

Derleme

Periodontal Enflamasyon ve C-Reaktif Protein Arasındaki İlişki

Relationship Between C-Reactive Protein and Periodontal Inflammation

Şeydanur Dengizek Eltas, Mustafa Özyay Uslu, Abubekir Eltas,

İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Malatya, Turkey.

Özet

Periodontal hastalıklar, mikrobiyal dental plaktaki patojenik bakterilerin ve ürünlerinin etkisiyle gelişen, periodontal doku ve alveoler kemik kaybıyla sonuçlanan kronik enflamatuvar hastalıklardır. Periodontal hastalık küresel bir dağılım gösterir ve insanların karşılaştığı en yaygın hastalıklardan birisidir. Periodontal hastalıklarda subgingival biyofilmdeki mikroorganizmalara maruz kalma kronik düşük seviyeli enflamasyona sebep olur. Birçok araştırmacı periodontitisteki enflamasyonun sistemik enflamatuvar yanıtı tetikleyebileceğini göstermişlerdir. C - reaktif protein (CRP) enfeksiyon ve enflamasyon sırasında plazma düzeyi belirgin bir şekilde artan bundan dolayı da sistemik enflamasyonun belirteci olarak kabul edilen bir akut faz proteinidir. CRP'nin uzun plazma yarı ömrü (12-18 saat) sayesinde kolay ölçülebilmesinin yanında enflamatuvar süreçte, periodontal hastalıkların sistemik enflamatuvar yanıtı olan etkisinin değerlendirilmesinde ve periodontitisin tedavisinde de önemli bilgiler sunmaktadır. Fakat bunun daha detaylı anlaşılması için geniş kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: C-Reaktif Protein, Enflamasyon, Periodontal Hastalık.

Abstract

Periodontal diseases are chronic inflammatory diseases that improving the impact of pathogenic microbial bacteria in dental plaque and its products, resulting the loss of alveolar bone and periodontal tissues. Periodontal disease has a global distribution and is one of the most common diseases to human beings. Exposure to microorganisms in subgingival biofilm in periodontal disease leads to chronic low-level inflammation. Many investigators showed that periodontal inflammation can affect systemic inflammatory response. C- reactive protein (CRP) is an acute phase protein which plasma levels markedly increased during infection and inflammation. CRP has long plasma half-life (12-18 hours) that allows easy measurement as well as it offers important information in the evaluation of the effects of periodontitis to systemic inflammatory response and treatment of periodontal diseases in the inflammatory process. But it is necessarily need extensive and long term studies to be more fully understood.

Keywords: C-Reactive Protein, Inflammation, Periodontal Disease.

Giriş

Periodontal hastalıklar mikrobiyal dental plağın (MDP) sebep olduğu diş destek dokularının kronik enflamatuvar hastalıkları olup dünya genelinde insanlar arasında görülen en yaygın kronik enflamatuvar durumlardan birisidir (1). Periodontal hastalıkların patogenezi hala tam olarak anlaşılmasına rağmen, dental plak içerisindeki bakteri ve ürünleri ile konak doku cevabı arasındaki ilişki hastalığa yön vermektedir (2). Periodontal hastalığın subgingival alanda kolonize olan anerobik ve mikroaerofilik bakteriler tarafından başlatıldığı düşünülmektedir (3). Konak ve bakteriler arasındaki çift yönlü etkileşimde IL-1, IL-6, PGE2, TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler, kemokinler ile matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi konak enzimlerinin salınımı artarak periodontal dokuların yıkımına sebep olabilmektedirler (4, 5) Lokal faktörler ve diabetes mellitus, osteoporoz, AIDS ve Down Sendromu gibi sistemik hastalıklarda konak doku cevabını değiştirerek periodontal hastalığın şiddetini artırabilmektedirler (6).

Literatürde periodontal patojen mikroorganizmaların ve virülans faktörlerinin kan dolaşımına katılarak sistemik enflamatuvar yanıtı neden olduğunu destekleyen kanıtlar mevcuttur. Sistemik enflamasyonun önemli bir göstergesi olan CRP gibi akut faz proteinlerinin, oksidatif stres işaretçilerinin ve diğer enflamasyonla ilişkili sitokinlerin serum seviyelerindeki artış bu durumu açıkça

desteklemektedir (7). Zhou ve ark. (8) stabil koroner kalp hastalığına sahip kronik periodontitisli hastalarda yaptıkları bir çalışmada cerrahisiz periodontal tedavinin serum TNF- α , IL-6 ve CRP seviyeleri üzerine etkilerini incelemişlerdir.

Sadece ağız bakımı eğitimi verilen gruba göre cerrahisiz periodontal tedavi uygulanan grupta 3 ay sonra kanama indeksi, plak indeksi ve klinik ataşman seviyelerindeki azalmayla beraber serum CRP seviyelerinin de belirgin düzeyde azaldığı görülmüştür. Kumar ve ark. (9) tarafından generalize kronik periodontitisli hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise periodontal tedavinin CRP seviyesine etkisi araştırılmıştır. Faz 1 tedavisi öncesinde, 14. günde ve 45. günde dişeti oluğu sıvısı alınmış ve CRP'nin 6.34 mg/l seviyesinden 45. günde 0.58 mg/l seviyesine düştüğü gösterilerek yükselmiş CRP seviyesinin pe odontal hastalığın göstergesi olduğu savunulmuştur.

Periodontitiste CRP'nin seviyesinin arttığını gösteren birçok araştırmacının yanında sağlıklı bireylerin serumunda da çok az miktarda CRP bulunduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (10). Tüm bu araştırmalar da üzerinde durulan nokta periodontal enflamasyonun ve periodontal tedavi sonrası periodontal iyileşmenin özellikle sistemik etkilerini değerlendirme de serum CRP seviyesinin önemli bir işaretçi olabileceğidir. Bu nedenle günümüzde periodontal enflamasyon ve serum CRP seviyesi arasındaki ilişkinin aydınlatılması gittikçe önem kazanmaktadır.

C - reaktif protein

Akut faz proteinleri akut veya kronik enflamatuvar olaylar sonucu artmış olan başta interlökin-6 (IL-6) olmak üzere IL-1, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), prostoglandin E₂ (PGE₂) ve interferonlar gibi birçok mediyatöre yanıt olarak karaciğer hücrelerinden sentezlenen çeşitli proteinlerdir (11,12). Bunlar arasında fibrinojen, plazminojen, CRP, komplemanlar, haptogloblin, seruloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir. Bu akut faz proteinleri enflamatuvar durumlarda arttığından pozitif akut faz proteinleri olarak adlandırılırlar (13).

C - reaktif protein oldukça hassas ve enflamasyonun spesifik olmayan bir akut faz proteindir (14). Streptococcus pneumonia'nın C-polisakaridini presipite edebildiği için CRP ismi verilmiştir (13). CRP geni 1. kromozom üzerinde lokalize Ca⁺² bağlanabilen, 118.000 molekül ağırlığında, benzer beş protein alt ünitesinin non-kovalent bağlanmasıyla oluşan bir beta-globulindir (12).

CRP, bakteri hücre duvarı ve normal doku hücrelerinin membran yapısında bulunan fosfokoline bağlanma özelliğiyle immünolojik sürecin başlamasında etkisini göstermektedir (15). CRP'nin bağlanmasıyla klasik yoldan kompleman sistemi aktive olur, fagositoz hızlanır, enflamatuvar medyatörler salgılanır ve hücre lizisi meydana gelir (16). CRP doğal immün yanıtta da önemli roller oynamaktadır;

- Zarar görmüş dokular ve bakteri yapısındaki fosfokolini tanı ve bağlanır (17).
- Hücre duvarı zarar görmüş hücreleri belirler ve bu hücrelerin çekirdek artıklarını tespit eder (17).
- Oponin gibi hareket ederek fagositoz için bakterileri işaretler (18).
- Fagositik aktiviteyi tetikleyen kompleman sisteminin ilk komponenti olan C1'e bağlanır (19).
- Enflamatuvar sitokinlerin oluşumunu uyararak polimorfonükleer lökositlere ve monositlere bağlanır (20).

CRP enfeksiyona bağlı enflamatuvar cevapta, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıklarda, sepsis, kanser, travma, hipoksi gibi yaralanmanın bir çok formunda üretilir ve serumdaki seviyesi hızlı bir şekilde yükselir (11, 14). Enflamasyona cevap olarak CRP seviyesi 10.000 kattan fazla artabilir. Artmış CRP seviyesi kardiyovasküler hastalıkların belirleyicisidir ve çeşitli durumlarda sistemik enflamasyonun belirteci olarak kullanılabilir (11). Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi oldukça düşüktür ve ortalama 1 mg/dL'dir (21). Yaşlanma ile birlikte ise CRP'nin ortalama değeri 2.0 mg/dL 'ye çıkabilir (22).

Periodontal Enflamasyonun C- Reaktif Proteine Etkisi

Periodontal hastalıklar enfeksiyöz ve enflamatuvar bir doğaya sahiptir ve enflamatuvar konak cevabına yol açan supra ve subgingival biyofilm varlığı ile karakterizedirler. Periodontal enflamasyon sonucu periodontal ceplerde oluşan subgingival ülsere alanın ölçümü için literatürde farklı sonuçlar bildirilmesine rağmen, hastalığın şiddetine göre bu alanın ortalama 15-72 cm² arasında olduğu bildirilmektedir (23). Bu ülsere ve enflamatuvar cep epiteli tedavi edilmediğinde hastalığın enflamatuvar yükü sadece yerel seviyede kalmaz, aynı zamanda CRP gibi sistemik enflamasyona ait biyolojik belirteçlerin artışına neden olabileceği birçok çalışmada rapor edilmiştir (24, 25). Kanaparth ve arkadaşlarının (26) yaptığı bir çalışmada agresif ve kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek serum CRP seviyesi gözlenmiştir. Yine Pitiphat ve ark. yaptığı bir başka çalışmada da serum CRP seviyesi ile periodontitis arasında ilişki bulunmuştur (27).

Bu çalışmalar periodontal enflamasyonla CRP arasındaki ilişkiyi biyolojik olarak kanıtlamaktadır.

Periodontal enflamasyonun serum CRP seviyesine etkileri sistemik enflamatuvar etkilerinin de değerlendirilmesi açısından çok önemlidir. Bu nedenle bu ilişkiyi değerlendirebilmek için periodontal hastalıkların sistemik etkilerinin etiopatogenezi hakkındaki bilgiler önem kazanmıştır. Bu ilişki için biyolojik mekanizmanın;

- Bakterilerin ve toksinlerinin kan yoluyla yayılması ve
- İmmünolojik hasarlar ve enfeksiyon şeklinde olduğu düşünülmektedir (28).

Periodontal enflamasyonun sistemik etkilerini bakteriyemi yoluyla açıklayan teoriler, sub ve supragingival biyofilm kaynaklı bakterilerin ülsere bağlantı epiteli yoluyla kan dolaşımına geçtiğini temel alırlar (29). Ağız boşluğu vücudun uzak noktalarına kadar patojenlerin yayılması için potansiyel bir kaynak olarak rol alabilir (25). Enfeksiyon/immün cevap bileşenlerinin kan yoluyla yayılması periodontal enflamasyonun sistemik etkilerini açıklayan üçüncü teoridir. Kalp kapakçıklarında ve aort anevrizmasında *Streptococcus mutans* ve *agregatibacter actinomycetescommitans* gibi bakteri türlerinin kalp örneklerinde sıklıkla izole edilmesi bu teoriyi desteklemektedir (30).

İkinci olarak; oral patojenlere karşı meydana gelen konak cevabı sonucunda sistemik enflamatuvar etkilerin oluşabileceği ifade edilmektedir. IL-6, CRP, fibrinojen gibi enflamasyon belirteçlerinin serum seviyelerinin periodontal enflamasyonun şiddeti ile orantılı olarak artabileceği rapor edilmiştir (31, 32). Ayrıca, periodontitis varlığında IL-1, IL-6, TNF- α gibi enflamatuvar belirteçler serbest kalır ve CRP üretimi için hepatositleri uyarırlar (33, 34).

Yine bazı araştırmacılar periodontal hastalıklı bireylerdeki *porphoramonas gingivalis* varlığının yüksek CRP seviyesi ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (27, 35). Birçok araştırmacı periodontitisteki enflamasyonun sistemik enflamatuvar yanıtı tetikleyebileceğini göstermişlerdir (36, 37). Paraskevas ve ark. yaptıkları meta-analiz incelemede CRP'nin serumdaki seviyesinin periodontitis ile ilişkili olarak arttığını rapor etmiştir (38).

Periodontal tedavinin serum CRP seviyesine etkisi

CRP uzun plazma yarılanma ömrü (12-18 saat) sayesinde kolay ölçülebilmesinin yanında enflamatuvar (periodontitis) sürecin tanısı, izlenmesi ve tedavisinde de önemli bilgiler sunmaktadır (35). Literatürde CRP'nin periodontal hastalıkların potansiyel bir belirteci olabileceği belirtilmiştir (27, 36). Paraskevas ve ark. ile Demmer ve ark. tarafından yapılan meta-analiz çalışmalarda başarılı periodontal tedavi sonrasında serum CRP seviyesinin düştüğü rapor edilmiştir (38, 39). Bu sonuçlarla uyumlu olarak, son çalışmalar periodontal tedavinin hem diş yüzeyi temizliğiyle mekanik olarak hem de sistemik antibiyotik uygulamasıyla yapılan kemoterapotik yöntemler ile CRP seviyesini önemli oranda düşürebileceğini göstermektedir (40, 41).

Benzer şekilde literatürde serum CRP seviyesi ve periodontal indekslerde periodontal tedavi sonrası azalma rapor eden çalışmalar mevcuttur (8, 40, 41). Kamil ve ark.'da cerrahi olmayan periodontal tedavinin serum CRP seviyesinde azalmaya neden olduğunu ifade etmişlerdir (42).

Sonuç olarak; literatürdeki tüm bu araştırmaların ışığında periodontal enflamasyonun serum CRP seviyesini etkilediği yönünde kanıtlar mevcuttur. Bu durum periodontal hastalıkların sistemik enflamatuvar yanıtı neden

olabileceğinin çok önemli işareti olarak gözükmektedir. Bu nedenle periodontal sağlığın sadece lokal değil sistemik açıdan da çok önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan, periodontal enflamasyonun sistemik etkilerinin daha fazla araştırma ile desteklenmesi gerekliliği de açıktır.

Kaynaklar

1. Oliver RC, Brown LJ, Loe H. Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol* 1998; 69 (2): 269-78.
2. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 821-78.
3. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 1997; 14: 9-11.
4. Borges I, Moreira EA, Filho DW. et al. Proinflammatory and oxidative stress markers in patients with periodontal disease. *Mediat Inflamm* 2007; 2007: 45794
5. Tsai IS, Tsai CC, Ho YP. et al. Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease. *Cytokine* 2005; 31(1), 34-40.
6. Kinane DF. Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol* 1999; 4(1), 54-64.
7. Mealey BL, Oates TW. American Academy of P. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006; 77 (8): 1289-303.
8. Zhou SY, Duan XQ, Hu R. et al. Effect of Non-surgical Periodontal Therapy on Serum Levels of TNF- α , IL-6 and C-reactive Protein in Periodontitis Subjects with Stable Coronary Heart Disease. *Chin J Dent Res* 2013; 16(2): 145-51.
9. Kumar S, Shah S, Budhiraja S. et al. The effect of periodontal treatment on C-reactive protein: A clinical study. *J Nat Sci Biol Med* 2013; 4(2), 379-82.
10. Claus DR, Osmand AP, Gewurz H. Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *J Lab Clin Med* 1976; 87(1), 120-8.
11. Marmell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005; 117 (2): 104-11.
12. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38:189-97.
13. Yücel AE. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004; 11(1): 42-52.
14. Glurich I, Grossi S, Albin B. et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9 (2): 425-32.
15. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805-12.
16. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32(4): 274-8.
17. Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T. et al. Longitudinal changes in periodontal disease in untreated subjects. *J Clin Periodontol* 1989; 16(10): 662-70.
18. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW. et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 1994; 65(3): 260-7.
19. Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol* 2000 2007; 43: 278-93.
20. Golub LM, Ryan ME, Williams RC. Modulation of the host response in the treatment of periodontitis. *Dent Today* 1998; 17(10): 102-9.
21. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M. et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 934-8.
22. Garcia-Moll X, Zouridakis E, Cole D. et al. C-reactive protein in patients with chronic stable angina: Differences in baseline serum concentration between women and men. *Eur Heart J* 2000; 21: 1598-606.
23. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE. et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 1997; 14: 216-48.
24. Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol* 2000 2000; 23: 110-20.
25. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ. et al. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 1997; 107 (2): 347-52.
26. Kanaparthi R, Kanaparthi A, Mahendra M. C-reactive protein as a marker of periodontal disease *Gen Dent* 2012; 60(1):e1-5.
27. Pitiphat W, Savetsilp W, Wara-Aswapati N. C-reactive protein associated with periodontitis in a Thai population. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (2): 120-5.
28. Weidlich P, Cimoës R, Pannuti CM, et al. Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Res* 2008; 22 Suppl 1: 32-43.
29. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC. et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008; 117: 3118-25.
30. Nakano K, Nemoto H, Nomura R. et al. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24 (1): 64-8.
31. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol* 1991; 26: 230-42.
32. Ranney RR. Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal diseases: an assessment. *J Periodontol* 1991; 26:243-54.
33. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G. et al. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 2003; 163(10): 1172-9.
34. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD. et al. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79 (1): 49-57.
35. Dye BA, Choudhary K, Shea S. et al. Serum antibodies to periodontal pathogens and markers of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (12):1189-99.
36. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G. et al. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol* 2004; 31 (5): 402-11.
37. Ebersole JL, Cappelli D, Mathys EC. et al. Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins. *Ann Periodontol* 2002; 7(1): 102-11.
38. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35(4): 277-90.
39. Demmer RT, Trinquart L, Zuk A. et al. The influence of anti-infective periodontal treatment on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *PLoS One* 2013;148(10): e77441.
40. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M. et al. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005; 84 (3): 269-73.

41. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA. et al. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. J Clin Periodontol 2005; 32(2): 188-92.
42. Kamil W, Al Habashneh R, Khader Y. et al. Effects of nonsurgical periodontal therapy on C-reactive protein and serum lipids in Jordanian adults with advanced periodontitis. J Periodontal Res 2011; 46: 616-21.

Sorumlu Yazar:

Abubekir Eltas

İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı, MALATYA,
TURKEY.

E-Mail: aeltas@yahoo.com