

بیماری های عفونی پریدونتال به عنوان عامل خطر ساز در بیماری های قلبی - عروقی

مقاله‌ی خود آموزی دندانپزشکی

دکتر شریعه فقیهی* - دکتر فرحناز فرخی نیا**

چکیده

بیماری های عروق کرونر، یکی از شایع ترین عامل تقریباً ۵۰ درصد مرگ و میر در کشورهای صنعتی به شمار می آید. عوامل مؤثر بر بیماری های عروق کرونر، طی سال ها شناخته شده اند و بررسی بسیار در باره ی آنها انجام گرفته است. با توجه به ساز و کارهای گوناگون در ایجاد بیماری های قلبی - عروقی و اثر عفونت، به عنوان عامل مستعد کننده بر آنها، در ارتباط با بیماری های عفونی، مانند بیماری های پریدونتال و بیماری های قلبی - عروقی، بررسی زیادی انجام گرفته است. از آنجا که، عفونت های پریدونتال از شایع ترین بیماری های انسان است، ارتباط آن با بیماری های قلبی - عروقی توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است. بررسی های گوناگون موید اثر عفونت های پریدونتال بر بیماری های قلبی - عروقی است، اما گفتنی است که، این بررسی ها، بیشتر در مردان انجام گرفته و برای فراگیر ساختن آن به بررسی های بیشتر، به ویژه در زنان نیاز است. عوامل خطر ساز در بیماری های قلبی - عروقی و بیماری های لته ای دندان (ارثی، جنس، دخانیات) مشترک هستند.

واژگان کلیدی: بیماری های عفونی پریدونتال، بیماری های قلبی - عروقی، بیماری های پریدونتال به عنوان عامل خطر ساز

مقدمه

بیماری های عروق کرونر، از شایع ترین عوامل مرگ زودرس در کشورهای صنعتی هستند^(۱). بررسی های گوناگون مؤید اثر بیماری های حفره ی دهان، به ویژه بیماری های پریدونتال بر بیماری های سیستمیک، مانند بیماری های

قلبی - عروقی (cardiovascular diseases) هستند (۵، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۲۰ و ۲۱).

بسیاری از این بررسی ها به صورت دراز مدت و گذشته نگر هستند. در بررسی ماتیل (Mattila) در سال ۱۹۹۳ مشخص شده است، که میان بهداشت دهان و سکنه ی قلبی ارتباط معنی دار هست. پانیو

* استادیار گروه پریدونتیکس دانشکده ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
** پریدونتیسیت

(Panuio)، با بررسی پیشینه‌ی دندان‌های از دست رفته، ارتباطی معنی‌دار میان شمار دندان‌های از دست رفته و بیماری‌های ایسکمیک قلبی یافت. دستفانو (Destefano) در یک بررسی ۱۴ ساله، گزارش کرد، که میان بیماری‌های پریدنتال و بیماری‌های قلبی-عروقی، از نظر آماری ارتباط معنی‌دار هست. بررسی کنونی، مروری بر ساز و کارهای ارتباط میان بیماری‌های قلبی-عروقی و بیماری‌های پریدنتال است. برای درک بهتر این ساز و کارها، اطلاعاتی ناچیز درباره‌ی آسیب‌شناسی بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های پریدنتال و عوامل خطر ساز مرتبط با آن‌ها ارائه می‌گردد.

بیماری‌های قلبی-عروقی

بر پایه‌ی آمار سازمان بهداشت جهانی، در سال ۱۹۹۵ در سراسر جهان، ۲۰ درصد مرگ‌ها ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی بوده، که این اندازه، در کشورهای توسعه یافته به ۵۰ درصد افزایش می‌یابد.^(۱۶)

سختی سرخرگ‌ها (Atherosclerosis)

پایه آسیب‌شناسی بیماری‌های قلبی-عروقی بر سختی سرخرگ‌ها استوار است^(۱۷). این آسیب بیشتر از یک سده شناخته شده است و از نظر بالینی، رگ‌ها با اندازه‌ی متوسط را درگیر می‌کند. یکی از رگ‌هایی که بطور شایع درگیر می‌شود، عروق کرونر (Coronary) است. آسیب آغازین سختی سرخرگ‌ها را می‌توان در بچه‌ها یافت، که به آن، fatty streak می‌گویند و گونه‌ی پیشرفته‌ی آسیب، به نام پلاک فیبروزه (fibrous plaque)، در بالغان دیده می‌شود. دیدگاه‌هایی گوناگون درباره‌ی به وجود آمدن سختی سرخرگ‌ها وجود دارد، اما دیدگاه پاسخ به آسیب (Response-To-Injury Hypothesis) بیشتر مورد تایید است^(۱۸).

دیدگاه پاسخ به آسیب

در این دیدگاه، آسیب به اندوتلیال، کلید رخداد بعدی است. عوامل این آسیب می‌تواند لیپوپروتئین‌های تغییر یافته و نیز ریزجانداران باشند. اما نقش ریزجانداران در سبب شناسی و بیماری‌زایی آسیب سختی سرخرگی هنوز کاملاً آشکار نیست.

آسیب به اندوتلیوم سبب اختلال در کارکرد این سلول‌ها می‌گردد. برای نمونه، چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم افزایش می‌یابد. این تغییر، در اثر افزایش موادی مانند لیپیدهای اکسید شده با چگالی اندک (OxLDL) رخ می‌دهد. این ترکیبات را در افرادی مشاهده می‌کنیم، که به افزایش مزمن لیپیدها (hyper lipedemia) دچار هستند. در اثر افزایش میزان چسبندگی منوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیوم، امکان نفوذ به فضای زیر اندوتلیوم (subendothelial) فراهم می‌گردد و در این حالت، منوسیت‌ها تبدیل به ماکروفاژهای فعال می‌شوند. در اثر افزایش کلسترول پلازما نفوذ لیپیدها به فضای زیر اندوتلیوم صورت می‌پذیرد. ماکروفاژها، با جذب این لیپیدها به سلول‌های چربی (foamy cell) تبدیل می‌شود، که در واقع، آغاز روند ایجاد fatty streak است. ماکروفاژها توانایی ساخت موادی گوناگون برای از میان بردن ریزجانداران یا حذف مواد سمی را دارند. با ترشح این گونه مواد، مانند سوپراکسید و لیپیدهای اکسید شده با چگالی اندک، آسیب به سلول‌های مجاور، چون سلول‌های اندوتلیال وارد می‌شود. همچنین منوسیت‌ها توانایی ترشح IL-8 را دارند، که عامل کموتاکتیک برای لوکوسیت‌هاست و به این ترتیب، سبب انباشت بیشتر منوسیت‌ها در محل خواهد شد^(۱۹).

سلول‌های دیگر، که در روند ایجاد آسیب اثر دارند، سلول‌های ماهیچه‌های صاف دیواره‌های رگ‌ها هستند. در حالت سلامت، میان عوامل پرولیفراسیون و عوامل رشد تعادل برجاست، اما سلول‌های جدا شده از پلاک سختی سرخرگ‌ها توانایی ترشح اندازه‌ای بالا از PDGF (Palatal derived growth factor) را دارند، که عامل رشد سلول‌های ماهیچه‌های صاف است. PDGF از ماکروفاژهای فعال شده نیز ترشح می‌شود.

با ترشح عوامل رشد به وسیله‌ی ماکروفاژها در فضای زیر اندوتلیوم، مهاجرت سلول‌های ماهیچه‌های صاف از لایه‌ی پوشش میانی سرخرگ (media) به لایه‌ی درونی غشای پوشش رگ‌ها (intima) و پرولیفراسیون آن‌ها در جای تازه روی خواهد داد. در اثر ادامه‌ی این واکنش‌ها، آسیب فیبروتیک ماهیچه‌ای (fibromuscular) بوجود می‌آید. آسیب فیبروتیک ماهیچه‌ای بر اثر تروما پاره می‌شود و به دنبال آن، تشکیل لخته، بسته شدن رگ‌ها و آسیب‌های ایسکمی ایجاد می‌گردد^(۱۹).

بیماری‌های عفونی پریودنتال (Periodontitis)

بیماری عفونی‌ای است، که به وسیله‌ی گروه کوچک از باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی ایجاد می‌شود. بودن باکتری‌ها برای ایجاد بیماری، یک عامل ضروری بوده، ولی کافی نیست، بلکه آمادگی میزبان جزو عوامل ضروری در ایجاد بیماری به شمار می‌آید. در روند بیماری پریودنتال، تخریب بافت همبند و استخوان رخ می‌دهد. سیتوکاین‌های التهابی، مانند IL-1 (Interlukin-1) و TNF (Tumor necrotizing fiber) ایجاد شده و سبب تولید MMPs (Matrix Metallo Proteinase) و PGE₂ (Prostaglandin E₂) می‌گردند. مواد یاد شده واسطه‌های تخریب ماتریکس میان سلولی در لته، PDL و استخوان هستند. عوامل مؤثر ارثی و محیطی در مراحل گوناگون بیماری و در انواع گوناگون آن متفاوت هستند. این شرایط بر آغاز بیماری، شیوه‌ی تخریب بافتی، سرعت پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان اثر دارند.

افزون بر آن، شدت و سرعت پیشرفت بیماری، به کمیت و کیفیت بیوفیلیم میکروبی، PH محیط، اندازه‌ی اکسیژن و مواد غذایی موجود در پاکت پریودنتال بستگی دارد. این دیدگاه می‌تواند تفاوت فردی برای استعداد ابتلا به بیماری را نشان دهد^(۵). در میان گونه‌های مختلف باکتری‌ها در حفره‌ی دهان، سه گونه باکتری گرم منفی در بیشتر موارد بیماری‌های پریودنتال پیدا می‌شوند که عبارت

هستند از: *Prophyromonas gingivalis* (P.G)، *Actinobacillus*، *Bacteriodes forsythus* (BF) *Actinomycetem comitans* (Aa) گونه‌ی آخر بیشتر در بیماری‌های پریودنتال پیش‌رونده دیده می‌شود. البته، اسپیروکت‌ها نیز در روند بیماری دخالت دارند^(۵).

ریزجانداران در یک تجمع ویژه زیست محیطی، به نام بیوفیلیم باکتریایی زندگی می‌کنند، که ویژگی‌های این بیوفیلیم به گونه‌ای مختصر، به شرح زیر است:

۱- یک تجمع زیست محیطی است، که سبب ماندگاری گروه می‌شود.

۲- باکتری‌ها در آن دارای همکاری سوخت و سازی هستند.

۳- محیط، دارای شماری فزون ریز جاندار با PH گوناگون، غلظت اکسیژن و توان الکتریکی متفاوت است.

۴- بیوفیلیم، محیطی را ایجاد می‌کند، که سبب مقاومت ریز جانداران به ساز و کارهای دفاعی میزبان می‌گردد.

۵- ریز جانداران موجود در بیوفیلیم، به پادزیست و مواد ضد میکروبی (آنتی‌بیوتیک) موضعی و سیستمیک مقاوم می‌شوند.

در بیماری‌ها، که آمادگی گسترش بیماری پریودنتیت را دارند، بیوفیلیم میکروبی به سوی سالکوس لته پیشرفت می‌کند و سبب تخریب پیوند بخش تاجی اپی‌تلیوم چسبنده (junctional epithelium) به دندان می‌شود و به این ترتیب، امکان افزایش دسترسی به محصولات باکتریایی، مانند لیپوپلی ساکارید ((Lipo Poly Saccharide(LPS)) به بافت همبند و رگ‌ها به وجود می‌آید. لیپوپلی ساکارید باکتری‌ها، با تحریک سلول‌های اپی‌تلیومی، سبب ترشح IL-1، IL-8 می‌شود. این سیتوکاین‌ها، باعث انباشت و فعالیت نوتروفیل‌ها می‌گردند. سلول‌های التهابی دیگر، مانند T-cell، B-cell و ماکروفاژها، نیز در ایمونوپاتوز بیماری‌های پریودنتال دخالت دارند. انواع سیتوکاین‌ها، شامل

۱۰، ۹، ۶، ۵، ۳، ۲، ۱ و IL و TNF در این روند ترشح می‌شوند. بررسی شیوه‌ی اثر و کارکرد هر یک از این سیتوکاین‌ها در این مقاله مقدر نیست. از این رو، خواننده را به کتب اختصاصی پرودنتال ارجاع می‌دهیم. در اثر این سیتوکاین‌ها، سلول‌های لنفوسیت B به پلاسماسل تمایز یافته و ایمنوگلوبولین ترشح می‌کنند. بیشترین ایمنوگلوبولین ترشح شده از گونه‌ی IgG2 است. ماکروفاژها، بر اثر تحریک متوسط لیپولی ساکارید موادی مانند TNF و اندازه‌ای زیاد PGE2، MMPs، TNF و IL-1 ترشح می‌کنند. به واسطه این مواد، بافت‌های پرودنتال تخریب می‌شود^(۵).

ساز و کارهای ارتباط میان بیماری‌های پرودنتال و بیماری‌های قلبی - عروقی

سلامت دندانی نقشی مهمی در عوامل مرتبط به افزایش ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی دارد. افزون بر عوامل خطر سازی مانند سطح کلسترول بالا، چاقی، دیابت، مصرف دخانیات، که عوامل کلاسیک به شمار می‌آیند، عفونت مزمن، نیز جزو عوامل خطر ساز در بیماری‌های قلبی - عروقی است^(۱۹). از شایع‌ترین عفونت‌های مزمن، پوسیدگی دندانی و بیماری‌های پرودنتال را می‌توان نام برد. بیماری‌های پرودنتال جزو عوامل خطر ساز در بیماری‌های قلبی - عروقی (Cardio vascular accidents) به شمار می‌آیند. بررسی‌های گوناگون نشان دهنده‌ی ارتباط میان بیماری‌های پرودنتال و بیماری‌های قلبی - عروقی است^(۲۰، ۱۸، ۱۵، ۱۴، ۱۳، ۵، ۳).

ساز و کارهای مؤثر در اثر گذاری عفونت بر سختی سرخرگ‌ها

الف - اثر مستقیم عامل عفونت

سه دلیل برای اثر مستقیم باکتری‌های پرودنتال بر تشکیل سختی سرخرگ‌ها وجود دارد.

۱- P.gingivalis را در پلاک‌های موجود بر عروق کرونر قلب و کاروتید یافته‌اند.

۲- در بررسی دسپاد (Deshpade) و همکارانش در سال ۱۹۹۳، توانایی تهاجم P.Gingivalis و

پرولیفراسیون آن در سلول‌ها اندوتلیال مشخص شده است.

۳- پژوهش می‌یبر (Meyer)، هرتبرگ (Herzberg) در سال ۱۹۹۸ نشان داد، P.Gingivalis می‌تواند سبب انباشت پلاکتی شود. P.Gingivalis توانایی انباشت پلاکتی را از راه پیاد کنسی (آنتی ژن) مانند PAAP (Platelet Aggregation Association Protein) و نمایان کردن آن بر سطح ریزجانداران دارد. قدرت توان انعقادی (thrombogenic) این باکتری با بالا بودن چربی خون (hyperlipidemia) تشدید می‌شود. افزایش لیپید جزو عوامل خطر ساز در سکتته‌ی قلبی (MI) است. با بودن این عامل خطر ساز کلاسیک، وجود باکتری‌های ویژه از گونه‌هایی، که توان لخته شدن (thrombogram) دارند، سبب افزایش خطر سکتته‌ی قلبی در بیماران پرودنتال می‌شود. در آسیب‌های التهابی، پلاکت‌های فعال نقش تنظیم کننده بر کموکاین‌های آزاد شده از سلول‌های منوسیتی دارند. در همین جا، باید به این نکته اشاره شود، که پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها در طی باکتریمیا فعال می‌شوند و پلاکت‌های فعال، می‌تواند تنظیم کموکاین‌های آزاد شده از منوسیت‌ها را در آسیب التهابی بر عهده گیرند. پلاکت‌ها بخشی از روند هموستاز را بر عهده دارند، که در تشکیل پلاک سختی سرخرگ‌ها ضروری است و این سلول برای شماری از ریزجانداران دندانی به عنوان سلول هدف شناخته می‌شوند^(۱۷، ۱۱ و ۲۰). با وجود همه‌ی مطالب گفته شده، نقش مستقیم ریزجانداران در سبب شناسی و بیماری‌زایی آسیب‌های سختی سرخرگ‌ها هنوز کاملاً شناخته نیست^(۱۸ و ۱۹).

۴- بررسی کورامیتسا (Kuramitsu) در سال ۲۰۰۱، نشان داد که وزیکول‌های غشای بیرونی P.Gingivalis باعث ایجاد سلول چربی می‌گردد، که ویژگی مهم بیماری‌های قلبی - عروقی است. افزون بر آن، به عنوان واسطه در اکسیداسیون LDL و پاره شدن پلاک سختی سرخرگی عمل می‌کند^(۲۳).

ب- اثر غیر مستقیم به دلیل واسطه‌های میزبان

ساز و کار دیگر، که اثر بیماری‌های پریودنتال را بر بیماری‌های قلبی-عروقی پشتیبانی می‌کند، ایجاد سیتوکاین‌هاست. نقش و اثر پلاک میکروبی زیر لثه‌ای به دلیل سطح به نسبت گسترده‌ی پاکت‌های پریودنتال (به ویژه در روند بیماری‌های پریودنتال که اپی‌تلیوم زخمی است)، اندازه‌ای بالا از اندوتوکسین باکتری‌های گرم منفی در تماس با بافت همبند قرار می‌گیرد و به آن وارد می‌شود. ساز و کارهای دفاعی بافت، سبب تخریب باکتری‌ها می‌شوند و ما کمتر با باکتری‌ها در جریان خون رو به رو می‌شویم. اما این موضوع سبب افزایش دبری‌های سلولی و لیپوپلی ساکاریدهای جریان خون می‌شود. اثر افزایش این مواد بر روی فیبرینوژن دیده می‌شود. افزایش فیبرینوژن، به عنوان عامل آماده کننده بی‌نظمی دستگاه انعقادی عمل کرده و تغییر ساز و کار انعقادی را به دنبال خواهد داشت.

بررسی‌ها نشان داده است، که رخداد و شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی با تغییرات هموستاتیک و رئولوژیک مرتبط است. متغیرهای رئولوژیک، شامل ویسکوزیته‌ی پلاسما و هماتوکریت هستند. اثر ویسکوزیته‌ی پلاسما، بخشی به وسیله‌ی فیبرینوژن و بخشی به وسیله‌ی لیپوپروتئین‌ها اجرا می‌شود. ویسکوزیته‌ی کل خون با ویسکوزیته‌ی پلاسما و هماتوکریت و شمارش سلول‌های سفید خون ارتباط دارد. متغیرهای هموستاتیک دربردارنده‌ی عامل ون ویلبراند (Von Willebrand) (که در اثر آسیب به سلول‌های اندوتلیوم آزاد می‌شود) و عامل هشت‌است^(۲). یکی از ساز و کارهای ارتباطی میان دخانیات، افزایش لیپید و عفونت (مانند عفونت‌های دهانی) بر پایه‌ی تغییرات هموستاتیک و رئولوژیک است. برای نمونه، در افرادی که دخانیات مصرف می‌کنند، تغییرات رئولوژیک نسبت به افرادی غیر سیگاری بالاست. در بررسی گلسگو (Glasgow) در سال ۱۹۹۸، که به گونه‌ی شاهد مورد (case control) انجام شد، غلظت فیبرینوژن پلاسما و شمارش سلول‌های سفید خون در بیماران مبتلا به ژنزویت

مزمن (chronic gingivitis) و پریودونتیت به گونه‌ی چشمگیر، از افراد گروه شاهد بالاتر بود^(۲). بررسی‌های فراوان مویید آن است، که افزایش شمارش گلبول‌های سفید، عاملی آماده کننده برای بیماری‌های ایسکمیک قلب است. افزایش لکوسیت‌های در گردش، باعث بسته شدن رگ‌های کوچک (micro vascular) می‌گردد، به ویژه در صورتی که این افزایش به صورت حاد رخ داده باشد. در پریودنشیوم التهابی، توان ساخت سیتوکاین‌ها و واسطه‌های التهابی و ترکیبات لیپیدی وجود دارد. این مواد، بر سلول‌های اندوتلیال رگ‌های خونی در نواحی دیگر اثر می‌گذارند^(۱۶). اندوتوکسین و لیپوپلی ساکارید موجود در باکتری‌های گرم منفی، که ریزجانداران محیط زیر لثه‌ای در بیماری‌های پریودنتال هستند، نیز سبب آسیب به سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. آسیب به سلول‌های اندوتلیال، باعث آزاد شدن عوامل گوناگون، مانند ون ویلبراند می‌شود، که بالا رفتن اندازه‌ی این عامل در روند بیماری‌های پریودنتال را از این راه می‌توان توجیه کرد.

اثر لیپوپلی ساکارید

عفونت، سبب تغییر سوخت و ساز لیپیدها می‌شود. IL-I و TNF سبب مهار فعالیت لیپو پروتئین لیپاز (lipoprotein lipase) شده و محصولات باکتریایی، مانند لیپوپلی ساکارید و Muramyl dipetide، می‌تواند به طور مستقیم، بر اندوتلیوم اثر بگذارند. شاید به همین دلیل، افزایش لیپید نمای آشکار عفونت‌های مزمن است^(۱۶).

در بررسی بر روی منوسیت خون محیطی بیماران مبتلا به Early-onset periodontitis و بیماری‌های پریودونتیکس سخت (Refractory periodontitis) مشخص شد، که این سلول‌ها از ۳ تا ۱۰ برابر اندازه‌ی طبیعی IL-I، PGE2 و TNF ترشح می‌کنند^(۱۹). افزایش ترشح و تولید سیتوکاین‌ها از بافت‌های لثه‌ای به جریان عمومی خون رفته و در نواحی دورتر اثر می‌گذارد^(۱۶). لیپوپلی ساکاریدها از ریزجانداران پاکت پریودنتال آزاد می‌شوند و به بافت‌های پریودنشیوم بیمار وارد

می‌گردند. لیپوپولی ساکارید به صورت آزاد در پلاسما وجود ندارد، بلکه به پروتئین‌های پلاسمایی پیوند می‌شود (در صورت تهاجم ریزجانداران و ایجاد باکتری‌میا، لیپوپولی ساکارید آزاد در پلاسما یافت می‌شود) باکتری‌میا در اثر درمان‌هایی مانند جرم‌گیری و در طی آبسه‌های حاد و مزمن ایجاد می‌گردد و دسترسی باکتری‌های گرم منفی را به جریان خون سبب می‌شود. به دنبال آن، فعال شدن لکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و سلول‌های اندوتلیال را مشاهده می‌کنیم. ریزجانداران در گردش، لیپوپولی ساکارید آزاد می‌کنند، که بر سوخت و ساز چربی مؤثر است. زمانی که لیپوپولی ساکارید با Lipopoly Scaccharide-binding protein، که یک پروتئین پلاسما با تمایل اتصال بالاست (high affinity protein) پیوند شد، توانایی پیوند به گیرنده‌های CD14 را پیدا می‌کند، با پیوند این ترکیب به گیرنده‌های مربوطه بر روی سلول‌های اندوتلیوم، منوسیت‌ها و ماکروفاژها، این سلول‌ها فعال می‌گردند. با فعال شدن این سلول‌ها، نمایان شدن ملکول‌های چسبندگی و آزاد سازی سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها و با افزایش ملکول‌ها چسبندگی در سطح سلول‌های اندوتلیوم مهاجرت لکوسیت‌ها به فضای زیر رگ‌ها (sub intima) رخ می‌دهد، که اثر این رویداد در روند ایجاد سختی سرخرگی توضیح داده شد (۱۹ و ۱۸، ۱۷، ۱۴، ۶).

ماکروفاژهای با فعالیت زیاد (Hyperactive mononuclear phagocytes)

ماکروفاژهای با فعالیت زیاد را در افراد سیگاری و بیماران پریدونتال مشاهده می‌کنیم. منوسیت‌ها در نواحی‌ای که اندازه‌ای بالا از سیتوکاین‌های التهابی، لیپوپولی ساکارید و فعالیت ماتریکس متالو پروتئیناز (Matrix Metallo Proteinase) و پروستوگلانندین و پروتئاز وجود دارد، به ماکروفاژهایی با فعالیت زیاد تبدیل می‌شوند. چنین ماکروفاژهایی در ایجاد آسیب سختی سرخرگی در نواحی مستعد رگ‌ها، مانند جای دو شاخه شدن رگ‌ها، شرکت می‌کنند. گزارش شده است، که در بیماران پریدونتال، پلی مورفونوکلرها

در حدود دو برابر FCR (گیرنده‌ی FC) بیشتری از گروه شاهد دارند. این خون بر ایجاد پلاک سختی سرخرگی مؤثر هستند. ساز و کار این تغییر شناخته نشده است. در بیماران مبتلا به بیماری پریدونتال موضعی پیشرونده منوسیت‌های خون محیطی در واکنش با لیپوپولی ساکارید اندازه‌ی بالا PGE2 ترشح می‌کنند، ولی این واکنش، به اثر CD14 مربوط نیست. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده است که بودن عفونت مزمن در پریدونشیوم، باعث این واکنش می‌شود و این یک ویژگی منوسیت‌های افراد مبتلا به بیماری پریدونتال موضعی پیشرونده نمی‌باشد (۱۷ و ۱۶).

ارث: بررسی همه‌گیر شناختی نوین بر نقش عوامل ارثی اشاره دارد و ژن‌هایی گوناگون در این باره، پیشنهاد شده‌اند. برای نمونه، چند شکل ژن Ingterleukin-1 در ارتباط میان بیماری پریدونتال و بیماری‌های قلبی-عروقی مطرح است. اثبات این ارتباط، به بررسی‌های بیشتر نیاز دارد (۲۲).

بحث

بررسی‌های فراوانی موید ارتباط میان عفونت‌های دهانی و بیماری‌های عروق قلب است. پژوهش‌های دراز مدت (longitudinal)، مقطعی (cross sectional) و مورد شاهدی، ارتباط میان بیماری‌های پریدونتال و دیگر شرایط دهانی را با بیماری‌های قلبی-عروقی و اندو کاردیت عفونی تأیید می‌کنند (۸، ۱۲ و ۱۸).

ماتیلا و همکارانش در سال ۱۹۹۸، در یک بررسی، ارتباط میان بیماری انسداد عروق کرونر را با عفونت‌های دندان‌بررسی کردند. در این بررسی، ۱۰۰ بیمار از نظر شاخص توده‌ای بدن (body mass index)، سن، سطح سرمی لیپیدها، وضعیت اقتصادی و فشار خون تطابق داده شدند. آن‌ها با استفاده از شاخص پانتوموگرافی (Pantomography)، دریافتند که

coronary arthromotosis با $p=0/0.03$ با عفونت‌های دندانی مرتبط است.^(۱۸)

در بررسی پاونیو در سال ۱۹۹۵، بر روی ۱۳۸۴ مرد در سنین ۴۵ تا ۶۴ سالگی، ارتباطی معنی‌دار میان بیماری ایسکمیک قلبی و پیشینه‌ی دندان‌های از دست رفته به دست آمد.^(۱۸)

ماتیلا و همکارانش در سال ۱۹۹۳، پژوهشی بر روی ۱۰۰ بیمار، که در آنژیوگرافی (Angiography) درجه‌ای از انسداد عروق کرونر و یا پیشینه‌ی سکته‌ی قلبی داشتند، انجام دادند. آن‌ها، بیماران را از نظر سن، لیپید سرم، شاخص توده‌ی بدن (Body mass index)، وضعیت اقتصادی و فشار خون تطابق دادند و با شاخص پانتوموگرافی دریافتند، که coronary arthromotosis با $p=0/0.03$ با عفونت‌های دندانی ارتباط دارد.^(۱۸) یکی از نخستین بررسی‌های بلند مدت، به وسیله‌ی دستفانو و همکارانش، در سال ۱۹۹۳ انجام شد.^(۱۸) آن‌ها ۹۷۶۰ نفر را بررسی کردند. ایندکس راسل و بررسی پوسیدگی و از دست دادن دندان‌ها در آغاز روند بیماری‌های قلبی - عروقی در ۱۴ سال بعد بررسی شد. یافته‌ها نشان داد که در افرادی، که در آغاز بررسی، به بیماری پریدونتال دچار بودند، احتمال ابتلا به بیماری قلبی - عروقی ۲۵ درصد بالاتر بود. در این بررسی، استعمال دخانیات و بهداشت دهانی تطابق داده نشده است. بک (Beck) و همکارانش در سال ۱۹۹۶، ۱۱۴۷ مرد را بررسی کردند.^(۱۴) در آغاز، مقدار ارتفاع استخوان به وسیله‌ی پرتونگاری تعیین شد. در بیمارانی که مقدار تحلیل استخوان در آغاز بررسی زیاد بود، احتمال بروز بیماری‌های قلبی - عروقی در مدت ۱۸ سال، بالاتر بود. جوشیپورا (Joshi-pura)^(۷)، در یک دوره‌ی شش ساله، بر روی ۴۴۱۱۹ مرد بررسی انجام داد. در مردانی که گزارش بیماری‌های پریدونتال دادند و کمتر از ۱۰ دندان در آغاز داشتند، خطر ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی نسبت به مردانی، که ۲۵ دندان یا بیشتر داشتند، بالاتر بود. گزارش بیماری پریدونتال به وسیله‌ی فرد مورد مطالعه داده می‌شد، که از نارسایی‌های این بررسی است.

جنکو (Genco)^(۱۶) و همکارانش، در یک گزارش ۱۰ ساله، با بهره‌جویی از نوار قلب در ۱۳۷۲ بیمار، از تطابق سن، دیابت، جنس، کلسترول، وزن و فشار خون مشخص کردند، که افراد مبتلا به بیماری‌های پریدونتال که زیر ۶۰ سال سن دارند، ۲/۶۸ برابر احتمال بیشتر به ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی دارند. در گروه مورد بررسی، افراد سیگاری بسیار کم بودند. به این ترتیب، سیگار به عنوان عامل خطر ساز حذف شده است.

به طور خلاصه، ساز و کارهای ارتباط میان بیماری‌های قلبی - عروقی و بیماری‌های پریدونتال، موارد زیر را در بر می‌گیرد:

نقش لیپوبلی ساکارید باکتری‌های بیماری‌زای پریدونتال در روند ایجاد سختی سرخرگ از راه پیوند به CD14 و فعال شدن ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیوم و به دنبال آن، آزاد سازی سیتوکاین‌های التهابی انجام می‌شود. این سیتوکاین‌ها، سبب تغییرات هموستاتیک و رئولوژیک می‌گردند. اثر تغییرات یاد شده در آسیب‌شناسی بیماری‌های قلبی بیان شده است. ماکروفاژها، در نواحی‌ای که لیپوبلی ساکارید یا سیتوکاین‌های التهابی هستند، به ماکروفاژهای با فعالیت زیاد تبدیل می‌شوند. نقش ماکروفاژها در ایجاد آسیب سختی سرخرگی ثابت شده است. نقش مستقیم ریزجانداران پاتوژن پریدونتال با وجود شواهدی که به آن‌ها اشاره شده، به طور کامل ثابت نشده است. به تازگی، بررسی‌ها، بر نقش کلیدی کیفیت و کمیت پاسخ میزبان به ریزجانداران دهانی و رخداد بیماری‌های قلبی - عروقی تأکید بیشتر دارند.^(۲۱) در پایان، با وجود سازو کارهایی، که عنوان شد و بررسی‌های گوناگون که چکیده‌ای از آن‌ها بیان گردید، می‌توان به این نتیجه رسید، که بیماری‌های پریدونتال می‌توانند عامل خطر ساز در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی باشند. البته، گفتنی است که، بررسی‌های بیشتر در مردان انجام گرفته و اطلاعات درباره‌ی ارتباط این دو بیماری در زنان کافی نیست و به بررسی‌های بیشتر نیاز دارد.^(۱۷، ۱۸)

References

1. Genco R, Glorich I. Overview of risk factors for periodontal diseases and implication diabetes and cardiovascular diseases. *Compendium, special issue.*1998;19:40-45.
2. Glasgow L. Etiopathogenesis of cardiovascular diseases: hemostasis, thrombosis and vascular medicine. *Ann Period.* 1998;3: 121-125.
3. Beck J, Offenbacher S, Williams R. A risk factor for coronary heart diseases. *Ann Period.* 1998;3:127-140.
4. Herzberg M, Meyer M. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases: *Ann Period.* 1998;3:152-8.
5. Page R. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann Period.* 1998;3:108-18.
6. Kinane DF. Periodontal disease's contributions of cardiovascular diseases: An overview of potential mechanisms. *Ann Period.*1998;3:119-132.
7. Josphipura K, Dauglass C, Willett W. Possible explanation for the tooth loss and cardiovascular diseases relationship. *Ann Period.*1998;3:175-82.
8. Drangsholt M. A new causal model of dental disease associated with endocarditis. *Ann Period.*1998;3:184-193.
9. Kornmans KS, Crane A, et al. The interleukin 1 genotype as a severity factor in adult periodontal diseases. *J Clin Period.* 1997;24:72-77.
10. Genco R. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Clin Period.*1996;67: 1041-1049.
11. Herzberg M, Maurice W. Effect of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Period.*1996;67:1138-1142.
12. Loesch W, Schork A, Terpenning M. The relationship between dental disease and cerebral vascular accident in elderly United States veterans. *Ann Period.* 1998;3: 132-158.
13. Position P. Periodontal diseases as a potential risk factor for systemic disease. *J Period.* 1998; 64:844-850.
14. Garcia Beck J, Heiss G, Vokonas P. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Period.* 1996;69:844-850.
15. Robert J. GUM disease may increase risk of heart disease. *J Am Dent Assoc.* 1997;128:554.
16. Beck J, Slode G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *J Period.* 2000;23:110-120.
17. Kinane D, Lower G. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *J Period.* 2000;23:121-126.
18. Rose G, Cohen M. *Periodontal medicine* 2000;7th. Ed (B.C.Decker) Ch 5: 63-82.
19. Leoshe W, Loptin D. Interaction between periodontal disease, medical disease and immunity in the older individual. *J Period.* 2000;16:80-105.
20. Genco R. Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Epidemiology and Possible Mechanisms.* *J Am Dent Assoc.* 2002;p.133
21. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state of the science review. *Ann Period.* 2001;6:9-15.
22. Kornman KS, Duff GW. Candidate genes as potential links between periodontal and cardiovascular diseases. *Ann Period.*2001;6: 48-57.
23. Kuramitsu HK, Kang JC. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Period.* 2001;6:41-7.

Abstract

Periodontal Infectious Diseases as a Risk Factor in Cardiovascular Diseases

Sh. Faghihi, DMD, MScD

Assistant Professor of Periodontics Department, School of Dentistry, Shiraz University of Medical Sciences

F. Farokhinia, DMD, MScD

Periodontist

The relation between periodontitis and cardiovascular diseases has been of interest in recent years. Cardiovascular diseases in the developed countries account for 50% of the mortality rate and are the principal causes of death. Periodontitis, one of the most common diseases of human, is an infectious condition that can result in inflammatory destruction of the periodontal ligament and alveolar bone. Periodontitis and atherosclerosis have complex etiologies like genetics and gender, and they potentially share many risk factors, the most significant of which may be smoking. A number of studies have shown a significant relationship between periodontitis and cardiovascular diseases, but the need for further studies of new definitions of relationship between them especially in women seems to be demanded.

Key words: Periodontal infectious diseases, Cardiovascular diseases, Periodontal diseases as a risk factor.

بر پایه‌ی تصمیم شورای خود آموزی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، این مقاله دارای دو امتیاز از مجموعه امتیازات شورای آموزش‌های مدون دندانپزشکی است، خواهشمند است ضمن پاسخ به پرسش‌های پیوست، آن را همراه با فرم ثبت نام ارسال و امتیاز مقرر را دریافت نمایید.

۱- آغاز تغییرات، که به ایجاد پلاک‌های سختی سرخرگی منجر می‌گردد:

الف) تبدیل منوسیت‌ها به ماکروفاژهای فعال (ب) ایجاد سلول‌های Foma (پ) آسیب به اندوتلیوم (ت) الف و

پ

۲- کدام پاسخ درباره‌ی سلول‌های Foma درست است؟

الف) نفوذ لیپیدها به فضای زیر لتهای و جذب آن به وسیله‌ی ماکروفاژها سبب تشکیل سلول‌های Foma می‌گردد.
ب) OX- LDL سبب تغییرات سلول‌های اندوتلیال و ایجاد سلول Foma از سلول‌های ماهیچه‌های صاف می‌گردد.
پ) در مراحل پیشرفته، تشکیل پلاک سختی سرخرگ با ایجاد سیتوکاین‌ها به وسیله‌ی ماکروفاژها، سلول‌های چربی به سلول Foma تبدیل می‌شوند.
ت) OX-LDL سبب تغییر سلول‌های اندوتلیال و تبدیل آن‌ها به سلول Foma می‌شوند.

۳- درباره‌ی بیماری‌های عفونی پرپودنتال، کدام پاسخ درست است؟

الف) بیماری عفونی است، که به وسیله‌ی گروه کوچک از باکتری‌های گرم منفی هوازی ایجاد می‌شود.
ب) Actino bacillus actinomycetem comitons در گونه‌های بیماری‌های پرپودنتال بزرگسالان بیشتر مشاهده می‌شود.
پ) در روند بیماری سیتوکاین‌های گوناگون التهابی سبب تخریب بافت‌های میزبان می‌شوند.
ت) بودن باکتری‌ها در ایجاد بیماری شرط کافی است.

۴- کدام یک از موارد زیر از ویژگی‌های بیوفیلیم میکروبی است؟

- ۱) به دلیل محافظت از ساز و کارهای دفاعی میزبان، سبب ماندگاری میکروبی می‌گردد.
 - ۲) همکاری سوخت و سازی بیوفیلیم سبب رشد میکروب‌های خاص می‌شود.
 - ۳) مقاومت آن‌ها در برابر مواد پادزیستی و ضد میکروبی کاهش می‌یابد.
- الف) ۱ و ۲ (ب) ۲ و ۳ (پ) ۱ و ۳ (ت) همه‌ی موارد

۵- در رابطه با بیماری‌های عفونی پرپودنتال، کدام پاسخ درست است؟

الف) IL-8 در اثر تحریکات لیپوپلی ساکارید در سلول‌های کلوئیدی بروز می‌کند.
ب) IgG-1 بیشترین ایمنوگلوبولینی ترشح شده در مسیر بیماری پرپودنتال است.
پ) تخریب بافت‌ها به دلیل MMP، TNF و PGE₂ رخ می‌دهد.
ت) همه‌ی موارد بالا

۶- چه دلیلی برای اثر مستقیم عوامل عفونت بر ایجاد سختی سرخرگ‌ها وجود دارد؟

الف) بودن P.G در پلاک‌های موجود بر عروق کرونر و کاروتید
ب) توانایی تهاجم و پرولنفراسیون BF در سلول‌های اندوتلیال
پ) A.A سبب انباشت پلاکتی می‌گردد.
ت) A.A در پلاک‌های عروق کرونر و کارتید یافت می‌شوند.

۷- عوامل کلاسیک خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی کدام است؟

الف) ماکروفاژهای با فعالیت زیاد (ب) دیابت (ب) بیماری‌های پریودنتال (ت) ب و پ

۸- چگونه **P.Gingivalis** سبب انباشت پلاکتی می‌گردد؟

الف) با توانایی نفوذ به سلول‌های اندوتلیال (ب) توانایی پرولیفراسیون در سلول‌های اندوتلیال
پ) آزاد کردن واسطه‌های التهاب از سلول‌های اندوتلیال (ت) نمایان کردن PAAP بر روی سطح
P.Gingivalis

۹- اثر غیر مستقیم عامل عفونت به چه مواردی گفته می‌شود؟

الف) اثر انعقاد کننده خون گونه‌های خاص باکتری‌ها
ب) ایجاد سلول چربی به وسیله‌ی وزیکول‌های غشای بیرونی ورم لته
پ) آسیب به سلول‌های اندوتلیال در اثر OX-LDL
ت) آسیب به سلول‌های اندوتلیال در اثر اندوتوکسین لیپوپولی ساکارید باکتری‌های گرم منفی

۱۰- عامل ارثی پیشنهاد شده برای ارتباط میان بیماری‌های پریودنتال و بیماری‌های قلبی - عروقی کدام است؟

الف) نمایان کردن بیشتر از اندازه‌ی CD14
ب) پلی مورفسم ژن Interleukin-1
پ) پلی مورفونوکلترهای در حدود دو برابر FCR بیشتر نمایان می‌کنند.
ت) منوسیت‌های خون محیطی در راکسیون لیپوپولی ساکارید مقادیر زیادی PGE₂ ترشح می‌کنند.

نام خانوادگی: -----				نام: -----	
محل کار: -----				شماره‌ی نظام پزشکی: -----	
				نشانی: -----	

الف	ب	پ	ت	۱-	<input type="checkbox"/>
				۲-	<input type="checkbox"/>
				۳-	<input type="checkbox"/>
				۴-	<input type="checkbox"/>
				۵-	<input type="checkbox"/>
				۶-	<input type="checkbox"/>
				۷-	<input type="checkbox"/>
				۸-	<input type="checkbox"/>
				۹-	<input type="checkbox"/>
				۱۰-	<input type="checkbox"/>

باسمه تعالی
 دانشگاه علوم پزشکی شیراز
 معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی - سالن سینا و صدرا
 درخواست ثبت نام خودآموزی

لطفاً در کادر زیر چیزی ننویسید:

عنوان برنامه: خودآموز	کد برنامه:
کد سازمان برگزار کننده: ۱۹۱۱۱	تاریخ شروع:
	تاریخ خاتمه:

این قسمت توسط متقاضی تکمیل شود:

شماره نظام پزشکی:	آخرین مدرک تحصیلی:
نام:	سال دریافت آخرین مدرک تحصیلی:
نام خانوادگی:	استان محل فعالیت:
جنسیت: <input type="checkbox"/> مرد <input type="checkbox"/> زن	شهر محل فعالیت:
تاریخ تولد: / / ۱۳	محل فعالیت:
شماره شناسنامه:	تلفن منزل:
محل صدور:	تلفن محل کار:
تاریخ ثبت نام: / / ۱۳	کد پستی:
هزینه ثبت نام: <input type="checkbox"/> نقدی <input type="checkbox"/> غیر نقدی <input type="checkbox"/> رایگان	آدرس:
شماره فیش ثبت نام:	ملاحظات:
نوع فعالیت: <input type="checkbox"/> هیئت علمی <input type="checkbox"/> آزاد <input type="checkbox"/> رسمی <input type="checkbox"/> پیمانی <input type="checkbox"/> قرار دادی <input type="checkbox"/> طرح <input type="checkbox"/> پیام آور	امضاء متقاضی: تاریخ: مهر متقاضی
	امضاء مسئول و مهر محل برگزاری: