

مجله علمی علوم پزشکی صدرا

دوره ۱، شماره ۴، پاییز ۱۳۹۲، صفحات ۲۸۳ تا ۲۹۲

تاریخ پذیرش: ۹۲/۰۴/۲۶ تاریخ دریافت: ۹۲/۰۳/۱۸

## اثر فاز اول درمان پریدونتال بر سطح سرمی آنتی بادی ضد کاردیولیپین در بیماران مبتلا به

## پریدونتیت مزمن

فرین کیانی یزدی<sup>۱</sup>، آزیتا هدایتی<sup>۲\*</sup><sup>۱</sup>استادیار گروه پریدانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران  
<sup>۲</sup>دستیار سال آخر، گروه پریدانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

## چکیده

**مقدمه:** با توجه به ارتباط بین دهان و دندان و بیماری‌های سیستمیک و نقش قطعی عفونت‌های دهان و دندان در فرآیندهای پاتولوژیک در نقاط دیگر بدن، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر درمان غیر جراحی پریدونتال بر سطح سرمی آنتی بادی ضد کاردیولیپین (aCLA) است که به طور بالقوه در پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران پریدونتال نقش دارد.

**مواد و روش:** بیست داوطلب (۱۱ زن و ۹ مرد) با میانگین سنی ۴۰/۵۵ سال در این مطالعه شرکت کردند. پریدونتیت مزمن با معاینه کامل پریدونتال تشخیص داده شد. این معاینات شامل اندازه گیری عمق پاکت (PD) و از دست رفتن چسبندگی (AL)، همچنین شاخص پلاک (PI) و شاخص لته ای (GI) بود. بعد از بررسی پایه، همه افراد درمان غیر جراحی پریدونتال را به طور کامل دریافت کردند. افراد برای بازدید نهایی ۶ هفته بعد از آخرین جلسه از جرم‌گیری برای بازنگری در پارامترهای پریدونتال مراجعه کردند. در ویزیت اولیه و نهایی، دو میلی لیتر از خون وریدی از هر بیمار جمع آوری شده و برای تجزیه و تحلیل (IgM, IgG) aCLA با استفاده از تست ELISA مورد استفاده قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون t-test تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** متوسط سطح هر دو شکل aCLA (IgM, IgG) قبل و بعد از درمان، اختلاف معنی‌داری از نظر آماری را نشان دادند (P < ۰/۰۵ برای IgM و P = ۰/۰۰۱ برای IgG) علاوه بر این، نتایج مطالعه نشان داد که کاهش قابل توجهی در پارامترهای پریدونتال (PD, AL, PI, GI) بعد از درمان غیر جراحی پریدونتال (P < ۰/۰۰۱) ایجاد شده است.

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که درمان پریدونتال موفق، می‌تواند سطح سرمی یکی از نشانگرهای زیستی التهابی (aCLA) در مشکلات قلبی و عروقی را بهبود بخشد.

**واژگان کلیدی:** آنتی بادی های آنتی کاردیولیپین، پریدونتیت مزمن، بیماری‌های قلبی عروقی، سندروم آنتی فسفولیپید، درمان پریدونتال

\* نویسنده مسئول: آزیتا هدایتی، دستیار سال آخر، گروه پریدانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، azth\_62@yahoo.com

## مقدمه

به تازگی، ارتباط بین دهان و دندان و بیماری‌های سیستمیک به یک نگرانی عمده تبدیل شده است. دلیل این امر، نقش قطعی عفونت‌های دهان و دندان در فرآیندهای پاتولوژیک در نقاط دیگر بدن است (۱). چندین مکانیسم پاتوفیزیولوژیک مسئول ارتباط بین بهداشت دهان و دندان ضعیف و بیماری‌های قلبی و عروقی است. در میان این مسیرهای پاتولوژیک، فرآیندهای التهابی و هموستاتیک بیشتر مورد توجه هستند (۲). پرپودنتیت، بیماری التهابی پیشرونده و شایع‌ترین عفونت مزمن در انسان است. پیشنهاد شده است که پرپودنتیت شدید منتشر در ۸٪ تا ۱۳٪ از جمعیت بزرگسال جهان وجود دارد (۳). این بیماری به علت تجمع پلاک باکتریایی ایجاد می‌شود که با تاثیر بر بافت‌های حمایت کننده پرپودنتال منجر به از دست دادن استخوان آلوئول می‌شود (۴).

بر اساس گزارش‌های اخیر، بروز برخی از اختلالات سیستمیک مانند بیماری‌های قلبی و عروقی، ریوی و مغزی، دیابت، شانس تولد نوزادان با وزن کم هنگام تولد و از دست دادن جنین ممکن است در بیماران مبتلا به پرپودنتیت افزایش یابد (۴،۵). افزایش چهار برابر در بروز انفارکتوس قلبی در میان افرادی که تحت تاثیر بیماری‌های پرپودنتال هستند، گزارش شده است (۶). بنابراین، ارتباط بین بیماری‌های پرپودنتال و بیماری‌های قلبی و عروقی یک نگرانی عمده در کشورهای در حال توسعه، که در آن شیوع بالای بیماری‌های پرپودنتال دیده شده است، می‌باشد (۷).

آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (APA) از دسته آنتی‌بادی‌های موجود در بدن می‌باشد که در ۱-۵٪ از جمعیت سالم دیده می‌شود (۸). در برخی شرایط، به ویژه بیماری‌های عفونی، افزایش سطح این آنتی‌بادی‌ها دیده می‌شود. APAs اجزای اصلی سندرم فسفولیپید (APS) و فعالیت پروترومبوتیک برخی از این آنتی‌بادی‌ها، مشخصه پاتوژن APS است (۹).

بر اساس این پاتوژنز، مهم‌ترین علائم بالینی APS شامل ترومبوز وریدی یا شریانی، آترواسکلروز زودرس و سقط جنین می‌باشد (۹). در واقع، APS به عنوان یک عامل اصلی hypercoagulability در نظر گرفته شده است (۱۰،۱۱). یکی از آنتی‌بادی‌های اصلی در بیماران مبتلا به

APS، آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین (aCLA) است (۱۲). این آنتی‌بادی در فرایند ضد انعقادی طبیعی که شامل  $\beta_2$ -گلیکوپروتئین I وابسته به فسفولیپید ( $\beta_2$ GPI) است، نقش مهمی دارد. این فسفولیپید همچنین نقش موثری در تنظیم عملکرد و تخریب پلاکت دارد (۱۳). کاردیولیپین یک بخش بسیار جزئی از غشا سلول‌های پستانداران است، اما جزئی بزرگ از غشای داخلی میتوکندری است. همچنین در موجودات یوکاریوتی و برخی از باکتری‌های پروکاریوتیک نیز وجود دارد (۱۴). آزمون‌های بالینی برای APS معمولاً شامل روش‌های متعدد برای تشخیص aCLA است. به خوبی ثابت شده که aCLA در سطوح بالا در بیماران مبتلا به بیماری‌های خود ایمنی و ترومبوآمبولی وجود دارد. همچنین بیماران مبتلا به برخی از عفونت‌های ویروسی یا مصرف برخی داروها دارای سطوح بالای aCLA در غیاب بیماری‌های سیستمیک هستند (۱۵). برخی از عفونت‌های باکتریایی و ویروسی در اتیولوژی APS درگیراند. این عفونت‌ها از طریق القاء متقابل واکنش aCLA عمل می‌کنند (۱۶). کاردیولیپین‌های با بار منفی هدف پاسخ ایمنی هستند که توسط پاتوژن‌های پرپودنتال تحریک می‌شوند. در مسیر پاتوژنیک پرپودنتیت، تقابل واسطه‌های التهابی و فسفولیپید کاردیولیپین اتفاق می‌افتد و سیستم‌های مکمل (کمپلمان) و انعقاد فعال شده و در نتیجه خطر حوادث ترومبوآمبولیک افزایش می‌یابد (۱۷،۱۳). در مطالعات مختلف گزارش شده که aCLA در اتیولوژی چندین اختلال سیستمیک مانند ترومبوز، سکته مغزی، سکته قلبی، تصلب شریانی، سقط‌های متعدد و ترومبوسیتوپنی درگیر است (۱۸،۱۹).

سایر مطالعات اخیر، سطح aCLA را همراه با پارامترهای پرپودنتال در بیماران قلبی و عروقی ارزیابی کرده‌اند. این مطالعات نشان داده‌اند که افزایش غلظت aCLA، افزایش عمق پاکت و از دست رفتن چسبندگی از عوامل خطر عمده سکته مغزی هستند (۲۰،۱۳).

شباهت‌های قابل توجهی بین علائم اصلی APS و عواقب سیستمیک عفونت‌های پرپودنتال وجود دارد. به خاطر منشاء عفونی aCLA پیشنهاد شده است که افزایش سطح این آنتی‌بادی‌ها در بیماران پرپودنتال ممکن است تا حدی،

(Løe و Silness) (۲۱) برای ارزیابی پلاک بالای لثه و شاخص لثه (GI) سیلنس و لو (Løe و Silness) (۲۲) برای تشخیص التهاب لثه برای تمام دندانها اندازه گیری شد. پرپودنتیت مزمن ژنرالیزه با معاینه کامل پرپودنتال با توجه به طبقه بندی آکادمی آمریکایی پرپودنتولوژی (۲۳) تشخیص داده شد. پس از بررسی پایه، همه افراد درمان کامل غیرجراحی پرپودنتال، از جمله دستورالعمل بهداشت دهان و دندان، جرم گیری و تسطیح سطح ریشه و کورتاژ لثه را در صورت نیاز دریافت کردند. درمان پرپودنتال در ۱ تا ۳ جلسه بر اساس الزامات هر بیمار تکمیل شد.

افراد برای ویزیت نهایی و اندازه گیری پارامترهای بالینی پرپودنتال ۶ هفته پس از آخرین جلسه از جرم گیری و تسطیح سطح ریشه مراجعه کردند. دو میلی لیتر از خون وریدی بیمار از حفره آرنج با استفاده از روش رگ گیری با استفاده از سوزن گیج ۲۰ با یک سرنگ ۲ میلی لیتری توسط یک پرستار واحد، پس از آخرین جلسه از جرم گیری و تسطیح سطح و ۶ هفته پس از آن، به دست آمد و به لوله تخلیه حاوی عوامل ضد انعقاد منتقل شد. لوله ها بلافاصله به آزمایشگاه جهت اندازه گیری میزان aCLA (IgM, IgG) منتقل شدند. کلیه آزمایشات به یک آزمایشگاه ارسال شد و کار تجزیه و اندازه گیری شاخص ها نیز توسط یک نفر انجام شد.

نحوه تجزیه و تحلیل aCLA (IgM, IgG) بدین صورت بود: در آزمایشگاه، نمونه خون برای جدا کردن سرم سانتریفوژ شد. پس از جداسازی، نمونه، سرم فوراً مورد استفاده قرار گرفت یا در ۲-۸ درجه سانتیگراد در بسته های محکم تا سه روز ذخیره شد و یا در  $20^{\circ}\text{C}$  - برای مدت طولانی تری منجمد شد. کیت کاردیولیپین AESKULISA در آزمایشگاه مورد استفاده قرار گرفت. این کیت ELISA با استفاده از کاردیولیپین بسیار خالص به علاوه  $\beta 2$ -گلیکوپروتئین I انسان، برای تشخیص کمی و کیفی ترکیبی از آنتی بادی IgA و IgG و IgM علیه کاردیولیپین در سرم انسان استفاده می شود. آنتی بادی های ضد کاردیولیپین عمدتاً در یک مجموعه متشکل از کاردیولیپین و  $\beta 2$ -گلیکوپروتئین I، آن هم تنها زمانی که  $\beta 2$ -گلیکوپروتئین I با کاردیولیپین تقابل کند، تشخیص داده شدند. در مرحله اول از روش های آزمایشگاهی، نمونه

پاتوژن عوارض سیستمیک پرپودنتیت در این بیماران را توضیح دهد (۱۶).

این مطالعه بر اساس این فرضیه صورت گرفت که التهاب سیستمیک ناشی از پرپودنتیت مزمن بر غلظت سرمی aCLA موثر است. هدف از این مطالعه، ارزیابی این احتمال است که درمان های غیر جراحی پرپودنتال می توانند سطح سرمی aCLA را کاهش دهند و به طور بالقوه در پاتوژن بیماری های قلبی عروقی در بیماران پرپودنتال نقش داشته باشند. این طور فرض شده است که اگر پاتوژن های پرپودنتال در پلاک باکتریایی، مسئول این واکنش های سیستمیک هستند، پس سطح سرمی این آنتی بادی ها باید به دنبال درمان های پرپودنتال کاهش بیابد.

### مواد و روش

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی مداخله ای کنترل نشده بود. گروه مورد شامل ۲۰ بیمار مبتلا به پرپودنتیت مزمن ژنرالیزه بود که با استفاده از روش نمونه گیری در دسترس از میان بیماران مراجعه کننده به بخش پرپودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز انتخاب شدند. همه شرکت کنندگان حداقل ۵ دندان در هر نیم فک داشتند و فرم رضایت شرکت خود در این مطالعه را آگاهانه امضا کردند. شرکت کنندگان باردار یا شیرده و یا بیماران مبتلا به بیماری های سیستم ایمنی، اختلالات خونریزی، بیماری های سیستمیک مثل مشکلات قلبی و عروقی، دیابت، عفونت های تنفسی، روماتوئید آرتریت، لوپوس اریتماتوز، بیماری های که داروهای موثر بر روی وضعیت پرپودنشوم مصرف می کردند و کسانی که درمان های پرپودنتال را ۶ ماه قبل از مطالعه دریافت کرده بودند، از مطالعه حذف شدند. تمام داوطلبان معاینات کامل پرپودنتال را، به جز برای دندان مولر سوم، جهت اندازه گیری عمق پاکت (PD) و از دست رفتن چسبندگی (AL) دریافت کردند. یک آزمونگر این اندازه گیری ها را در شش ناحیه از دندان ( مزوباکال، باکال، دیستوباکال، مزبولینگوال، لینگوال و دیستولینگوال) انجام داد. معاینه پرپودنتال توسط پروب ویلیامز انجام شد و اندازه گیری ها به نزدیک ترین میلیمتر تقریب زده شد. همچنین شاخص پلاک (PI) لو و سیلنس

رابطه بین پارامترهای بالینی قبل و بعد از درمان نیز از طریق همین آزمون مشخص شد.  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

بیست داوطلب در این مطالعه شرکت کردند. از این تعداد، ۱۱ نفر زن و ۹ نفر مرد بودند. محدوده سنی شرکت‌کنندگان از ۳۰ تا ۵۶ سال با محدوده متوسط ۴۰/۵۵ و انحراف معیار ۷/۹۳ بود.

نتایج مطالعه IgM نشان داد که سطح سرمی آن قبل از درمان  $2/96 \pm 1/22$  و بعد از درمان  $3/64 \pm 1/56$  بود. آزمون تی زوجی نیز تفاوت معنی‌داری را بین قبل و بعد از درمان در IgM نشان داد ( $P=0.003$ ). یافته‌ها در رابطه با میانگین IgG قبل و بعد از درمان گویای این بود که میانگین آن قبل و بعد از درمان تفاوت معنی‌داری داشت ( $P=0.001$ ) (جدول ۱).

همان‌طور که در جدول ۲ دیده می‌شود، یافته‌ها در رابطه با پارامترهای بالینی پرپودنتال حاکی از کاهش معنی‌دار PD، شاخص پلاک و لثه بعد از درمان غیر جراحی پرپودنتال بود.

سرم جدا شده و رقیق شده با نسبت ۱:۱۰ در میکروپلیت‌ها قرار داده شد و با آنتی‌ژن‌های خاص پوشیده شد. کسری از آنتی بادی‌های بیمار، به آنتی ژن هامتصل و باند نشده‌ها شسته شدند.

بعد از آن، ایمونوگلوبولین‌های ضد انسانی کونژوگه، انکوبه شده و اجازه داده شد که با کمپلکس آنتی ژن - آنتی‌بادی نمونه در میکروپلیت‌ها واکنش نشان دهند. ایمونوگلوبولین‌های باند نشده مجدداً شسته شد. علاوه بر این، از بستر TMB واکنش آنزیمی رنگی (آبی رنگ) تولید شد که توسط اسید رقیق شده متوقف شد (تغییر به رنگ زرد). میزان تشکیل رنگ از کروموزن یک تابع از مقدار کونژوگه باند شده به کمپلکس آنتی ژن - آنتی بادی است که متناسب با غلظت اولیه از آنتی بادی‌های مربوطه در نمونه بیمار بود.

مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز به تصویب رسید. همه شرکت‌کنندگان فرم رضایت شرکت خود در این مطالعه را آگاهانه امضا کردند.

جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS استفاده شد و غلظت aCLA (IgM و IgG) قبل و بعد از درمان پرپودنتال با استفاده از آزمون t مورد مقایسه قرار گرفت.

جدول ۱. سطح aCLA (IgG و IgM) در سرم قبل و بعد از درمان

p-value	بعد از درمان	قبل از درمان	سطح aCLA
	انحراف معیار $\pm$ میانگین	انحراف معیار $\pm$ میانگین	
*0.003	$3/64 \pm 1/56$	$2/96 \pm 1/22$	IgM aCLA (IU/ml)
*0.001	$6/36 \pm 2/10$	$5/54 \pm 1/65$	IgG aCLA (IU/ml)

\*معنی‌دار

جدول ۲. پارامترهای بالینی پرپودنتال قبل و بعد از درمان

P-value	بعد از درمان	قبل از درمان	
	انحراف معیار $\pm$ میانگین	انحراف معیار $\pm$ میانگین	
* $<0.0001$	$6/73 \pm 0/85$	$4/29 \pm 1/04$	PD (mm)
* $<0.0001$	$2/48 \pm 0/39$	$1/61 \pm 0/43$	PI
* $<0.0001$	$2/42 \pm 0/25$	$1/47 \pm 0/42$	GI

\*معنی‌دار

## بحث

گونوپاتی (Gunupati) و همکاران (۴۷) اشاره نمود که اثر درمان‌های پرپودنتال در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد و پرپودنتیت مزمن را مورد بررسی قرار دادند و تغییرات قابل توجهی را در سطوح سرمی IgG و IgM مشاهده کردند.

با توجه به بررسی‌های انجام شده، هیچ مطالعه‌ای در مورد اندازه‌گیری تغییرات سطح سرمی aCLA (IgG و IgM) پس از جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه در بیماران مبتلا به پرپودنتیت مزمن وجود ندارد. با در نظر گرفتن نقش پرپودنتیت در بالا بردن برخی مارکرهای التهابی این مطالعه نقش درمان فاز اول پرپودنتال را در کاهش التهاب سیستمیک مورد بررسی قرار داد.

در مطالعه حاضر، کاهش سطح سرمی aCLA (IgM) و IgG (پس از درمان غیر جراحی پرپودنتال از نظر آماری معنی‌دار بود. بر اساس مطالعه Turkoglu و همکاران (۱۹) افزایش غلظت سرم  $15 \text{ MPL} > \text{IgM aCLA}$  و GPL  $10 > \text{IgG aCLA}$  به عنوان عامل خطر برای بیماری‌های قلبی و عروقی در نظر گرفته شده است. اگر چه در مطالعه حاضر، سطح سرمی این دو آنتی‌بادی کمتر از مقادیر مذکور بودند، اما درمان‌های پرپودنتال در کاهش غلظت آنتی‌بادی موثر بود.

در مطالعه حاضر، درمان غیر جراحی پرپودنتال، بدون هیچ گونه درمان ضد میکروبی کمکی سیستمیک یا موضعی، منجر به بهبود قابل توجهی در پارامترهای کلینیکی پرپودنتال از جمله متوسط PD، GI و PI شد. این نتایج مطابق با مطالعات انجام شده توسط بخاری (Bokhari) و همکاران (۴۸) گونوپاتی (Gunupati) و همکاران (۴۷) بود که گزارش دادند که کنترل التهاب موضعی منجر به کاهش در پاسخ التهابی حاد سیستمیک می‌شود. دستیابی به این نتایج درمانی معنی‌دار، نشان دهنده جنبه مفید درمان پرپودنتال بر روی شرایط سیستمیک در این مطالعه کارآزمایی بالینی می‌باشد. بهبود در پارامترهای پرپودنتال مانند GI و PD، کاهش بالینی التهاب موضعی در بافت‌های پرپودنتال را نشان می‌دهد. بنابراین می‌توان تغییرات در التهاب لثه و تجمع پلاک را تا حدودی به تغییرات در سطوح aCLA قبل و بعد از درمان نسبت داد. این بدان معنی است

بر اساس مطالعات مشاهده‌ای، شواهد قوی در مورد ارتباط بین بیماری پرپودنتیت و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی و عروق مغزی، از جمله انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی وجود دارد، اگر چه یک ارتباط علیتی هنوز به طور کامل اثبات نشده است (۲۴). گزارش‌های مختلفی در مورد افزایش شیوع بیماری‌های پرپودنتال در افراد مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر قلب وجود دارد (۲۵-۲۸). بر اساس این مطالعات، ادعا شده است که عوامل عمده خطر بیماری‌های آترواسکلروتیک همیشه نمی‌توانند پاتوژن هر رویداد آترواسکلروتیک را تعریف کنند، بنابراین عوامل خطر دیگری مانند نشانگرهای التهابی به تصویر کشیده شده است. قرار گرفتن مزمن در معرض پاتوژن‌های پرپودنتال، به ویژه باکتری‌های گرم منفی، تولید سیستمیک واسطه‌های التهابی را افزایش می‌دهد (۱۶). انبوهی از آنتی‌ژن‌ها، اندوتوکسین‌ها و سایتوکاین‌های التهابی توسط پاتوژن‌های پرپودنتال تولید می‌شوند که منجر به روند آتروژنز و حوادث ترومبوآمبولیک می‌گردد (۳۱،۳۲). بخش قابل توجهی از این حوادث ترومبوتیک را می‌توان به حضور aCLA نسبت داد (۳۳). با این تقابل aCLA با  $\beta 2\text{GPI}$ ، حوادث ترومبوتیک ممکن است رخ دهد (۳۴، ۳۵). برخی از باکتری‌ها و ویروس‌ها دارای پروتئین‌های متصل شونده به فسفولیپید هستند که مانند  $\beta 2\text{GPI}$  در القای تولید APA و به خصوص آنتی‌بادی‌های ضد  $\beta 2\text{GPI}$  عمل می‌کنند. این به دلیل شباهت‌های مولکولی بین این پروتئین‌ها است (۳۶). برخی از پاتوژن‌های پرپودنتال از این دسته باکتریها می‌باشند (۳۷).

مطالعات متعددی وجود دارد که افزایش سطح aCLA را در بیماران مبتلا به پرپودنتیت مزمن و پرپودنتیت مهاجم ژنرالیزه، در مقایسه با افراد سالم و کسانی که مبتلا به پرپودنتیت مهاجم موضعی هستند، گزارش کرده‌اند (۱۶، ۳۸، ۳۹). در نتیجه یک سوال اساسی مطرح می‌گردد که آیا درمان‌های پرپودنتال خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی و عروق مغزی را کاهش می‌دهد یا نه. بسیاری از مطالعات مداخله‌ای به این نتیجه رسیده‌اند که بار التهابی بدن را می‌توان با درمان‌های پرپودنتال کاهش داد (۴۰، ۴۱، ۴۲، ۴۳). از جمله این مطالعات می‌توان به مطالعه

### نتیجه گیری

در حالی که اثرات درمان پریودنتال در حوادث قلبی عروقی هنوز در حال بررسی و مطالعه است، نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که درمان پریودنتال می‌تواند سطح سرمی یکی از نشانگرهای زیستی التهابی درگیر در مشکلات قلبی و عروقی را بهبود بخشد. کاهش در مقادیر سرم پس از aCLA از درمان پریودنتال، دلالت بر نقش پاتوژن‌های پریودنتال به عنوان منبع تولید آن دارد. نتایج حاصل از مطالعه حاضر می‌تواند این فرضیه که بیماری پریودنتال یک شاخص خطر برای بیماری‌های عروق کرونر قلب است را پشتیبانی کند.

این پژوهش، شواهد بالینی مبنی بر اینکه کاهش آنتی بادی آنتی فسفولیپید مرتبط با کاهش نتایج نامطلوب سیستمیک است را ارائه نمیدهد، اما با این وجود، بر اینکه پزشکان و بیماران باید از این رابطه و از نتایج مفید بالقوه مداخله پریودنتال آگاه شوند، دلالت دارد.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر از پایان نامه دستیاری دکتر آریتا هدایتی که با شماره طرح ۳۸۲۶ در دانشگاه علوم پزشکی شیراز ثبت می‌باشد، استخراج گردیده است. مراحل آماری آن توسط جناب آقای دکتر مهرداد وثوقی در مرکز توسعه پژوهش دانشکده دندانپزشکی شیراز انجام شده است که بدین وسیله از زحمات ایشان قدردانی می‌گردد.

### References

1. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, 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; 22; 125(20):2520-44.
2. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2013; 84:51-69.

که قرار گرفتن در معرض مداوم به باکتری‌های گرم منفی و لیپو پلی ساکارید باعث انتشار سایتوکاین‌هایی مانند TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و PGE-2 می‌شود. این سایتوکاین‌ها به نوبه خود به افزایش میزان خالص بروز aCLA با فعال شدن سلولهای اندوتلیال کمک می‌نمایند.

از آنجا که تعداد افراد شرکت کننده در مطالعه حاضر نسبتاً کم بود، تلاشی برای طبقه‌بندی بیماران بر اساس شدت پریودنتیت انجام نگرفت. در انتخاب بیماران، تنها حضور پریودنتیت مزمن، در نظر گرفته شد و سطوح مختلف از دست رفتن چسبندگی اعم از محدوده ۲ میلی متر تا بیش از ۵ میلی متر مورد ارزیابی قرار گرفت. شاید در مطالعات آتی، حضور تعداد بیشتری از شرکت کنندگان با درجات شدیدتری از پریودنتیت، به سطوح بالاتر آنتی بادی در ابتدا و کاهش قابل توجه‌تری پس از درمان مناسب منجر شود. همچنین لازم به ذکر است که شرایط سیستمیک دیگر که ممکن است منجر به تولید aCLA شوند، جهت تاکید بر اهمیت پریودنتیت در تولید aCLA، از مطالعه حذف شدند. این ممکن است دلیل سطوح نسبتاً پایین آنتی بادی‌های بیان شده توسط بیماران باشد.

مطالعه حاضر، بیماریزایی و یا عملکرد aCLA در بیماران مبتلا به پریودنتیت را مورد بررسی قرار نمی‌دهد، اما نشان می‌دهد که درمان پریودنتال می‌تواند یکی از بیومارکرهای التهابی سرم که از نشانگرهای بیماری‌های قلبی و عروقی است را کاهش دهد. با این حال، باید تاکید کرد که در سطوح متوسط و یا غیر طبیعی، این آنتی بادی می‌تواند بیماریزا باشد و در القای نتایج سیستمیک نامطلوب پریودنتیت نقش داشته باشد. همچنین می‌توان اینگونه فرض کرد که در انواع شدید تر از پریودنتیت با وسعت بیشتری از التهاب، تولید aCLA افزایش خواهد یافت.

به نظر می‌رسد این احتمال وجود دارد که در آینده نزدیک، پریودنتیت در هنگام ارزیابی عوامل خطرزای بیماری‌های عروق کرونر قلب، سکنه مغزی و عوارض جانبی بارداری، جدی تر در نظر گرفته شود. علاوه بر این، تشخیص و درمان بیماری‌های پریودنتال باید بخشی از درمان معمول این دسته از بیماران قرار گیرد.

13. Karnoutsos K, Papastergiou P, Sefanidis S, Vakaloudi A. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease: the role of anti-phosphorylcholine and anticardiolipin antibodies. *Hippokratia* 2008;12:144-149.
14. Chen YW, Nagasawa T, Wara-Aswapati N, Ushida Y, Wang D, Takeuchi Y, Kobayashi H, Umeda M, Inoue Y, Iwai T, Ishikawa I, Izumi Y. Association between periodontitis and anti-cardiolipin antibodies in Buerger disease. *J Clin Periodontol* 2009; 36(10):830-5.
15. Rozee KR, Acott P, Lee SH, Crocker JF, Gough D, MacDonald J, Evans J, Murphy MG. Elevated anticardiolipin antibodies in acute liver failure. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1637(3):183-6.
16. Schenkein HA, Berry CR, Burmeister JA, Brooks CN, Barbour SE, Best AM, Tew JG. Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis. *J Dent Res* 2003; 82(11):919-22.
17. Wu R, Nityanand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3159-3163.
18. Loch H, Wiik A. IgG and IgM isotypes of anticardiolipin and anti-b2-glycoprotein I antibodies reflect different forms of recent thrombo-embolic events. *Clin Rheumatol* 2006;25:246-250.
19. Tu`rkog`lu O, Barisx N, Ku`tu`kcxu`ler N, Senarslan O, Gu`neri S, Atilla G. Evaluation of serum anti-cardiolipin and oxidized low-density lipoprotein levels in chronic periodontitis patients with essential hypertension. *J Periodontol* 2008;79:332-340.
20. Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and
3. Oliver R, Brown L, Loe H. Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol* 1998;62:269-278.
4. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Ann Periodontol* 2001; 6:9-15.
5. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Goldenberg RL, Hauth JC. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Ann Periodontol* 2001; 6:183-188.
6. Arbes SJ Jr., Slade GD Jr., Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res* 1999; 78:1777-1782.
7. Madden IM, Stock CA, Holt RD, Bidinger PD, Newman HN. Oral health status and access to care in a rural area of India. *J Int Acad Periodontol* 2000;2:110-114.
8. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-151.
9. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-763.
10. Scannapieco FA. Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998;69(7):841-50.
11. Joshipura K. The relationship between oral conditions and ischemic stroke and peripheral vascular disease. *J Am Dent Assoc* 2002;133 Suppl:23S-30S.
12. Kandiah DA, Krilis SA. Beta 2-glycoprotein I. *Lupus* 1994;3(4):207-12.

29. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
30. Glurich I, Grossi S, Albin B, Ho A, Shah R, Zeid M, Baumann H, Genco RJ, De Nardin E. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(2):425-32.
31. Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol* 2002;73(1):73-8.
32. Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 1998;3(1):127-41.
33. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990;40(8):1190-6.
34. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJ, Barbui T, Zwaal RF, Bevers EM. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335(8705):1544-7.
35. Roubey RA, Pratt CW, Buyon JP, Winfield JB. Lupus anticoagulant activity of autoimmune antiphospholipid antibodies is dependent upon beta 2-glycoprotein I. *J Clin Invest* 1992;90(3):1100-4.
36. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, Tobar A, Shoenfeld Y. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2002;109(6):797-804.
- periodontal infection. *Periodontol* 2000 2007;44:113-126.
21. Silness J, Loe H. periodontal diseases in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121-35.
22. Loe H, Silness J. periodontal disease in pregnancy. I. prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963;21:533-51.
23. Carranza FA, Newman MG, Takei HH. Carranza's clinical periodontology. 10th Edition, 2006, chap 7:100-109.
24. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8(1):38-53.
25. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *J Periodontol* 2006;77(7):1173-8.
26. Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, Beck JD. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J Periodontol* 2004;75:782-790.
27. Karhunen V, Forss H, Goebeler S, Huhtala H, Ilveskoski E, Kajander O, Mikkelsen J, Penttilä A, Perola M, Ranta H, Meurman JH, Karhunen PJ. Radiographic assessment of dental health in middle-aged men following sudden cardiac death. *J Dent Res* 2006;85(1):89-93.
28. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2008; 117:1668-1674.



44. Elter JR, Hinderliter AL, Offenbacher S, Beck JD, Caughey M, Brodala N, Madianos PN. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *Am Heart J* 2006;151(1):47.
45. Taylor BA, Tofler GH, Carey HM, Morel-Kopp MC, Philcox S, Carter TR, Elliott MJ, Kull AD, Ward C, Schenck K. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res* 2006; 85(1):74-8.
46. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, Bratschko RO, Pilger E. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 2005;149: 1050-1054.
47. Gunupati S, Chava VK, Krishna BP. Effect of phase I periodontal therapy on anti-cardiolipin antibodies in patients with acute myocardial infarction associated with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82(12):1657-64.
48. Hussain Bokhari SA, Khan AA, Tatakis DN, Azhar M, Hanif M, Izhar M. Non-surgical periodontal therapy lowers serum inflammatory markers: a pilot study. *J Periodontol*. 2009;80(10):1574-80.
37. Blank M, Shoenfeld Y. Beta-2-glycoprotein-I, infections, antiphospholipid syndrome and therapeutic considerations. *Clin Immunol* 2004;112(2):190-9.
38. Faghihi SH, Rokn AR, Ebrahimi R. Evaluation of Serum Anti-Cardiolipin Antibody Titer of Patients with Chronic Periodontitis in Comparison with Periodontally Healthy Population. *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences* 2009;6(2):1-6.
39. Schenkein HA, Best AM, Brooks CN, Burmeister JA, Arrowood JA, Kontos MC, Tew JG. Anti-cardiolipin and increased serum adhesion molecule levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2007;78(3):459-66.
40. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003;74(8):1231-6.
41. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005; 84(3):269-73.
42. Mattila K, Vesanen M, Valtonen V, Nieminen M, Palosuo T, Rasi V, Asikainen S. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2002; 2:30.
43. Ide M, Jagdev D, Coward PY, Crook M, Barclay GR, Wilson RF. The short-term effects of treatment of chronic periodontitis on circulating levels of endotoxin, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. *J Periodontol* 2004;75(3):420-8.