile birlikte, artan dişeti enflamasyonu ve subgingival alandaki mikroülserasyonlar, bakteri ve ürünlerinin dolaşıma karışarak bakteriyemi oluşturmaya neden olmaktadır. Bu bakteri istilasına karşılık olarak, sistemik enflamatuvar medyatörlerin ve akut faz proteinlerinin salımı, monosit aktivasyonuna neden olur.<sup>16</sup>

Makrofaj ve monositler, salgıladıkları proenflamatuvar sitokinler vasküler endotelde prokoagülan durumları tetikleyerek endotelial doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezlenmesini sağlarlar. Trombotik aktiviteyi azaltan doku plazminojen aktivatör ve trombomodulin sentezini inhibe ederler.<sup>17</sup> Bu sitokinler trombosit adezyonunu ve agregasyonunu başlatır ve lipit yüklü köpük hücre oluşumunu ve tunika intima içine kolesterol birikimini indükler.<sup>15</sup> Ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ile birlikte sitokin salımı düz kas proliferasyonunu artırır, damar duvarı kalınlaşmasına kılavuzluk eder. Bu kalınlaşma da ateroskleroz oluşumunu artırır.<sup>15</sup>

Diğer bir mekanizma da periodontal patojenlerin direk sistemik dolaşıma geçip aterosklerotik lezyonlara yerleşmeleri ve bunun sonucunda antikor seviyelerini artırmalarıdır. *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) gibi periodontal patojenlerin aterosklerotik lezyonlarda yaygın olarak bulunduğunu gösterilmiştir.<sup>18</sup> Bu organizmalar akut ve kronik enflamatuvar cevabı sağlayan nötrofil, monosit ve T-hücreleriyle etkileşirler.<sup>18</sup> Klinik çalışmalara ek olarak, özellikle *P. gingivalis*'in aterosklerotik rolü epidemiyolojik ve hayvan çalışmaları ile ortaya konmuştur. Canlı periodontal patojenler

ve DNA`ları aterom plaklarının %44` ünde gösterilmiştir.<sup>10</sup> Aterom plağında patojen varlığı ve periodontal patojenlere karşı yüksek serum antikor seviyesi, karotid arter intima-media kalınlığı ölçülerek belirlenen subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur.<sup>8</sup> Periodontal patojenler ile ilişkili inmenin araştırıldığı bir çalışmada; *P. gingivalis* ve *A. Actinomycescomitans*'a karşı yüksek serum antikor seviyesi varlığı, geçirilmiş inme hikayesi ve inme oluşma riski ile ilişkili bulunmuştur. IgG-sınıfı antikor seropozitif erkeklerde artmış inme riski görüldüğü de belirtilmektedir.<sup>19</sup>

Periodontal hastalık sonucu akut faz proteinleri, trombosit aktive edici faktörler ve enflamatuvar medyatörlerde meydana gelen artışlar da inme ile ilişkili olabilir. Periodontal hastalıkta lökositler,<sup>20</sup> C-reaktif protein (CRP),<sup>21,22</sup> fibrinojen<sup>22,23</sup> gibi enflamatuvar medyatörlerin artışı ve trombosit agregasyonunda artış sonucu, ateroskleroz ve trombozis indüklenir. Periodontitise bağlı artmış CRP seviyesi (<2.1 mg/L), inme ve miyokard enfarktüsünü de içeren yüksek akut trombotik olay insidansı ile ilişkilidir.<sup>11</sup> Wu ve ark.'larının 10146 bireyde yaptığı çalışmada kötü periodontal durum ile CRP ve fibrinojen artışı arasında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmuştur.<sup>22</sup> Kweider ve ark.'larının yaptığı diğer bir çalışmada ise şiddetli gingivitisli hastalarda fibrinojen ve lökosit sayısında artış rapor edilmiştir.<sup>24</sup> Periodontitisli hastalarda, periodontal açıdan sağlıklı bireylere göre kronik olarak artmış olan CRP seviyelerinin, aterosklerotik lezyonların enflamatuvar safhası sürecinde daha da arttığı, böylece kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için riski arttırdığı rapor edilmiştir.<sup>25-27</sup> Periodontal patojen LPS'lerinin yanında TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi enflamatuvar medyatörlerin de karaciğerden CRP gibi akut faz proteinlerinin sekresyonunu indüklediği bildirilmektedir. Ayrıca bu proteinlerin fagosit aktivasyonu ve nitrik oksit salımı sonucu hasarlı kan damarlarında birikerek aterom formasyonuna katkıda bulunduğu da gözlenmiştir.<sup>28</sup> Bu ateromatöz değişiklikler sonucu ani ölüm, miyokard enfarktüsü, stabil olmayan anjina, geçici serebral iskemik atak, beyin sirkülasyonunda

enfarktüs sonucu oluşan inme veya kritik bacak tıkanması gibi iskemik sendromlar görülebilir.<sup>29</sup>

Yukarıda da belirtildiği gibi kardiyovasküler<sup>30</sup> ve serebrovasküler hastalıklar<sup>15</sup> için ana hazırlayıcı faktör aterosklerozdur. Bu hastalığın en önemli komplikasyonu damar duvarında subendotelial olarak kolesterol, kolesterol esterleri ve kalsiyumun depolanması sonucu arterlerin daralmasıdır.

### Ateroskleroz Oluşum Mekanizması

Ateroskleroz; orta genişlikte ve geniş muskuler arterler ile geniş elastik arterlerin intimal ve medyal tabakaları arasına, enflamasyon nedeniyle lipit yüklü hücreler, bağ dokusu elemanları ve düz kas hücreleri birikimi ile ateromatöz plak oluşumu sonucu, damar duvarının kalınlaşması ve arterial kan akımının azalması sürecidir.<sup>31</sup> Enfeksiyöz ajanlar ateroskleroz oluşumunu pek çok mekanizma ile etkilemektedir. Bu mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:<sup>14, 32</sup>

- 1) Bakterilerin kan damarlarına direk invazyonu sonucu lenfosit ve makrofajların lokal olarak artışı, sitokin ve büyüme faktörü üretimi
- 2) Lokal endotoksin salımı sonucu köpük hücrelerinden kolesterol esterleri salımı
- 3) Lipopolisakkaritlerin sistemik dolaşıma katılması sonucu oluşan endotel hasarı nedeniyle enflamatuvar medyatörler ve sitokin artışı; prokoagülan sitümlasyonu, trombozis ve akut iskemi oluşumu
- 4) Sitokinler tarafından lipoprotein değişikliğinin indüklenmesi (Örneğin sekonder olarak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) artışı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyesi azalması indüklediğinde pre-aterosklerotik olaylara neden olur.)
- 5) Mikroorganizma ilişkili sitotoksik T hücre aktivasyonu
- 6) Makrofajların oksidatif metabolizması ile LDL`nin artması
- 7) Makrofajların köpük hücrelere dönüşmesinin kolaylaşması

- 8) C-reaktif protein artışı
- 9) Monositlerden doku makrofajı üretiminin tetiklenmesi
- 10) Maruz kalınan mikroorganizmalara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşması
- 11) Otoimmün mekanizmanın aktivasyonu
- 12) Nükleer faktör  $\kappa$  B aktivasyonu
- 13) Plazminojen aktivatör inhibitör sentezinin indüklenmesi

Sağlıklı durumda lökositler damar endoteline yapışmazlar. Bu durum hiperlipidemi ya da hiperglisemi gibi birçok aterosklerotik risk faktörü ile bozulabilir. Hiperlipidemi ve hiperglisemi süreçlerinin sonucu olarak, vücut proteinlerine geri dönüşümsüz ve non-enzimatik olarak heksozların bağlanması ile ileri glukasyon son ürünlerinin (AGE) oluştuğu bilinmektedir. İleri glukasyon son ürünleri, bazı özel hücre tiplerinin yüzeylerindeki yüksek afiniteli AGE reseptörlerine (RAGE) bağlanarak, bu hücrelerin fenotiplerini değiştirmektedir. Özellikle bu AGE-RAGE etkileşimi, monositleri, makrofajları, endotel hücrelerini ve hücre içi sinyalizasyon yollarını etkiler. Monosit ve makrofajların fenotipi değişerek, daha hızlı proliferen olan, daha fazla proenflamatuvar sitokin salgılayan ve serberst oksijen radikali üreten hiper-enflamatuvar bir fenotipe dönüşür. Endotel hücrelerinin geçirgenliği artar, aşırı adezyon molekülü üretimi izlenir.<sup>33</sup>

Endotel hücrelerinden aşırı adezyon molekülü sentezi, lökositlerin damar duvarına yapışmasına neden olur. İntersellüler adezyon molekülü nötrofillerin, vasküler endotelyal adezyon molekülü de T lenfosit ve makrofajların damar duvarına yapışmasını sağlar. Vasküler hücre adezyon molekülü salımı; arterlerin intima tabakasındaki lipoproteinlerin, okside lipitlerin ve proenflamatuvar sitokinlerin (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) sentezi aracılığıyla indüklenir. Vasküler hücre adezyon molekülü üretimi, enzimatik bir vazodilatatör olan nitrik oksit vasıtasıyla azaltılır. Bu maddeler nükleer faktör kapp B (NF- $\kappa$ B) ve trombosit agregasyonunu inhibe eder.<sup>31</sup>

Ateroskleroz gelişiminde adezyon moleküllerinin etkisi ile lezyon bölgesine T hücreleri ve

monositlerin birikimi söz konusudur. Aktive olan T hücreleri sitokin, kemokin gibi medyatörler salgılar. Hücreler arasında kemoatraksiyonu yöneten sitokinlerin bir alt sınıfı olan kemokinler, bölgeye lökositleri çekerler. Aktive olarak endotel boyunca yuvarlanan lökositler, endotel hücrelerine tutunarak içine girerler. Vasküler endotelyal adezyon molekülü, monositleri ve T lenfositleri endotele bağlar. Bu hücreler endotele bağlanır bağlanmaz lökositler intima tabakasına göç ederler.<sup>34, 35</sup>

Enflamasyon süresince kemokin salımının artışı, selektif olarak lökositlerin yaralanma bölgesine çağrılmasında artışa neden olur. IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi öncül proenflamatuvar sitokinler kemokin üretimini sitümüle ederler.<sup>36,37</sup> Sürece dahil olan diğer bir sitokin olan IFN- $\gamma$  ya direk olarak ya da IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'yı aktive ederek kemokin sentezi yapar.<sup>38,39</sup> Aterosklerotik lezyonların içine T lenfositlerinin çağrılmasında IFN- $\gamma$  tarafından sentezlenen kemokinler rol alır.<sup>39,40</sup>

Sigara, hipertansiyon, yağlı diyet, obezite, hiperglisemi, insülin direnci ve periodontis gibi kronik enfeksiyonlar, endotel hücrelerini adezyon molekülü salgılamak üzere uyarır. Böylece lökositler damar duvarına doğru çekilirler. Bu olay enflamasyonun başlangıcıdır. Ateroskleroz patogeneğinde enflamasyon anahtar olaydır. Ayrıca, periodontitiste oluşan bakteri istilasına karşılık olarak, sistemik enflamatuvar medyatörlerin ve akut faz proteinlerinin salımı, monosit aktivasyonuna neden olur.<sup>16</sup> Periodonto-patojenlerin LPS'leri ile aktive olan monositlerin fenotipi değişerek, aşırı enflamatuvar yanıtla cevap veren monositlere dönüşürler.<sup>41</sup> Aterosklerotik lezyonların oluşumuna neden olan hücreler, arter duvarına iç yüzeyindeki aktive monositlerdir. Monosit kemoatraktan protein-1'in etkinliği ile monositler, endotel hücrelerinin arasından diapedez ya da migrasyon ile arter endotelinin içine penetre olur. Endotelin intima tabakasında olgun makrofajlara dönüşen makrofajlar çöpçü reseptörler eksprese ederek, lipoproteinleri fagosite eder. Stoplazmalarında bu şekilde kolesterol esterleri biriktiren makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür.<sup>33,41</sup> Kemokinler ve

adezyon molekülleri aracılığıyla migrasyon yaparak düz kas hücreleriyle birleşen lipit yüklü köpük hücreler ve T lenfositleri yağlı çizgileri oluştururlar.<sup>42</sup> Enflamasyon kontrol altına alınmadığında yağlı çizgilerde makrofaj birikimi artışıyla gelişmiş lezyon oluşur, nekrotik çekirdek gelişir ve duvar lümenindeki lezyonu bloke eden fibröz tıkaç oluşur. Fibröz tıkaç oluşumu geç safha aterosklerozun bir karakteristiğidir. Geç safha aterosklerozda oluşan fibröz tıkaçın yırtılması enflamatuvar hastalıklardan köken alan miyokart enfaktüsü ve inme ile ilişkilidir.<sup>42</sup> IFN- $\gamma$  gibi sitokinler fibröz tıkaçın stabilizasyonunun bozulmasına neden olur. Bu sitokinlere ek olarak, makrofajlardan matris metallaoproteinaz sentezinin artışı da fibröz tıkaçın incelmeye ve daha kolay yırtılmasına neden olur.<sup>43</sup>

#### **İnme-Periodontitis İlişkinine Yönelik Araştırmalar**

Periodontal hastalık ve inme ilişkisine değinen longitudinal, kesitsel ve olgu kontrollü çalışmalar bulunmaktadır.

İskemik olmayan inme, başka bir deyişle hemorajik inme farklı bir etiyojolojiye sahip olduğu için genellikle dental veya diğer enfeksiyonlarla ilişkili olmadığı düşünülür. Diğer yandan, 165 hemorajik inmeli ve 214 sağlıklı bireyin ele alındığı bir çalışmada predispozan faktörler kontrol altına alındıktan sonra şiddetli periodontitis (CAL $\geq$ 6mm) ile hemorajik inme ilişkili bulunmuştur.<sup>44</sup> Ancak bu ilişkiyi araştıran daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

Araştırmalarda total inme çeşitlendirilerek fatal inme, non-fatal inme ve iskemik inme olarak ayrılmıştır. İnme ve periodontal hastalık ile ilgili ilk araştırma bir vaka kontrol çalışmasıdır. Araştırmada 40 iskemik inmeli, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 40 sistemik sağlıklı birey değerlendirilmiştir. Subgingival diştaşı, dişeti cebinde supurasyon varlığı ile inme arasında ilişki olduğu bildirilirken, çürük, periodontitis, periapikal lezyonlar, vital olmayan dişler ve perikoronit varlığını değerlendiren Total Dental İndeks Skorları inme ile ilişkilendirilememiştir.<sup>45</sup> Diğer bir çalışmada ise 50 yaş altı iskemik inmeli

erkek bireylerde, ciddi kronik dental enfeksiyonlara daha sık rastlandığı belirtilmiştir.<sup>46</sup> Başka bir vaka kontrol çalışmasında ise serebral iskemik bireylerde dental durumun sağlıklı bireylere göre daha kötü olduğu, daha şiddetli periodontitise ve daha sık periapikal lezyonlara rastlandığı gösterilmiştir.<sup>47</sup>

Grau ve ark.'larının yaptığı vaka kontrol çalışmasında da, benzer dental indeksler kullanılarak iskemik inme periodontitis ilişkisi değerlendirilmiştir. 166 inmeli birey ve 166 cinsiyet ve yaş olarak eşleştirilmiş sağlıklı bireyin değerlendirildiği çalışmada dental durumu kötü olan bireylerde (total dental indeks skorları $\geq$ 6) iskemik inme olasılıklar oranı 2,6 olarak tespit edilmiştir.<sup>13</sup> Bu araştırmada iskemik inme ile periodontitis ve periapikal lezyonlar arasında önemli ilişki olduğu iddia edilmesine rağmen, analizler de sigara hikayesi, obezite ve fiziksel aktivite gibi bir çok predispozan faktör kontrol altına alınmamıştır.<sup>13</sup> Bu grubun daha sonraki yıllarda yaptığı diğer bir çalışmada da, 60 yaş altı iskemik inmeli ve kısa süreli iskemik atak geçirmiş bireylerde klinik ataşman kaybı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>48</sup> Ayrıca şiddetli periodontitisi olan bireylerde (ortalama klinik ataşman kaybı $\geq$ 6mm) periodontitisi olmayan bireylere göre serebral iskemi riski olasılıklar oranı 4,3 kat fazla olarak saptanmıştır.<sup>48</sup> Araştırmaların sonuçları arasındaki farklılıklar periodontitisi belirlemede kullanılan indekslerin farklılığından kaynaklanabilir. Sim ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında yukarıda bahsedilen çalışmaya benzer olarak 60 yaş altı, normotansif bireylerde inme ile şiddetli periodontitis (CAL $\geq$ 6 mm) arasında güçlü ilişki olduğu ve inmeli bireylerde periodontitis görülme riski için olasılıklar oranının 4,0 olduğu bulunmuştur.<sup>49</sup>

Dorfer ve ark.'larının 303 geçici süreli iskemik atak geçirmiş veya iskemik inmeli hasta ve 300 sağlıklı bireyde yaptığı vaka-kontrol çalışmasında da yaş, cinsiyet, diş sayısı, vasküler risk faktörleri ve hastalıkları, çocukluk ve yetişkinlik sosyo-ekonomik durumları ve hayat stili faktörleri uyumlandığında klinik ataşman kaybı  $\geq$ 6 mm

olan bireylerde 7,4 kez, gingival indeks >1,2 olan bireylerde 18,3 kez ve radyografik kemik kaybı olan bireylerde 3,6 kez daha fazla serebral iskemik geçirme riski rapor edilmiştir.<sup>50</sup> Pradeep ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise plak indeksi, gingival indeks, cep derinliği ve klinik ataşman kaybı artışı ile serebrovasküler hastalıklar arasında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunmuştur.<sup>51</sup> Ayrıca tüm risk faktörleri açısından uyumlanmış lojistik regresyon analizine göre periodontal cep derinliğinin 4,5 mm'den fazla olmasının (OR=8,5) sigara kullanımı ve hipertansiyondan sonra inme için en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir.<sup>51</sup> Önceki çalışmalarla kıyaslandığında, bu çalışmada periodontitis ve serebrovasküler hastalıklar arasında daha güçlü bir ilişki bulunmuştur.

Periodontal patojenlere karşı oluşan serum antikor düzeyleri ile inme riskinin ilişkilendirildiği vaka kontrol çalışmaları da bulunmaktadır. Pussinen ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada, *P. gingivalis*'e karşı serumda antikor varlığının inme riskini arttırdığı (Ig A seropozitif erkeklerde OR=1,63, Ig G seropozitif bayanlarda OR=2,30) belirlenmesine rağmen, *A. Actinomycescomitans*'a karşı oluşan antikor seviyesi ile inme arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>52</sup> Aynı grubun yaptığı diğer bir çalışmada ise; *P. gingivalis* ve *A. actinomycescomitans* için seropozitif IgA seviyesinin, inmeli bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>18</sup> Johansson ve ark.'ları ise; *A. Actinomycescomitans* lökotoksinine karşı oluşan antikorların kadınlarda inme riskini azalttığını göstermiştir.<sup>53</sup>

Periodontal hastalık ile inme ilişkisini araştıran kesitsel epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Elter ve ark.'ları<sup>54</sup> inmeli bireylerde dişsizlik ve 3 mm'den fazla ataşman kaybı oranında artış olduğunu göstermelerine rağmen, Lee ve ark.'ları<sup>55</sup> bu tür bir ilişki bulunmamışlardır. Sanossian ve arkadaşlarının 24275 bireyde yaptığı geniş popülasyonlu bir kesitsel çalışmada ise, inme geçiren birey insidansı %3 olarak belirlenip bu bireylerde dental bakımın azaldığı rapor edilmiştir.<sup>56</sup>

Konuyla ilişkili kohort çalışmalarında da periodontitis ile inme arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Beck ve ark.'larının yaptığı çalışmada, erkek bireylerde her tip inme değerlendirildiğinde periodontal hastalık ve total inme arasında ilişki olduğu bulunmuştur, periodontal hastalıklı bireylerde inme gelişme rölatif riski (RR) 2,80'dir.<sup>8</sup> Wu ve ark.'larının 25-74 yaşları arasında 9962 yetişkin bireyde yaptığı çalışmada periodontal hastalık iskemik inme arasında pozitif ilişki bulunmuştur (RR=2,11) ve total inme göz önüne alındığında riskin düştüğü rapor edilmektedir (RR=1,66).<sup>57</sup> İnmeli hastalarda dişsizlik için daha az rölatif risk (RR=1,41) belirlenmesine rağmen, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak önemlidir. Bu araştırmada periodontal hastalık ile hemorajik inme arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.<sup>57</sup> Joshipura ve ark.'ları dişsizlik, periodontal hastalık ve inme arasında ilişki olduğunu rapor etmesine rağmen, belirlenen rölatif risk diğer kohort çalışmalarından daha düşüktür.<sup>58</sup> Bu çalışmaların aksine, Morrison ve ark.'larının 35-84 yaşları arasında 10368 bireyde yaptığı retrospektif çalışmada ise; dişsizlik, periodontitis ve iskemik inme arasında bir ilişki bulunmamıştır.<sup>59</sup> Benzer sonuçlar Howell ve ark.'ları tarafından da rapor edilmiştir.<sup>60</sup> Jimenez ve ark.'larının 1137 erkek birey değerlendirildiği, 15 yıllık takip süreli çalışmalarında, periodontal kemik kaybı ve serebrovasküler hastalık insidansı arasında ilişki bulunmasına rağmen, kümülatif cep derinliği ile serebrovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmadığı rapor edilmiştir.<sup>61</sup>

## Sonuç

Bugüne kadar yayınlanmış olan çalışmaların çoğunda periodontitis varlığı ile serebrovasküler hastalık oluşum riski arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fakat periodontitis ile inme ilişkisini belirlemek için yapılan ilk çalışmalarda genellikle Total Dental İndeks kullanıma rağmen periodontitis varlığı ve şiddetini belirlemeye yönelik net bir ölçüt kullanılmamıştır. Bu durum, bu çalışmalarda periodontitis insidansının hatalı belirlenmiş olabileceğini akla

getirmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise periodontitis varlığı ve şiddetini belirlemeye yönelik daha güncel ve objektif indeksler kullanılmasına rağmen, çalışmaların longitudinal olmamaları, bütün predispozan faktörlerin kontrol altına alınmamış olması ve çalışmaların sadece belirli toplumlara kapsamı, bu çalışmaların sonuçlarını sınırlandırmaktadır. Periodontitis ile inme arasındaki nedensel ilişkiyi ve bu ilişkinin mekanizmalarını belirlemek için bütün diğer risk faktörlerinin kontrol altına alındığı, uzun süreli ve çeşitli toplumlarda yürütülecek longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Mealey BL, Klokkevold PR. Periodontal medicine: impact of periodontal infection on systemic health, In Carranza F.R, Newman MG, Takei HH. Clinical Periodontology. 10th ed. Saunders Elsevier, 2007, p.312-29.
2. Mattila KJ. Dental infections as a risk factor for acute myokard infarction, *Eur Heart J* 1993; 14: 51-53.
3. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Petit DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996; 67: 1085- 1093.
4. Offenbacher S, Katz V, Fertik G et al. Periodontal disease as a possible risk factor for preterm low birth weight *J Periodontol* 1996; 67: 1103-1113.
5. Joshipura K. The relationship between oral conditions and ischemic stroke and peripheral vascular disease *JADA* 2002;133 (suppl 1): 23s-30s.
6. Grau AJ, Urbanek C, Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 681-694.
7. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
8. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67 (10 Suppl): 1123-1137.
9. Dietrich T, Jimenez M, Elizabeth A. Kaye EAK, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent association between chronic periodontitis/ edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2008; 117: 1668-1674.
10. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71:1554-1560.
11. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
12. Braunwald E, Shattuck L. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-1369.
13. Grau AJ, Buggle F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, Bühler A, Benesch C, Becher H, Hacke W. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997; 28: 1724-1729.
14. Elkind MSV, Cole JW. Do common infections cause stroke? *Sem Neurol* 2006; 26: 88-99.
15. Marcus AJ, Hajjar DP. Vascular transcellular signaling. *J Lipid Res* 1993; 34: 2017-2031.
16. Pussinen PJ, Vilkkuna- Rautiainen T, Alftan G, et al. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2174- 2180
17. Van der Poll T, Büller HR, ten Cate H, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990; 322: 1622-1627.
18. Ford PJ, Gemmell E, Chan A, et al. Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immunohistologic study. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 206-211.
19. Pussinen PJ, Alftan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S, Knekt P. Antibodies to Periodontal Pathogens and Stroke Risk. *Stroke* 2004; 35: 2020-2023.
20. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of Fibrinogen, C-reactive Protein, Albumin, or Leukocyte Count With Coronary Heart Disease *JAMA*. 1998; 279: 1477-1482.
21. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79: 49-57.
22. 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.

23. Schwahn C, Volzke H, Robinson DM, et al. Periodontal disease, but not edentulism, is independently associated with increased plasma fibrinogen levels. Results from a population based study. *Thromb Haemost* 2004; 92: 244-252.
24. Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, MacGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 1993; 38: 73-4.
25. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-241.
26. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
27. Haynes WG, Stanford C. Periodontal disease and atherosclerosis: from dental to arterial plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1309-1311.
28. Armitage GC. Periodontal infections and cardiovascular disease – how strong is the association? *Oral Dis* 2000; 6: 335-350.
29. Hull RD, Pineo GF. Disorders of Thrombosis. Philadelphia: WB Saunders, 1996, 346-353.
30. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm A J, Northfield TC. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437-439.
31. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: A state- of- the- science review. *Ann Periodontol* 2001; 6: 9-15.
32. Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation and periodontal infection, *Periodontol 2000* 2007; 44: 113-126.
33. Soskolne A, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: An overview. *Ann Periodontol* 2001; 6: 91- 98.
34. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 197-204.
35. Cybulsky MI, Liyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Liyama M, Davis V, Gutierrez-Ramos JC, Connelly PW, Milstone DS. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1 in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1255-1262.
36. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines – CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 1994; 55: 97-179.
37. Garcia-Zepeda EA, Combadiere C, Rothenberg ME, et al. Human monocyte chemoattractant protein (MCP)-4 is a novel CC chemokine with activities on monocytes, eosinophils, and basophils induced in allergic and nonallergic inflammation that signals through the CC chemokine receptors (CCR)-2 and -3. *J Immunol* 1996; 157: 5613-5626.
38. Garcia-Zepeda EA, Rothenberg ME, Ownbey RT, Celestin J, Leder P, Luster AD. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nat Med* 1996; 2: 449-456.
39. Gu L, Okada Y, Clinton SK et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2: 275-281.
40. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest* 1999; 104: 1041-1050.
41. Murakami T, Yamada N. Modification of macrophage function and effects on atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 320-323
42. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
43. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1223-1230
44. Kim HD, Sim SJ, Moon JY, Hong YC, Han DH. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study. *J Periodontol* 2010; 81: 658-65.
45. Syrjanen J, Valtonen V, Livanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 1156-1160.
46. Syrjanen J, Peltora J, Valtonen V, Livanainen 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.
47. Ziegler CM, Schwarz W, Grau A, Buggle F, Hassfeld S, Muhling J. Odontogenic focus as the etiology of cerebral ischemia. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1998; 2: 316-319.
48. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM. Periodontal Disease as a Risk Factor for Ischemic Stroke. *Stroke* 2004; 35: 496-501.
49. Sim SJ, Kim H.,D, Moon JY, Zavras AI, Zdanowicz J, Jang SJ, Jin BH. Periodontitis and the Risk for Non-Fatal Stroke in Korean Adults. *J Periodontol* 2008; 79: 1652-1658.
50. Dorfer CE, Becher H, Ziegler CM, et al. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 396-401.
51. Pradeep AR, Hadge P, Arjun R P, Shetty SR, Shareef K, Guruprasad CN. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population. *J Periodont Res* 2010; 45: 223-228.



52. Pussinen P J, Alftan G, Jousilahti P, Paju S, Tuomilehto J. Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke. *Atherosclerosis* 2007; 193: 222-228.
53. Johansson A, Johansson I, Eriksson M, Ahren AM. Systemic Antibodies to the Leukotoxin of the Oral Pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Correlate Negatively with Stroke in Women. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 226-232.
54. Elter JR, Offenbacher S, Toole JF, Beck JD. Relationship of Periodontal Disease and Edentulism to Stroke/TIA. *J Dent Res* 2003; 82: 998-1001.
55. Lee HJ, Garcia RI, Janket SJ, et al. The Association Between Cumulative Periodontal Disease and Stroke History in Older Adults. *J Periodontol* 2006; 77: 1744-1754.
56. Sanossian N, Gatto NM, Ovbiagele B, Subpar P. Utilization of dental care among Americans with a history of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 1-5.
57. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first National Health and Nutrition Examination Survey and its follow-up study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2749-2755.
58. Joshipura KJ, Hung K, Ascherio A, Rimm E, Willett W. Periodontal disease and incidence of ischemic stroke: a preliminary analysis (abstract). *Ann Periodontol* 2001; 6: 60.
59. Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6:7-11.
60. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 445-450.
61. Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and Incidence of Cerebrovascular Disease in Men *Ann Neurol* 2009; 66: 505-512.

---

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ  
Süleyman Demirel Üniversitesi,  
Diş Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji AD,  
32260 Çünür - ISPARTA  
Tel : (246) 211 33 31  
E-posta : mineperio@gmail.com