

Gócszemlélet a XXI. században – Fogászati gyulladások és kardiovaszkuláris betegségek lehetséges összefüggése

Márton Ildikó dr.

Debreceni Egyetem OEC, Fogorvostudományi Kar, Debrecen

Az orvostudomány, ezen belül a fogorvoslás által a múlt század eleje óta megtett hatalmas fejlődés újra aktuálissá tette a „gócbetegség” klasszikus felfogását. Epidemiológiai vizsgálatok határozott összefüggést állapítottak meg a szájüreg egészségi állapota, valamint számos generalizált szervi betegség között. A jelenség hátterét kutató laboratóriumi és klinikai vizsgálatok megerősítik, hogy nem véletlen egybeesésről, hanem ok-okozati összefüggésről lehet szó. A közlemény ezekre az összefüggésekre hívja fel a figyelmet.

A huszadik század első évtizedeinek kritikátlan foghúzási gyakorlata, továbbá az orvostudomány, ezen belül a fogorvoslás által azóta megtett hatalmas fejlődés újra aktuálissá tett a „gócbetegség” klasszikus felfogását, miszerint a körülírt gyulladások, köztük a szájüregi gyulladások szisztémás lobos komplikációkat okozhatnak (1). A közel-múlt igényes epidemiológiai kutatásai határozott összefüggést állapítottak meg a szájüreg egészségi állapota, valamint számos generalizált szervi betegség, így az aterogenezis és a kardiovaszkuláris betegségek, a koraszülés, a tüdőbetegségek, bőrgyógyászati kórformák, a diabétesz és az osteoporosis fokozott incidenciája között (2), (1. ábra).

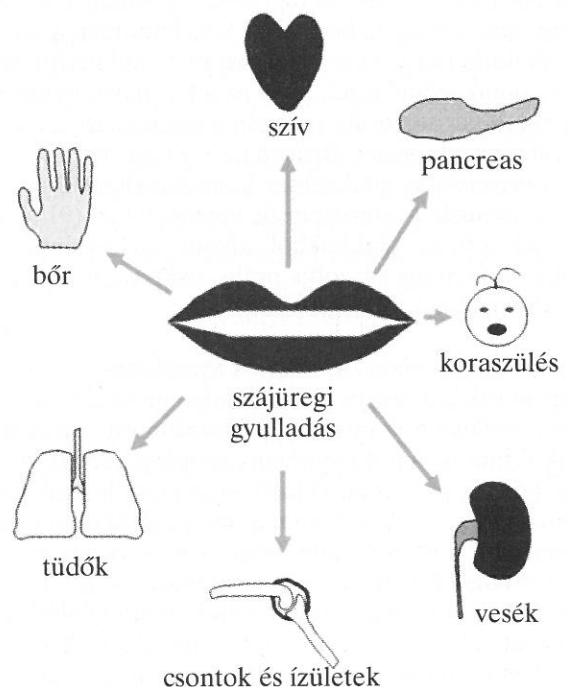
Gyulladásos állapot és kardiovaszkuláris betegségek összefüggése

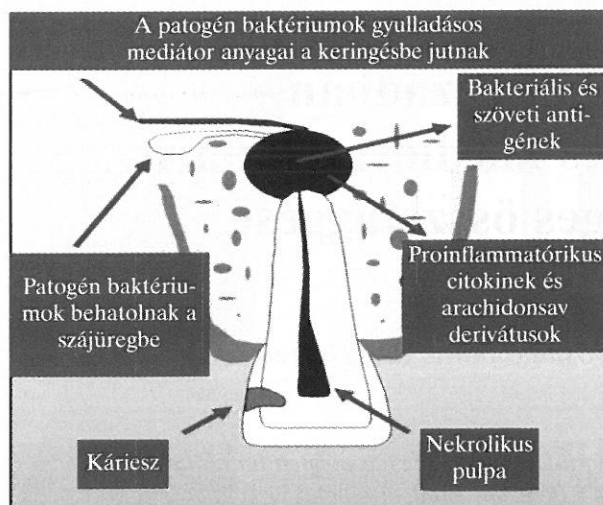
A legtöbb és egyúttal legzavaróbb adat a szájüregi gyulladásos állapotok és a manifeszt kardiovaszkuláris megbetegedések, az emberiség vezető morbiditási és mortalitási tényezőivé progrediáló aterogenezis és aterotrombózis kapcsolatáról származik (3). Az utóbbi évek kutatásai az ateroszklerózist gyulladásos megbetegedésként definiálják (4). Számos közös rizikótényező, így az időskor, a férfi nem, a stresszes életstílus, az alacsony iskolázottság, rossz szociális helyzet, az egészségtelen táplálkozás és a dohányzás arra utalnak, hogy bizonyos szájüregi gyulladásos megbetegedéseknek, így a marginális periodontitisnek közös etiopatogenezise lehet az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségekkel (5, 6, 7, 8).

A szájüregi gyulladásos elváltozások és a kardiovaszkuláris megbetegedések lehetséges összefüggése három mechanizmus alapján képzelhető el:

- szájüregi mikroorganizmusok hematogén szórása,
- távoli szövetek és szervek gyulladását iniciáló vagy fenntartó, a szájüregben termelődő mikrobiális és gazdaszervezet eredetű szolubilis szabályozó molekulák termelődése (2. ábra),
- közös – extrinszik vagy intrinszik – biológiai hátter, amely mind a helyi mind a szisztémás lézió kialakulását elősegítheti.

1. ábra: Összefüggés a szájüreg egészségi állapota és számos egyik szervi betegség között





2. ábra: Távoli szövetek és szervek gyulladását okozó szolubilis szabályozó molekulák termelődése

Szájüregi mikroorganizmusok hematogén szórása

A hematogén bakteriális szórás felel meg leginkább a klasszikus orális gócbetegség elméletének. Ténye kétséget kizáróan bizonyítást nyert: az invazív fogászati beavatkozások kapcsán a beavatkozás mértékével és időtartamával arányos, orális patogénekből eredő bacteraemia alakul ki. Kisebb mértékű bacteraemia olyan mindennapos tevékenységeket is kíséri, mint a fogmosás, fogselyem használata és a rágás.

Az ilyen módon kialakuló bacteraemia azonban átmeneti jellegű, csupán néhány betegcsoportot veszélyeztet. Így kétségtelen evidencián alapul bizonyos veszélyeztetett és szerzett szívbetegségben szenvedő betegek endocarditis profilaxisa fogászati beavatkozások során. Számos ajánlás emeli ki az antibiotikum-profilaxis jelentőségét urémiás betegekben, ízületi protézist viselőknél és súlyosan immunkompromittált háttérrel bíró betegekben. A *Prophyromonas gingivalis* szájüregi kórokozó közelmúltban igazolt, az endothelsejteket fertőzni képes tulajdonsága felveti annak lehetőségét, hogy ez a kórokozó és egyéb intracellulárisan orális patogén mikrobák, így a *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* és *Human Cytomegalovírus* infekcióhoz hasonlóan kóroki szerepet játszanak az aterogenezis folyamatában (9). Ateroszklerotikus plakkokból kivont DNS-mintában több tanulmány igazolta orális baktérium eredetű DNS jelenlétét (10, 11).

Szolubilis szabályozó molekulák termelődése

Egy másik lehetséges patogenetikai útvonalat képvisel a molekuláris mimikri mechanizmusa. Az orális baktériumok immundomináns antigénjeként viselkedő hőssokk-proteinek (HSP) szerkezeti homológiát mutatnak a megfelelő humán molekulákkal. Az immunogén epitópok homológiája következtében a bakteriális HSP aktiválhatja a gazdaszervezet T-limfocitáit és autoagresszív T-sejtek akkumulálódását idézheti elő a korai atheromás plakkban. A közös antibakteriális és antihumán HSP specificitással ren-

delkező T-limfociták hozzájárulhatnak az endothel károsodásához és az atheromás lézió progressiójához (12). A molekuláris mimikri lehetséges mechanizmusának tényét igazolja az a megfigyelés, miszerint a kariogén *Streptococcus mutans* kórokozó elleni védőoltást követően antihumán ér- és szívellenes specificitású keresztireagáló antitestek képződését figyelték meg (13). A molekuláris mimikri másik lehetséges mechanizmusát képviselik azok a szabályozó tulajdonsággal bíró fehérjék, amelyeknek bakteriális és humán eredetű formái szekvencia homológiát mutatnak. Így a *Streptococcus sanguis* egyik sejtfelszíni fehérjéjének heptamer aminosav-sorrendje megegyezik a kollagén trombocita interaktív doménjével (14). *Streptococcus sanguis* fertőzött hyperlipidaemiás nyulak trombocitái in vitro körülmények között fokozott aggregációt mutattak *Streptococcus sanguis* kivonatok hatására, míg in vivo körülmények között több és súlyosabb ateroszklerotikus plakk fejlődött ki bennük, mint nem fertőzött társaikban (15). Csontvelő-transzplantáción átesett gyermekekben *Streptococcus viridans* bacteraemia idézhet elő DIC sokkszerű szindrómát. A baktérium-izolátumok többsége fokozza a trombociták in vitro aggregációját (16).

Közös – extrinszik vagy intrinszik – biológiai háttér

A szájüregi gyulladásos megbetegedések többségét patogén mikroorganizmusok váltják ki. Az infekció és a következményes lobos válasz során számos mikrobiális és gazdaszervezet eredetű szolubilis mediátor keletkezik. Ezek a szabályozó molekulák nemcsak a helyi gyulladásos folyamat jellegét szabják meg, hanem a szervezet távolieső szerveiben és szövetekben is hasonló folyamatok iniciációjához vagy progressiójához járulhatnak hozzá. A bakteriális eredetű szolubilis faktorok között alapvető a Gram-negatív baktériumok sejtfalkomponensének, a lipopoliszacharidnak (LPS) a szerepe. Az orális patogén baktériumokból származó LPS-proinflammatorikus és kemotaktikus citokinek sorát képes indukálni (17). Az LPS emellett aktiválja a fagocita sejteket, a komplementrendszerrel az alternatív útvonalon, a kinin kaskádát és a hemosztázist. Az LPS által előidézett proinflammatorikus és prokoaguláns állapot, valamint az általa kiváltott endotheliális diszfunkció hozzájárulhatnak az aterogenezis történéseihez (18, 19). Az aterogenezis és szívbetegség kialakulásához vezető legvalószínűbb – és egyúttal leginkább tanulmányozott – útvonalat a szájüregi gyulladásos megbetegedés $\Rightarrow$ LPS $\Rightarrow$ IL-1/IL-6/TNF- α $\Rightarrow$ máj $\Rightarrow$ pozitív akut fázisfehérjék/koagulációs faktorok $\Rightarrow$ érfal és myocardium történések létrejötte képviseli.

Diagnózis

Munkacsoportunk korábbi vizsgálatait során krónikus apikális periodontitisben szenvedő, egyéb tekintetben egészséges fiatal felnőtteket vizsgáltunk. 6 akutfázis-fehérje, a C-reaktív protein (CRP), α -2-makroglobulin (AMG), α -1-antitripszin (AAT), haptoglobin (HPT), C3-komplement komponens és coe-

uloplazmin (CER) szérumszintjét határoztuk meg a diagnózis megállapításakor, valamint az endodonciai és szájsebészeti kezelést követő 7. napon és 3 hónap után. Az AMG- és AAT-szintek már 7 nap után szignifikánsan csökkentek. 3 hónap elteltével valameny-nyi akutfázis-fehérje szérumszintje szignifikáns csökkenést mutatott (20). A diagnózis megállapítása alkalmával észlelt CRP-szint (átlag $\pm$ SD: 6,6 $\pm$ 4,2 mg/L) olyan mértékű, amely az Amerikai Kardiológiai Társaság (AHA) legújabb, 2003-as ajánlása értelmében független kardiovaszkuláris rizikótényezőnek felel meg (21). Az akutfázis-reakcióhoz hasonlóan a kontrollokhoz képest magas volt a betegek teljes vér kemilumineszcenciája, amely a kezeléssel párhuzamosan normalizálódott (22). A keringő vér fagocita sejteinek kemilumineszcenciával igazolt aktivált állapota ugyancsak közismert módon járulhat hozzá az ér-fal károsodáshoz. A pozitív akutfázis-fehérjék termelődését irányító IL-6 valamint a fagocita sejteket serkentő GM-CSF saját vizsgálataink és más munkacsoportok eredményei szerint szájüregi gyulladásos léziókban fokozott mértékben termelődik (23).

Következtetések

A rendelkezésre álló epidemiológiai tanulmányok többsége pozitív korrelációt talált gyulladásos szájüregi betegségek és kardiovaszkuláris események között. A jelenség hátterét kutató laboratóriumi és klinikai vizsgálatok megerősítik, hogy nem véletlen egybeesésről, hanem ok-okozati összefüggésről lehet szó. Ugyanakkor az egyes tanulmányok célkitűzése, kivitelezése és a vizsgált végpontok jelentősen különböznek. Ezért az egyes szájüregi gyulladásos folyamatok hatásának mértéke a szívbetegségek kialakulásában és progressziójában mértéke ma még nehezen határozható meg és további multicentrikus, utánkövetéses intervencionális vizsgálatokat igényel a kardiológusok és fogorvosok összefogásával.

Irodalom: 1. Skaug N. Systemic complications of endodontic infections. In: Bergenhotz G, Horsted-Bindlev P, Reit C. editors. *Textbook of Endodontology*. Oxford: Blackwell; 2003. p. 145–155. – 2. Scannapieco FA. An update on periodontal medicine: associations between periodontal disease and atherosclerosis, lung disease and adverse pregnancy outcome. *Realites Cliniques* 2003; 14: 303–316. – 3. World Health Organization. *The world health report 1995: bridging the gaps*. Geneva: WHO; 1995. p. 1. – 4. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340: 115–126. – 5. Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontology* 2000; 23: 110–120. – 6. Seymour RA, Steele JG. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? *Br Dental J* 1998;

184: 33–38. – 7. Kolltveit KM, Eriksen HM. Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 2–7. – 8. Mattila K, Valle MS, Nieminen MS, et al. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 103: 205–211. – 9. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430–436. – 10. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, et al. Identification of pathogens in atheromatous plaques. *J Dent Res* 1997; 76: 666. – 11. Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, et al. Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1114–1117. – 12. Goulhen F, Grenier D, Maynard D. Oral microbial heat-shock proteins and their potential contributions to infections. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 399–412. – 13. Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, et al. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999; 138: S528–S533. – 14. Ericson P, Herzberg M. Evidence for covalent linkage of carbohydrate polymers to a glycoprotein from *Streptococcus sanguis*. *J Biol Chem* 1993; 268: 1646–1649. – 15. Herzberg MC, MacFarlane GD, Liu P, et al. The platelet as an inflammatory cell in periodontal diseases. In: Genco R, Hamada S, Lehner T, McGhee J, Mergenhagen S, editors. *Molecular Pathogenesis of Periodontal Disease*. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 1994. p. 247–255. – 16. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1138–1142. – 17. Hernichel-Gorbach E, Kornman KS, Holt SC, et al. Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65: 8–16. – 18. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 1985; 27: 83–111. – 19. Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, et al. C-reactive protein. Structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol Res* 1997; 16: 127–136. – 20. Marton I, Kiss C, Balla G, et al. Acute phase proteins in patients with chronic periapical granuloma before and after surgical treatment. *Oral Microbiol Immunol* 1988; 3: 95–96. – 21. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement from healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511. – 22. Marton II, Kiss C. Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. *Int Endod J* 1992; 25: 229–233. – 23. Radics T, Kiss C, Tar I, et al. Interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in apical periodontitis: correlation with clinical and histologic findings of the involved teeth. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 9–13.