

PERİODONTAL HASTALIK, ATEROSKLEROZ VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ: DERLEME
RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTAL DISEASE, ATHEROSCLEROSIS AND OXIDATIVE STRESS: A REVIEW

Ayşegül SARI¹, Kamile ERCİYAS², İbrahim Levent TANER³

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Hatay

²Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

³Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Peridontal hastalıklar dişin destek dokularında enflasyonla ve yıkımla karakterize enfeksiyöz hastalıklardır. Periodontal hastalığın ilerlemesinde, bakteriyel kolonizasyona karşı gelişen immünolojik reaksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Periodontal hastalıklar ile kardiovasküler hastalıkların temel etkeni olan ateroskleroz arasındaki direk nedensel ilişki tam olarak belirlenememesine karşın, her iki hastalığı ilişkilendiren farklı patolojik mekanizmalar ve ortak risk faktörleri mevcuttur. Aterosklerotik plakların periodontal patojenlerle enfeksiyonu, periodontal enflamasyonun kronik sistemik enflamasyon yoluyla aterojenik etki oluşturması her iki hastalığın olası ilişkisini açıklayan olası mekanizmalardanır. Serbest radikaller ile koruyucu antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen oksidatif stresin, son yıllarda her iki hastalığın başlaması ve ilerlemesiyle ilişkili enflamatuvar bir belirteç olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu derlemede periodontal hastalık, ateroskleroz ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Periodontal hastalık, ateroskleroz, oksidatif stres

GİRİŞ

Periodontal hastalıklar bakteriyel kaynaklı, periodonsiyumda enflamasyon ve yıkımla karakterize, kronik enfeksiyöz hastalıklardır. Etyopatolojisinde mikroorganizmalar, konak immün yanıtı, çevresel ve genetik faktörlerin çok yönlü etkileşiminden kaynaklanan mekanizmalar yer alır (1). Periodontal hastalığın ilerlemesinde, bakteriyel kolonizasyona karşı oluşan immünolojik reaksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Konak için koruyucu fonksiyon gören bu sistemler, aynı zamanda doku yıkımından da sorumludurlar. Aktive polimorfonükleer lökosit (PMNL)'lerin oksijen bağımlı sistemleri ve bu hücrelerin yanı sıra fibroblastlar, endotelial hücreler ve osteoklastlardan üretilen reaktif

Makale Geliş Tarihi : 12.05.2019
Makale Kabul Tarihi: 04.03.2020

ABSTRACT

Periodontal diseases are infectious diseases characterized by inflammation and destruction in the supporting tissues of the teeth. Immunological reactions to bacterial colonization play an important role in the progression of periodontal disease. Although the direct causal relationship between periodontal diseases and atherosclerosis, the main factor of cardiovascular diseases, cannot be determined exactly, there are different pathological mechanisms and common risk factors associated with both diseases. Infections of atherosclerotic plaques with periodontal pathogens and atherogenic effects of periodontal inflammation through chronic systemic inflammation are possible mechanisms that explain the possible relationship between both diseases. Oxidative stress resulting from the deterioration of the balance between free radicals and the protective antioxidant system is considered to be an inflammatory marker associated with the onset and progression of both diseases in recent years. In this review, we aimed to investigate the relationship between periodontal disease, atherosclerosis, and oxidative stress.

Keywords: Periodontal disease, atherosclerosis, oxidative stress

oksijen türleri (ROT) ile bazı sitokinler, dokular üzerinde yıkıcı etkilere sahiptirler (2).

Oksidatif stres, serbest radikaller ile koruyucu antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir (3). Serbest radikaller (SR), Deoksiribonükleik asit (DNA), protein, lipid/yağ asidi gibi hücresel komponentlerin oksidasyonuna sebep olarak DNA hasarı, mitokondrial disfonksiyon yoluyla hücre membranı hasarı, hücre apoptozisi gibi birçok reaksiyo-

Corresponding Author: : Dr.Öğr.Üyesi Ayşegül SARI, Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, 31040 Hatay/TÜRKİYE
e-mail: aysglr@gmail.com,
Telefon /Fax: 03262455060
Orcid ID: 0000-0001-6180-9776
Orcid ID: 0000-0001-9940-0423
Orcid ID: 0000-0002-4852-5282

na neden olurlar (4). Antioksidanlar SR'lerin olumsuz etkilerini ortadan kaldırarak hücrel zararını önleyen moleküllerdir (5).

Oksidatif stresin periodontal hastalığın yanısıra diyabet, hipertansiyon, psoriasis, romatoid artrit, Behcet Hastalığı, kanser, obezite, ateroskleroz gibi birçok kronik hastalığın patogenezinde de rol oynadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (6-8).

Aterosklerozis, kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıkların temel etmenlerinden biridir (5). Ateroskleroz geniş arterlerde fibröz elementler ve lipid akümüasyonu ile karakterizedir (7). Aterom formasyonu vasküler endotel hücrelerinde oluşan mekanik, biyokimyasal ve immünolojik mekanizmalar sonucu oluşan yaralanmalarla başlar. Bu duruma dezyon moleküllerinin salınmasına neden olur. Monositler bu alana doğru hareket ederek oksidize olmuş düşük dansiteli lipidleri fagoste ederek, enflamatuvar cevabı oluşturacak proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar (6). Aterosklerozun başlamasında ve devam etmesinde, endotel disfonksiyonunda ve vasküler düz kas hücrelerinin zarar görmesinde oksidatif stres yoluyla düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonu önemli rol oynar (9). Hem aterosklerozda hem de kronik periodontitisde oksidatif dengenin bozulduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (10,11).

Bu derlemede periodontal hastalık, ateroskleroz ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin ele alınması amaçlanmıştır. Bu amaca ulaşmak için 'AND ve OR' booleon operatörleri ve periodontal hastalık, ateroskleroz, oksidatif stres anahtar kelimeleri; deneyimli referans kütüphaneleri olan OpenGrey, Scopus, Pubmed, Central ve Google Scholar arama motorları kullanılarak tam metne ulaşılan ve yayın dili İngilizce olan makaleleri tarama eğiliminde olunmuştur. Bu kapsamda 2018 Eylül'e kadar olan makaleler elektronik olarak taranarak derlemeye dahil edilmiştir. Ön analizde seçilen çalışmaların başlıkları ve özetleri taranmıştır ve potansiyel olarak nitelendirilen çalışmalar iki bağımsız araştırmacı (AS, KE) tarafından belirlenmiştir. Araştırmacılar arasındaki anlaşmazlıklar, anlaşmaya varılana kadar tartışılarak çözülmüştür. Yukarıda belirtilen Medical Subject Headings (MeSH) de taranan anahtar kelimeler vebullon operatörleri kullanılarak yapılan arama stratejilerinin sonuçları aşağıdaki gibidir:

1. Periodontitis veya periodontal hastalık (39447 makale)
2. Ateroskleroz veya kronik arter hastalıkları(143593 makale)
3. Oksidatifstres veya reaktif oksijen türleri (225190 makale)
4. 1 ve 2 (593 makale)
5. 1 ve 3 (491 makale)
6. 2 ve 3 (7968 makale)
7. 1 ve 2 ve 3 (28 makale)

Bu derlemenin amacı doğrultusunda veri toplama süreci tamamlanarak kapsamlı metin değerlendirmesi yapılan 25 makale dahil edilmiştir (Tablo 1).

Ateroskleroz periodontal hastalık ilişkisi

Kronik seyirli periodontal hastalıklar bireylerin sistemik durumunu olumsuz etkileyen bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (12). Periodontitisin diyabet (13), düşük doğum ağırlığı (14), romatoid artrit (15),

kardiovasküler hastalıklar (16) gibi sistemik durumlarla ilişkisini vurgulayan çok sayıda sonuç literatürde yer almaktadır. Her ikisi de erişkin popülasyonunda yüksek prevalans ve multifaktöriyel etyolojiye sahip olan kronik periodontitis ve ateroskleroz arasındaki olası mekanizma araştırmacıların ilgisini çekmektedir (8).

Ağız dışı enfeksiyonlar ve kronik periodontitis gibi dental problemlerin ateroskleroz için risk oluşturma potansiyellerinin geniş çaplı meta analizlerde aynı düzeyde çıkması, periodontitisin de en az diğer enfeksiyonlar kadar aterosklerozu etkileyebileceği fikrini desteklemiştir (5,17). Amerikan Kalp Birliği (AHA) de periodontal hastalığın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerotik damar hastalıklarıyla ilişkili olduğunu belirtmiştir (18).

Periodontal hastalık ile vasküler hastalıklar arasındaki direkt nedensel ilişki tam olarak belirlenememesine karşın, periodontal hastalığın aterosklerozu direkt ya da indirekt yollardan etkileyerek, aterosklerozun etyolojisinde ve patogenezinde rol oynadığı saptanmıştır (19). Her iki hastalık da genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle karakterize kompleks bir etyolojiye sahiptir. Ayrıca her iki hastalığın da sigara, diyabet, yaşlanma gibi ortak risk faktörlerine sahip olup, aynı temel patolojik mekanizmaları paylaştıkları bildirilmiştir (20). Aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde kronik enflamasyon etkin bir role sahiptir. Gram negatif bakteriler, bu bakterilerin enflamatuvar ürünleri ve toksit maddeleri çeşitli mekanizmalarla ateroskleroz oluşumuna ortam hazırlayabilirler, damar iç duvarını oluşturan endotelde disfonksiyona sebep olabilirler (21). Periodontal hastalıkların ateroskleroz üzerindeki sistemik etkilerinin, üç olası mekanizma ile olduğu varsayılmaktadır (22).

1. Enfeksiyon modeli:

Bu hipotezde bakterilerin kan damarı içerisinde direkt yolla enfeksiyona sebep olmaları ele alınır. Kan dolaşımına karışarak damar endoteline invaze olan oral patojenlerin, endotel disfonksiyonla ve aterosklerotik lezyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (22,23). Bakteriyemi sonucu meydana gelen enfeksiyonun kan viskozitesinde ve pıhtılaşma oranında; gram negatif bakterilerin ürünü olan lipopolisakkaritlerin (LPS), kan damarlarındaki enflamatuvar hücre sayısında artışa neden olabileceği bilinmektedir (24).

Fort ve ark. nin gerçek zamanlı PCR kullanarak yaptıkları bir çalışmada aterosklerozun %100 ünde *Porphyromonas gingivalis*(*P.gingivalis*), %80 inde *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*), %50 inde *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*), %30 unda *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*) tesbit edilmiştir (22). Önemli periodontal patojenlerden biri olan *P.gingivalis*'in kan damarı endotel hücrelerine invaze olarak prekoagülant etkiyi indüklemesiyle aterosklerozun oluşumuna katkı sağladığı invitro çalışmalarda ortaya konmuştur. A.a'nın endotel hücrelerini istila ederek düşük dansiteli lipoprotein (LDL) birikimini tetiklediği ve köpük hücre oluşumu için makrofajları indüklediği bilinmektedir. Lipid metabolizmasının bilinen etkilerinin ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) oluşumunun *Actinobacillus actinomycescomitans*, *P.gingivalis*, Herpeks simpleks virüs gibi periodontal patojenlere karşı oluşan antikor cevabıyla ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. *T. forsythia*,

Tablo 1. Dahil edilen çalışmalar

Yazarlar	Yıl	Başlık	Bulgular veya çıkarılan sonuçlar
Chapple IL ve ark	2007	The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. <i>Periodontology</i> 2000	Periodontal içerisinde MPO' nun stimülasyonu ile artan ROS'un hücre lizisine neden olur
Southerland JH ve ark	2000	Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease.	Periodontal dokü kollajenlerindeki yapısal değişiklikler ve nötrofil migrasyonundaki gecikmeler ROS üretimini artırır
Navab M ve ark	2002	Oxidized lipids as mediators of coronary heart disease.	Kronik kalp hastalıkları ve periodontitis, enflamasyonun sistemik bir seviyede aktivasyonu ile; inflammatuar mediatörler, C tiple reaktif protein, yüksek fibrinojen ve düşük albumin gibi akut faz reaktanlarının kronik olarak yükselmesine neden olur
Baltacıoğlu E ve ark	2014	Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease?	Diyetle indüklenen aterosklerozu genetik olarak yatkın olan farelere, LDL'den türetilen oksitlenmiş fosfolipidler enjekte edildiğinde, bu farelerden alınan LDL'ler oldukça proenflamatuvar özellik göstermektedir
Aksoy S ve ark	2012	Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction.	Artnın total oksidan seviye ve azalmış total antioksidan seviye, periodontit patolojisinde önemli roller oynarlar ve klinik periodontal durum ile yakından ilişkilidirler
Cowan LT ve ark	2018	Periodontal disease and incident venous thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities study.	Koronar arter hastalıkları, yüksek oksidatif stres indeksi ve total oksidan seviyesi; azalmış LOOH ve total antioksidan seviye ile ilişkilidir
D'Alufo F ve ark	2004	Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk.	Diş eti hastalığına bağlıdır kaybı ile % 30 oranında daha yüksek venöz tromboembolizm riski ilişkilidir. Klinik periodontal ölçümler ile venöz tromboembolizm ilişkisi anlamsızdır
Lockhart PB ve ark	2012	Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association.	Periodontontis, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili CRP nin yüksek seyri ile ilişkilidir. Periodontal tedavi sonrası CRP değerleri azalır
			Periodontal hastalık, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerotik damar hastalıklarıyla ilişkilidir

Tablo 1. Dahil edilen çalışmalar (Devamı 1)

Bale BF ve ark	2017	High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis.	Periodontal hastalık etyolojisinde rol alan yüksek riskli patojenler ateroskleroz etyolojisine katkıda bulunur
Barrova J ve ark	2014	Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis.	Periodontal hastalıkta <i>P.gingivalis</i> ' e karşı oluşan immün cevap, endotelial hücrelerde üretilen Heat-shock proteinler ile endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz ile sonuçlanacak olan çapraz tepkimeye girebilir
Kurita-Ochiai T ve ark	2014	Periodontal pathogens and atherosclerosis: implications of inflammation and oxidative modification of LDL.	<i>P. gingivalis</i> LDL'nin oksidatif modifikasyonu ve MMP indüksiyonu yoluyla aterosklerotik plak rüptürünü artırır
Desvarieux M ve ark	2003	Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST).	Diş kaybı düzeyleri ile karotis arter plak prevalansı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur
Herzberg MC ve ark	1998	Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases.	<i>S. sanguis</i> ve <i>P. gingivalis</i> gibi plak bakterileri, trombosit agregasyonu ile ilişkili proteinlerinin ekspresyonuna neden olarak pulmoner tromboemboli ve kardiyak anomali oluşumlarına neden olabilir
D'Alufo F ve ark	2013	Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes	İnterlökin-6 ve lipid seviyelerini azaltmada periodontal tedavinin etkisini düşündüren orta derecede kanıt, C-reaktif protein düzeylerini düşürmede ve endotel fonksiyonunu iyileştirmede olumlu etki
			Periodontal tedavinin subklınk ateroskleroz, CD40 ligandı serum seviyeleri, serum amiloid A ve monosit kemo-çekici protein-1 üzerindeki etkileri hakkında herhangi bir kanıt yok
			Periodontal tedavinin arteriyel kan basıncı, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili lökosit sayıları, fibrinojen, doku üzerindeki etkileri hakkında tumor nekroz faktör- α , sE-selektin, von Willebrand faktörleri, d-dimerler, matris metaloproteinazlar, oksidatif stres üzerindeki etkisi sınırlı

Tablo 1. Dahili edilen çalışmalar (Devamı 2)

De Nardin E. 1	200	The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease.	Periodontal enfeksiyonlarda ve kardiyovasküler hastalıklarda artış gösteren enflammatör mediatörler (interlökin [IL]-1 ve tümör nekroz faktörü [TNF]-alfa gibi), C-Reaktif proteinler (CRP) ve periodontal sistemik anti-korlar) ortak hastalık patojenizini ortaya koymakta
Bonomini F ve ark	2008	Atherosclerosis and oxidative stress.	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, miyeloperoksidaz (MPO), ksantin oksidaz (XO), lipooksijenaz (LO), nitrik oksit sentaz (NOS), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz ve transferazlar tiyol-disülfür oksidoreduktazlar ve peroksidredoksinlerin ateroskleroz ve diğer vasküler hastalıklarda medansel bir rolü var
Canakci CF ve ark	2005	Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases	Periodontal hastalıkta reaktif oksijen türlerinin etkileri biyomoleküllerdeki oksidatif yaralanma protein, lipid, karbonhidrat ve DNA moleküllerinde hasar şeklinde görülür
Mettraux GR ve ark	1984	Oxygen tension (pO ₂) in untreated human periodontal pockets.	Orta derinlikteki periodontal ceplerde (5-6 mm), derin periodontal ceplere (7-10 mm) nazaran daha fazla pO ₂ varlığı saptandı. derin periodontal cepler daha az oksijen içeriğiyle karakterize
Sheikhi M ve ark	2000	Cytokine, elastase and oxygen radical release by Fusobacterium nucleatum-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis.	Zararsızlaştırılmış Fusobacterium türlerinin klinik izolatlardan üretilen nötrofillerden NBT azalırken, IL-1beta, TNFalpha, IL-8 ve elastazın salınımı artar
Sculley DV ve ark	2002	Salivary antioxidants and periodontal disease status.	Tükürükteki antioksidan konsantrasyonunun plazmanınkini yansıtır Ürat başkın tükürük antioksidandır, albümin ve askorbat daha az oranlarda görülür Periodontal hastalıktan muzdarip hastalarda tükürük antioksidan aktivitesinin azalır

Tablo 1. Dahil edilen çalışmalar (Devamı 3)

Altman LC ve ark	1992	Neutrophil-mediated damage to human gingival epithelial cells.	MPO tarafından aktif edilmiş hücrelerin membranları hasar görür In-vitro ortamda aktive edilmiş PMN gingival epitel hücrelerinde hasara yararır PMN MPO epitel hücrelerini parçayarak toksik oksijen türlerinin üretimi-ne yol açar
Tanaka N ve ark	2008	Relationship between periodontal condition and plasma reactive oxygen metabolites in patients in the maintenance phase of periodontal treatment.	Periodontal klinik ataçman seviyesi kaybı reaktif oksijen metabolitleri ile arasında nalmalı korelasyon mevcutken, biyolojik antioksidan potansiyeli arasında anlamlı ilişki bulunamadı
Brock GR ve ark	2004	Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health.	GCF, plazma ve tükürük örneklerindeki total antioksidan konsantrasyonu, periodontitis hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü
Chapple IL ve ark	2007	Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect?	Periodontal tedavi sonrası plazma total antioksidan seviyesinde değişim olmazken, GCF total antioksidan seviyede artış görüldü
Masi S ve ark	2011	Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis.	Periodontitisli bireylerde CRP ve reaktif oksijen metabolitleri daha yüksektir Periodontitisli bireyler daha kısa lökosit telomer uzunluğuna sahiptir

Prevotella intermedia(*P.intermedia*), *Tronema Denticola* (*T.denticola*) aterosklerotik plakta farklı frekanslarda tesbit edilen diğer periodontal patojenlerdir. Birden fazla bakteri yükünün mevcut olması, aterosklerotik plak oluşumu açısından tek bir türün bulunmasından daha olumsuz sonuçlara yol açabilir (25,26). Ciddi periodontal enfeksiyon görülen hastalardaki diş kayıpları ile karotid media intimadaki kalınlaşmayı ilişkilendiren sonuçlar literatürde yer almaktadır (27).

2. Moleküler benzerlik modeli:

Bu hipotez periodontal mikroorganizmaların immüno- lojik hasar oluşturarak enflamasyona neden olmasına dayanır. 'Heat-shock proteinler' (HSP) ve sitokinler aracılığıyla oluşan hücrel ve immün yanıtta dolaşıma giren antijenler dolaşımında bulunan spesifik antikör ile etkileşime girerek makromoleküler kompleks oluşturabilirler. Bu kompleksler yoğunlaştıkları odaklarda çeşitli inflamatuvar olaylara yol açabilirler (25). Endodotosinlerin varlığında endotel hücrelerinde HSP üretimi gerçekleştiği bilinmektedir. Periodontal cep içerisindeki patojenler, konağın genel durumunu etkileyerek HSP üretilmesine yol açabilir. Ayrıca periodontal hastalık durumunda *P.gingivalis*'e karşı oluşan immün cevap endotel hücrelerde üretilen HSP ile endotel disfonksiyon ve ateroskleroz ile sonuçlanacak olan çapraz tepkimeye girebilir (25).

3. Sistemik enflamasyon modeli:

Bu hipotezde sitokinlerin ve diğer enflamasyon mediatörlerinin sirkülasyonundaki artış temel alınmaktadır (22). Ağız kaynaklı gram negatif ve pozitif bakterilerin ürettiği toksinler plazma lipoprotein mekanizmasını, kan pıhtılaşmasını, trombosit fonksiyonunu ve endotel bütünlüğünü bozabilir (28). Periodontitis C-reactive protein (CRP), fibrinojen ve IL-6, IL-1, TNF- α gibi sitokinlerin sirkülasyonunda artışa neden olarak sistemik enflamasyon yükünü artırır(6). Ciddi periodontitis varlığında yükselen ve periodontal tedaviyle azalan non spesifik bir enflamasyon markırı olan CRP'nin, koroner arter hastalığı için konvensiyonel bir risk faktörü olduğu ayrıca high sensitivity CRP (hsCRP) seviyesi 3mg/ml nin üzerine çıktığında kronik arter hastalığı için iki kat daha fazla risk oluşturduğunu bildirilmiştir. Başlangıç periodontal tedavinin aterosklerozlu hastalarda yükselen fibrinojen değerinin azalmasında olumlu katkıları olduğu bildirilmiştir (29). Periodontal hastalık patogenezinde önemli yer tutan bazı sitokinler, aterosklerozpatogenezinde de rol almaktadır. IL-1, IL-8,IL-6, TNF- α bu sitokinlerden başlıcalarıdır (29). Ayrıca olaya ateroskleroz ve periodontal hastalıklar açısından aynı genetik paydada bakıldığında her iki hastalık için de hiper inflamatuvar monosit fenotipinin bireysel riski arttırdığı bilinmektedir ve bu fenotipi taşıyan bireylerde proenflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyede üretimi gerçekleşir. Bu durum her iki hastalık arasındaki ilişkinin farklı olası mekanizmalarından birini ortaya koymaktadır (30, 31). sVCAM-1, sICAM-1 ve sE-selektin gibi çözülebilir adezyon molekülleri makaslama gerilimi, oksidatif stres, mikrobiyal stimülasyon ve inflamatuvar mediatörlerin varlığında endotel hücrelerinden salınarak aterosklerozun başlamasında ve gelişiminde rol oynayan ana elementlerdendir. Periodontal hastalık varlığın-

da bu moleküllerin üretimini ve sirkülasyonunun arttığı gösterilmiştir (29).

Vücutta meydana gelen inflamatuvar olaylar sonucu oksidan/antioksidan dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif stres, endotel hücre fonksiyonunu bozarak çeşitli mekanizmalarla aterosklerozun gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynar (32). Periodontitisde de ROT miktarında artış olması ve antioksidanların azalmasının periodontal yıkıma yol açtığı gösterilmiştir (33). Periodontitis ve aterosklerozun oksidatif stres açısından aynı patolojik altyapıyı paylaştıkları düşünülmektedir. Plazmatrigliseroller, LDL kolesterol, doymuş yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri, total yağ asidi miktarı ile gingival çekilme ve klinik ataçman seviyesi ilişkili endiren teoriler ortaya konulmuştur (34, 35).

Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Serbest radikaller son yörüngelerinde bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron bulunan moleküllerdir. Doğaları gereği oldukça reaktif ve değişken türlerdir. Dış yörüngelerinde bulunan elektronlar hücre fonksiyonu için hayati önem taşıyan biomolekülleri oksitlerler (2). ROTendojen olarak veya eksojen kaynakların tetiklemesi sonucu üretilebilmektedir. ROT aktiviteleri sonucu ortaya çıkan biomoleküllerdeki oksidatif yaralanma protein, lipid, karbonhidrat ve DNA moleküllerinde hasar şeklinde ortaya çıkar (36). ROT'un birincil hedefleri arasında sitoplazmik hücre ve mitokondri membranları yer alır (37). Sitoplazmik hücre oksidemoleküllerya radikal reaksiyonları sonucu yeni radikal formlarına dönüşür ya da antioksidanlar tarafından nötralize edilir (2). Antioksidanlar serbest radikallerin gerçekleştirdiği oksidasyon mekanizmasını geciktiren veya engelleyen savunma sistemini oluşturan moleküllerdir (2). Vücutun rutin fizyolojik sürecinde serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi arasında denge mevcuttur. Var olan bu denge serbest radikallerin artış göstermesiyle veya antioksidanların azalmasıyla bozulduğunda oksidatif stres açığa çıkar. Oksidatif stres pro-oksidan/antioksidan dengenin bozulmasıyla oluşan potansiyel hasara yol açan süreç olarak tanımlanabilir (3).

Periodontal hastalık, serbest radikaller ve antioksidan savunmanın ilişkisi

Hücre lizisi sırasında fagositlerde gerçekleşen oksidatif patlamalar sonucu ortaya çıkan oksidatif stresin periodontitis patolojisiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Nötrofillerdeki ROT üretimi için gerekli olan yaklaşık % 1 oranında minimum oksijen gerilimi ve 7.0-7.5ortampH'ı, diş eti olupı sıvısı (DOS) içerisinde mevcut olduğundan, bu bölgelerin ROT üretimi için uygun ortam olduğu kabul edilmektedir (38,39). Kronik periodontitisin PMNL ve mikroorganizmalar arası etkileşim sonucu açığa çıkan proteolitik enzimler ve ROT tarafından oluşturulan doku yıkımıyla karakterize olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ortamda artan ROT üretimi dişeti bağ dokusunda ve alveolar kemikte doku hasarına yol açmaktadır (40-42).

Periontal hastalıktaki ROT üretiminde nötrofillerin yanısıra; ilk savunma hattını oluşturan cep epiteli ve epitelyal ataşmanın, periodontal dokularda oksidatifstres oluşumunda doğrudan rol oynadığı ve epitel hücrelerince üretilen O2- nin lokal ROT kaynağı olduğu düşünülmektedir (43).

Periodontal dokudaki oksidatif stres varlığı çeşitli mekanizmalarla doku hasarı oluşturmaktadır. Nötrofil infiltrasyonunun belirleyicisi olarak kabul edilen ve periodontal hastalık varlığında cep içerisinde artış gösteren miyeloperoksidaz (MPO) enzimi ROT üretimine aracılık eden enzimlerdendir. Cep içerisinde MPO'nun stimülasyonu ile artan ROT'un hücre lizisine neden olduğu bildirilmiştir (2,44).

O²⁻ ve H²O² gibi radikaller ise osteoklastları aktive ederek osteoklast oluşumunu arttırmakta ve bu da alveolar kemik yıkımı ile sonuçlanmaktadır (45). Oksidatif hasar sonucu mitokondrial DNA mutasyonları oluşabilmektedir(2). Reaktif oksijen türlerinin artış göstermesiyle Tip 1 kollajende polimerizasyon ve çeşitli oksidatif modifikasyonlar oluşabilmekte ve böylece periodontal doku kollajenlerindeki yapısal değişiklikler ve nötrofil migrasyonundaki gecikmeler ROT üretimini arttırabilmektedir(2).

Periodontal hastalık ile sistemik ROT seviyesi arasındaki korelasyonu değerlendirilmesi sonucu, plazmadaki oksidatif stres düzeyi ile periodontal ataçman kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (46). Ayrıca antioksidan seviyenin incelenmesi sonucunda sağlıklı kontrollerde göre antioksidan seviye kıyaslaması yapılmış ve sağlıklı kontrollerde hem lokal hem de sistemik antioksidan seviyenin daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür (47). Chaple ve ark. C vitamini, bilirubin ve total antioksidan seviyesi (TAS) seviyesi ile periodontal hastalık düzeyi arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu ve serum antioksidan seviyesinin yüksek olmasının periodontal hastalıkta önleyici rol oynayabileceği sonucunu çıkarmışlardır (48). Masi ve ark. (49) bu değerlendirmeyi destekler nitelikte serbest radikal üretiminin tamamen ortadan kaldırması fikrinden uzaklaşarak, antioksidan-oksidan dengesinin sağlanarak oksidatif stresin engellenmesi periodontal tedavinin belirleyici unsurlardan birini oluşturabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca endojen glutathioneve eksojen tiol içeren antioksidanların, enflamatuvar uyaranlara karşı gelişen doku cevabını değiştirebildiği ve transkripsiyon faktör aktivasyonunu inhibe ettiği de ortaya koyan Chang ve ark. (50), DOS ve dokularda kollajen degradasyonunu önlemek amacıyla, antioksidan tedavisi uygulamak bir tedavi seçeneği olarak sunulabileceğini bildirmişlerdir (2).

SONUÇLAR

Literatürde benzer etyolojik ve patofizyolojik alt yapıyı paylaştıkları kabul gören periodontitis ve ateroskleroz arasındaki olası mekanizma pek çok araştırmanın konusu olmakla birlikte, her iki hastalık arasındaki ilişkinin patofizyolojisi oksidatif mekanizma da ele alınarak, neden sonuç ilişkisine bağlayabilecek kesin verilere ulaşılamamıştır. Her iki hastalık arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması periodontal tedavinin halk sağlığına entegrasyonuna, kardiovasküler hastalıkların önlenmesine ve tedavi edilmesine katkı sağlayabilir. Konuya ilişkin geniş örneklem büyüklüğüne sahip, uzun dönem, tedavi takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Slots J. Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontol* 2000 2013;62:7-19.
2. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal

tissue destruction. *Periodontology* 2000 2007;43:160-232.

3. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994; 91:10771-10778.
4. Refsgaard HH, Tsai L, Stadtman ER. Modifications of proteins by polyunsaturated fatty acid peroxidation products. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:611-616.
5. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8:54-69.
6. Cullinan MP, Seymour GJ. Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough? *Periodontol* 2000 2013; 62:271-286.
7. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? *Periodontol* 2000 2014; 64:139-153.
8. Southerland JH, Taylor GW, Moss K, Beck JD, Offenbacher S. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol* 2000 2006;40:130-143.
9. Navab M, Hama SY, Reddy ST, et al. Oxidized lipids as mediators of coronary heart disease. *Current opinion in lipidology* 2002;13:363-372.
10. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, et al. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. *Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease?* *J Periodontol* 2014;85:1432-4141.
11. Aksoy S, Cam N, Gurkan U, et al. Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction. *Cardiol J* 2012; 19:381-386.
12. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol* 2000 2001;25:21-36.
13. Tang Y, Liu J, Yan Y, et al. 1,25-dihydroxyvitamin-D3 promotes neutrophil apoptosis in periodontitis with type 2 diabetes mellitus patients via the p38/MAPK pathway. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:13903.
14. Escobar-Arregoces F, Latorre-Uriza C, Velosa-Porras J, et al. Inflammatory response in pregnant women with high risk of preterm delivery and its relationship with periodontal disease: a pilot study. *Acta Odontol Latinoam* 2018; 31:53-57.
15. Mukherjee A, Jantsch V, Khan R, et al. Rheumatoid Arthritis-Associated Autoimmunity Due to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and Its Resolution With Antibiotic Therapy. *Front Immunol* 2018;9:2352.
16. Cowan LT, Lakshminarayan K, Lutsey PL, et al. Periodontal disease and incident venous thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Clin Periodontol* 2018.

17. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodontol* 2004; 39:236-241.
18. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125:2520-2544.
19. Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010; 89:879-902.
20. Armitage GC. Periodontal infections and cardiovascular disease--how strong is the association? *Oral diseases* 2000; 6:335-350.
21. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 138:534-536.
22. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, et al. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:3-10.
23. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgrad Med J* 2017; 93:215-220.
24. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:547-558.
25. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res* 2014; 636893.
26. Kurita-Ochiai T, Yamamoto M. Periodontal pathogens and atherosclerosis: implications of inflammation and oxidative modification of LDL. *Biomed Res Int* 2014; 595981.
27. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke* 2003; 34:2120-2125.
28. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3:151-160.
29. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Clin Periodontol* 2013; 40:85-105.
30. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001; 6:30-40.
31. Seymour RA, Steele JG. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? *Br Dent J* 1998; 184:33-38.
32. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, et al. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol* 2008; 23:381-390.
33. Jarnbring F, Somogyi E, Dalton J, Gustafsson A, Klinge B. Quantitative assessment of apoptotic and proliferative gingival keratinocytes in oral and sulcular epithelium in patients with gingivitis and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29:1065-1071.
34. Offenbacher S, Madianos PN, Champagne CM, et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodontol Res* 1999; 34:346-352.
35. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol* 1993; 171:223-239.
36. Canakci CF, Cicek Y, Canakci V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Mosc)* 2005; 70:619-628.
37. Özcan EÖ, Çanakçı CF. Periodontal doku yıkımında reaktif oksijen türlerinin rolü. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2011; 21:255-261.
38. Mettraux GR, Gusberty FA, Graf H. Oxygen tension (pO₂) in untreated human periodontal pockets. *J Periodontol* 1984; 55:516-521.
39. Gabig TG, Bearman SI, Babior BM. Effects of oxygen tension and pH on the respiratory burst of human neutrophils. *Blood* 1979; 53:1133-1139.
40. Sheikhi M, Gustafsson A, Jarstrand C. Cytokine, elastase and oxygen radical release by *Fusobacterium nucleatum*-activated leukocytes: a possible pathogenic factor in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27:758-762.
41. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc* 2002; 61:137-143.
42. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24:287-296.
43. Chamulitrat W, Stremmel W, Kawahara T, et al. A constitutive NADPH oxidase-like system containing gp91phox homologs in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2004; 122:1000-1009.
44. Altman LC, Baker C, Fleckman P, Luchtel D, Oda D. Neutrophil-mediated damage to human gingival epithelial cells. *J Periodontol Res* 1992; 27:70-79.
45. Bax BE, Alam AS, Banerji B, et al. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183:1153-1158.
46. Tamaki N, Tomofuji T, Maruyama T, et al. Relationship between periodontal condition and plasma reactive oxygen metabolites in patients in the maintenance phase of periodontal treatment. *J Periodontol* 2008; 79:2136-2142.
47. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol* 2004; 31:515-521.
48. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *Journal of clinical periodontology* 2007; 34:103-110.
49. Masi S, Salpea KD, Li K, et al. Oxidative stress, chronic inflammation, and telomere length in patients with periodontitis. *Free Radic Biol Med* 2011; 50:730-735.

50. Chang YC, Hu CC, Lii CK, et al. Cytotoxicity and arecoline mechanisms in human gingival fibroblasts in vitro. Clin Oral Investig 2001; 5:51-56.

