

Periodontitt og KOLS

En litteraturstudie

Vidar Hammen

Veileder: professor Bjørn Frode Hansen



Det odontologisk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2007

Innholdsfortegnelse

1.0 Begrunnelse for valg av oppgaven

2.0 Kronisk obstruktiv lungesykdom

2.1 Generelt om KOLS

2.2 Emfysem

2.3 Kronisk bronkitt

2.4 Kronisk bronkitt og emfysem

3.0 Røyking

4.0 Marginal periodontitt

5.0 Marginal periodontitt og KOLS

5.1 Potensielle mekanismer

5.2 Hva viser studier?

6.0 KOLS pasienter i tannlegestolen

7.0 Konklusjoner

8.0 Litteraturliste

1.0 Begrunnelse for valg av oppgave:

Ser man tilbake på historien finner man at det i lang tid har eksistert tro på at sykdommer og lidelser i munnen, som for eksempel kronisk marginal periodontitt, kan ha en effekt på resten av kroppen.

I begynnelsen av det tyvende århundre lette man etter årsaker som kunne forklare hvorfor personer ble affisert av en rekke systemiske sykdommer og en periode senere i samme århundre var det en utbredt behandling å ekstrahere tenner med infeksjoner for å redusere mengden orale bakterier som igjen skulle helbrede eller forhindre andre sykdommer i kroppen. Tanken om at orale infeksjoner i munnhulen kan ha en effekt på resten av kroppen er altså ikke ny.

Mye forskning på forholdet mellom orale lidelser og dens påvirkning på resten av kroppen har blitt gjennomført, spesielt de siste tyve år, og vi får stadig ny kunnskap om dette. Denne kunnskapen mener jeg gjør tannlegeyrket mer spennende og interessant, ikke minst med tanke på muligheten man har for å påvirke pasientens allmenne tilstand.

Jeg valgte å skrive om KOLS fordi denne sykdommen rammer en stor del av befolkningen, noe som medfører at man vil kunne få relativt mange av disse pasientene i tannlegestolen. KOLS har vært hyppig omtalt i media det siste året, noe som også påvirket mitt valg av oppgave. Siden det er foretatt flere studier de siste årene rundt temaet periodontitt og KOLS, falt valget av oppgave på å finne ut om det eksisterer en sammenheng mellom de to sykdommene.

2.0 Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

2.1 Generelt om KOLS

Kronisk bronkitt og emfysem kalles med en fellesbetegnelse for *kronisk obstruktiv lungesykdom* (KOLS). Ved obstruktiv lungesykdom er luften hindret i å pustes fritt inn og ut.

Kronisk bronkitt vil si at man har hatt hoste med oppspytt i mer enn tre av årets måneder i mer enn to påfølgende år. Sykdommen skyldes nesten alltid tobakksrøyking, men annen luftforurensning kan også spille inn. Tilstanden skyldes kroniske betennelsesforandringer i luftveiene, med forstørrelse av slimkjertlene og økt slimproduksjon. Kronisk bronkitt er resultatet av irritasjon i de bronkiale luftveiene, noe som fører til en økning i mengde mukøssekreterende celler i luftveiseepiteliet (Kumar et al. 2002).

Emfysem defineres som en unormal permanent utvidelse av luftrom distalt for den terminale bronkiolen ledsaget av destruksjon av alveolarseptene og uten tydelig fibrose. Ved destruksjon forstås en uensartet utvidelse av alveolerommene, der den vanlige acinære oppbyggingen er endret og i noen tilfeller helt fraværende (Hansen et al. 2004).

Emfysem blir definert på morfologisk grunnlag mens kronisk bronkitt blir definert på basis av kliniske forhold som kronisk og gjentagende hoste med oppspytt. I tillegg affiserer emfysem kun acinus, strukturen distalt for de terminale bronkioler, i motsetning til kronisk bronkitt som affiserer både de store og små luftveiene (Fig 1).

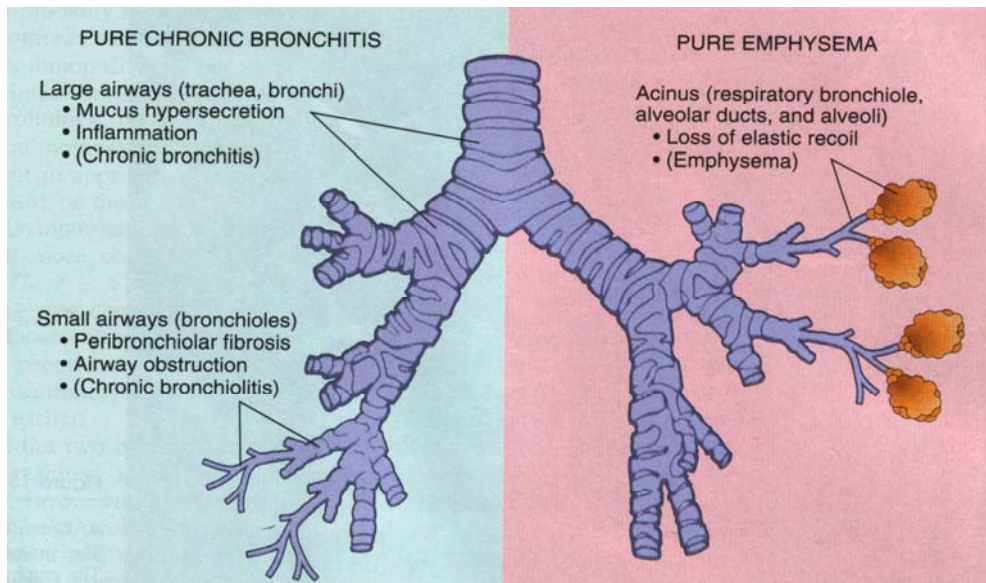


Fig 1. Anatomisk inndeling av kronisk bronkitt og emfysem. I kronisk bronkitt vil sykdommen i de små luftveier (kronisk bronkiolitt) føre til obstruksjon av luft, mens i de store luftveier vil sykdommen føre til mukøs hypersekresjon (Kumar et al.2002).

Kjennetegn ved sykdommen:

- Kronisk hoste med oppspytt
- Piping i brystet
- Anstrengelser fører til tung pust, og dette blir verre jo lenger sykdommen har vart
- Økning av pustefrekvens
- Redusert PEF (peak expiratory flow) – et mål for hvor raskt luft kan blåses ut av lungene (liter luft pr min)

Epidemiologi

Om lag 200 000 personer i Norge har trolig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), av disse har mer enn halvparten diagnosen uten selv å vite om det. Forekomsten er økende, særlig blant kvinner. Dødeligheten blant KOLS-pasienter er høy. Blant pasienter som legges inn på sykehus grunnet KOLS dør 25 % i løpet av de to første år, og halvparten dør i løpet av de første fem år. Det er beregnet at behandling av KOLS koster samfunnet ca 4,5 milliarder kr per år (www.fhi.no 2007)

Risikofaktorer

Den viktigste risikofaktor for utvikling og progresjon av KOLS er røyking (Hyman & Reid, 2004). Men også genetiske predisponerende faktorer, som tilstedeværelse av et defekt alfa 1-antitrypsin gen, varianter av alfa 1-antichymotrypsin, alfa 2-makroglobulin, vitamin D-bindende protein og blodgruppe antigen gener, kan føre til utvikling av KOLS. Andre risikofaktorer inkluderer kronisk eksponering for giftig luftforurensning, for eksempel passiv røyking (Scannapieco 1999), samt noen typer kronisk astma, og lungeinfeksjoner i barndommen. (Hansen et al. 2004).

2.2 Emfysem

Emfysem er karakterisert ved permanent forstørrelse av luftrommene distalt for de terminale bronkiolene akkompagnert av ødeleggelse av veggene deres (Fig 2) (Kumar et al. 2002).

Patogenese

Man regner med at emfysem utvikles som en konsekvens av ubalanse i forholdet mellom protease-antiprotease og i forholdet mellom oksidanter og antioksidanter. Disse forholdene sameksisterer stort sett alltid, noe som gir en additiv effekt på vevsnebrytelsen. (Kumar et al. 2002) (Fig 2).

Protease-antiprotease teorien bygger på at alveolarveggen blir ødelagt pga en ubalanse mellom proteaser (i hovedsak elastase) og antiproteaser i lungene. α 1-antitrypsin (α 1-AT) er en kraftig inhibitor av proteaser sekretert av nøytofiler under inflammasjon. Den normale α 1-AT-fenotype, kalt Pimm finnes hos 90% av populasjonen. Av flere fenotyper assosiert med α 1-AT defekt, er Pizz det mest vanlige. Mer enn 80 % av Pizz fenotyper utvikler symptomatisk emfysem som opptrer på et tidligere tidspunkt og i en alvorligere grad dersom personen røyker.

Nøytrofil elastase har evnen til å nedbryte bestandeler i den menneskelige lunge. Denne evnen inhiberes normalt av α 1-AT. Ved α 1-AT defekt i lungene øker mengde leukocytter i lungene etter utløsning av deres elastase-innholdende granula. Dette fører til økt elastolytisk aktivitet med påfølgende nedbrytning av vev (Robbins & Cotrans 2005).

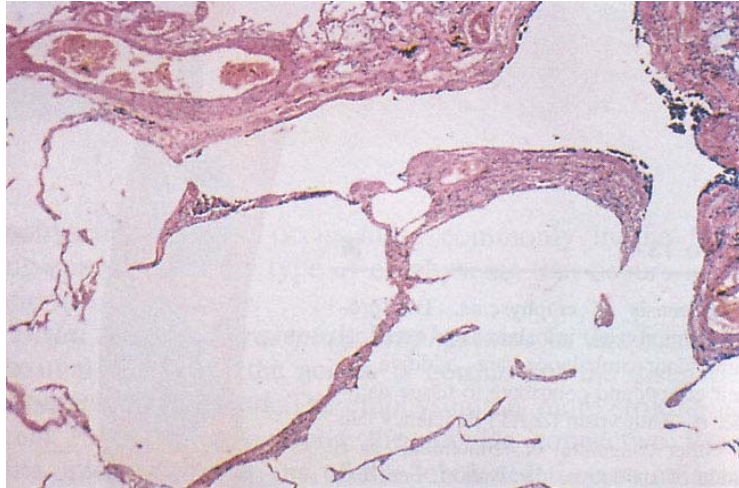


FIG 2, Emfysem. Det histologiske bildet viser en markert forstørrelse av luftrom, med fortynning og ødeleggelse av alveolarsepta (Kumar et al. 2002).

Emfysem og røyking

Hos røykere akkumuleres nøytrofiler og makrofager i alveolen. Mekanismen bak inflammasjonen er ikke helt klarlagt, men man regner med at røyk involverer den direkte kjemotaktiske virkningen av nikotin på nøytrofiler, samt effektene av reaktive oksygen typer som finnes i røyk (Robbins & Cotran, 2005). Disse aktiverer transkripsjonen av faktor κ B, som videre aktiverer gener for tumor nekrose faktor (TNF) og interleukin 8 (IL-8). Disse vil igjen aktivere og virke kjemotaktisk på nøytrofiler.

Akkumulerte nøytrofiler blir aktivert og frigjør deres granuler rike på proteaser (nøytrofil elastase, proteinase 3, og Cathepsin G), som resulterer i vevsødeleggesle.

Røyking øker også elastase aktiviteten i makrofager. Makrofag elastase blir ikke hemmet av α 1-antritrypsin og kan fordøye denne antiproteasen.

Det er også økende bevis for at i tillegg til elastaser, har metallproteinaser utskilt fra makrofager og nøytrofiler en rolle i vevsnedbrytelsen (Kumar et al, 2002).

Normalt inneholder alveolene friske antioksidanter som holder oksidativ ødeleggelse på et minimum. Tobakk inneholder frie radikaler som "bruker opp" disse antioksidantene, noe som favoriserer vevsødeleggelse. En sekundær konsekvens av oksidativ skade er inaktivering av naturlige antiproteaser. Dette resulterer i defekt på "friske" α 1-antitrypsin også hos pasienter som i utgangspunktet ikke har enzymdefekter (Fig 3) (Robbins & Cotran, 2005).

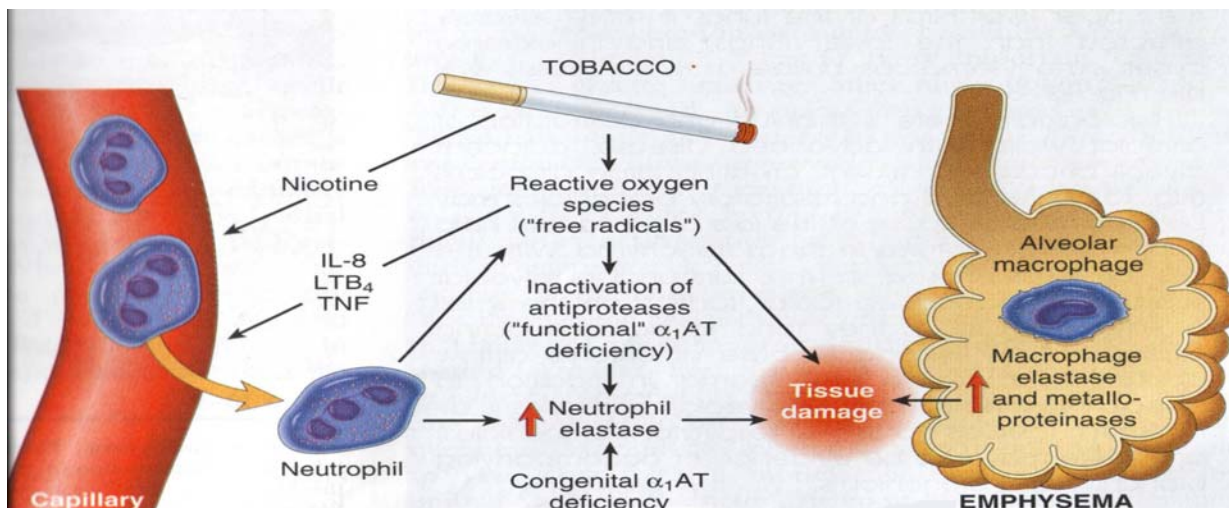


Fig 3. Patogenesen ved emfysem: Protease-antiprotease ubalansen og oksidant-antioksidant ubalansen virker additivt i effekten på vevsnedbrytelse. α 1- antritrypsin defekt kan enten være arvelig eller "funksjonell" som et resultat av oksidativ inaktivering (Robbins & Cotran.2005).

Typer emfysem

Emfysem blir ikke bare definert på grunnlag lesjonens anatomi, men også på grunnlag av sin distribusjon i lobuli og acini (fig 4). Acinus er den delen av lungene distalt for den terminale bronkiolen og inkluderer den respiratoriske bronkiolen, alveolarganger og alveoler. En klasse av tre til fem acini blir referert til som en lobuli. Det er tre typer emfysem:

- Sentriacinært (Sentrilobulært) emfysem

De sentrale eller proksimale deler av acini, dannet av respiratoriske bronkioloer, er affisert. Både emfysematøse og normale luftrom eksisterer i den samme acinus og lobuli (Kumar et al. 2002). Det er ikke noe forstørrelse av lungene og tilstanden tenderer til å være mest markert i de øvre lobuli. (Govan et al.1991). I alvorlige tilfeller av centriacinære emfysem vil det distale acinus også bli involvert. Dette kan medføre at differensiering fra panacinar emfysem (se under) blir vanskelig. Denne type emfysem er mest vanlig hos personer som røyker og som ikke har defekt α -1 antitrypsin (Robbins & Cotran 2005).

- Panacinarært (panlobulært) emfysem

I denne type emfysem er acini forstørret i området fra den respiratoriske bronkiolen til den terminale alveole. I kontrast til sentriacinær emfysem, tenderer panacinar emfysem å være

lokalisert mer i de lavere soner av lungen. Det er denne type emfysem som framkommer hos personer med α 1-trypsin defekt.

- Distalt acinært emfysem

I denne formen av emfysem er den proksimale delen av acinus normal, mens den distale delen oftest er involvert. Den er mer nærliggende til pleura, langs de lobulære bindevevssetpa, og lobulenes marginer. De karakteristiske funnene er tilstedeværelsen av multiple, tilgrensede luftrom der diameteren varierer fra mindre enn 0,5mm til mer enn 2,0 cm. Denne type emfysem ligger sannsynligvis til grunn i mange av tilfellene av spontant pneumotorax i unge voksne (Robbins & Cotran 2005).

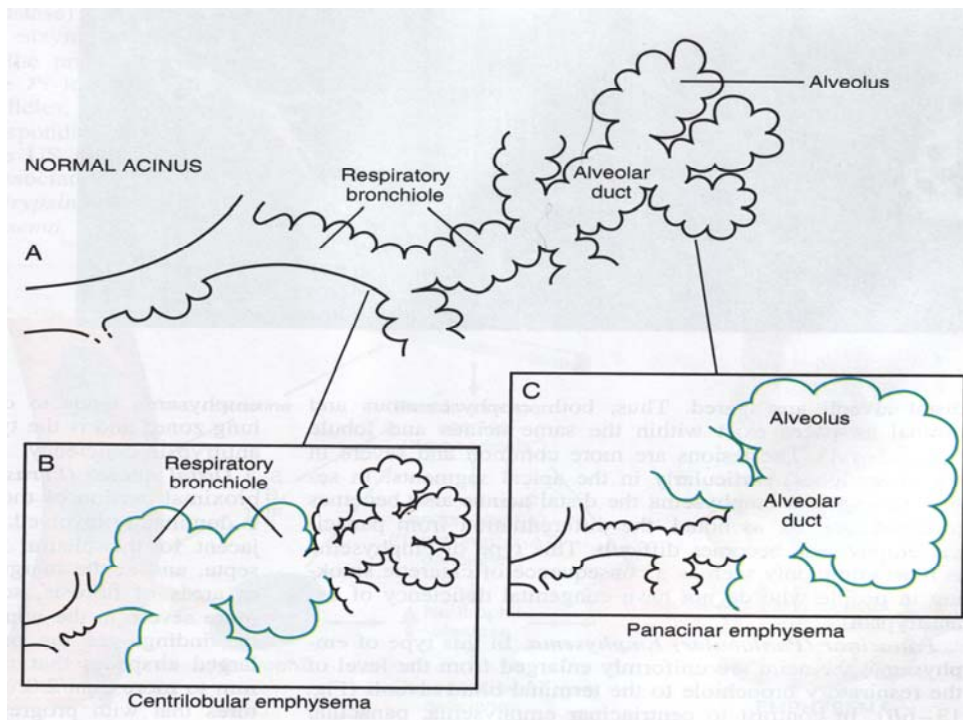


FIG 4. A, Figuren viser normale strukturer i acinus, den fundamentale enheten i lungen. En terminal bronkiolen (vises ikke) ligger ved den respiratoriske bronkiolen. B, Sentrilobulært emfysem med dilatasjon som i begynnelsen affiserer de respiratoriske bronkioler. C, Panacinar emfysem med initierende utvidelse av de perifere strukturer (alveoler og alveoleganger). Senere eksterenderes sykdommen til å affisere de respiratoriske bronkiolene (Kumar et al. 2002).

2.3 Kronisk bronkitt

Den initierende faktoren i utviklingen av kronisk bronkitt synes å være kronisk irritasjon av inhalerte substanser som tobakk (90 % av disse pasientene er røkere), men også andre stoffer som svovel dioksid og nitrogen dioksid kan bidra til utviklingen (Robbins & Cotran, 2005). Disse irritantene induserer hypersekresjon av bronkiale mukøse kjertler, hypertrofi av mukøse kjertler, og fører videre til metaplastisk dannelse av mucin-sekretende goblet celler i overflate epitelet på bronkiene. I tillegg fører de til inflammasjon med infiltrasjon av CD8+ T-celler, makrofager og nøytrofiler (Kumar et al. 2002).

Ved kronisk bronkitt får man hypersekresjon av mukus, assosiert med hypertrofi av de submucosale kjertlene i luftveiene (fig 5). Proteaser utløst fra nøytrofiler, som elastase, cathepsin og matrix metallproteinaser stimulerer mucøs hypersekresjon. Ettersom tilstanden persisterer ser man også en markert økning i goblet celler i små luftveier, små bronkier og bronkioler, noe som fører til høy produksjon av mukøst sekret. Dette bidrar til obstruksjon av luftveiene. Man tror at disse prosessene er en beskyttende metaplastisk reaksjon mot tobakk røyk og andre forurensende komponenter. Flere av de epitelieille respiratoriske responsene på irritanter tror man blir mediert via epidermal vekst faktor (EGF) reseptor.

Infeksjonen ved kronisk bronkitt virker å være sekundær. Den er ikke ansvarlig for initieringen av kronisk bronkitt, men er sannsynligvis signifikant i å opprettholde tilstanden samt for å skape akutt eksaserbasjon. (Robbins & Cotran 2005). Organismene som i størst grad er assosiert med eksaserbasjoner, er *H. influenzae*, *S. pneumonia* og *M. catarrhalis*. Frekvensen av eksaserbasjoner i KOLS pasienter varierer fra individ til individ. Selv om virale infeksjoner og allergier har blitt foreslått å øke risikoen for eksaserbasjoner, kan ikke studier bevise dette.



FIG 5. Kronisk bronkitt. Bildet viser det bronkiale lumen øverst. Det er en markert fortykkelse av det mukosale kjertellaget (nesten dobbelt så tykt som normalt), og skvamøs metaplasi av lung epitelet (Kumar et al. 2002).

2.4 Kronisk bronkitt og emfysem

Emfysem og kronisk bronkitt blir klinisk gruppert sammen og referert til som kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), fordi mange pasienter har overlappende skader på både acinært nivå (emfysem) og bronkialt nivå (bronkitt). Dette fordi én eksentrisk predisponerende faktor er felles for begge – røyking. (Robbins & Cotran 2005). I den vestlige verden er opp mot 90% av KOLS-tilfellene forårsaket av røyking. Man regner med at 10-20% av røykere utvikler KOLS (Hansen et al. 2004).

3.0 Røyking

I 1973 røykte over halvparten av den norske mannlige befolkningen (51 prosent) daglig, mens i 2006 var om lag 24 prosent av mennene røykere. Andelen som røyker er med andre ord halvert blant menn. I den samme perioden lå andelen daglig røykere blant kvinner lenge i overkant av 30 prosent, men har etter hvert sunket til dagens 24 prosent. Forskjellen mellom kjønnene som var på 1970-tallet er borte, og det har i flere år vært omtrent like mange som røyker daglig blant menn og kvinner (Fig 6).

I 2006 røykte 24% av den voksne (16-72 år) norske befolkningen daglig. Dette tilsvarer rundt 900000 personer. Det er ett prosent poeng mindre enn året før (2005). En en prosents nedgang tilsvarer ca 30-40000 færre røykere.

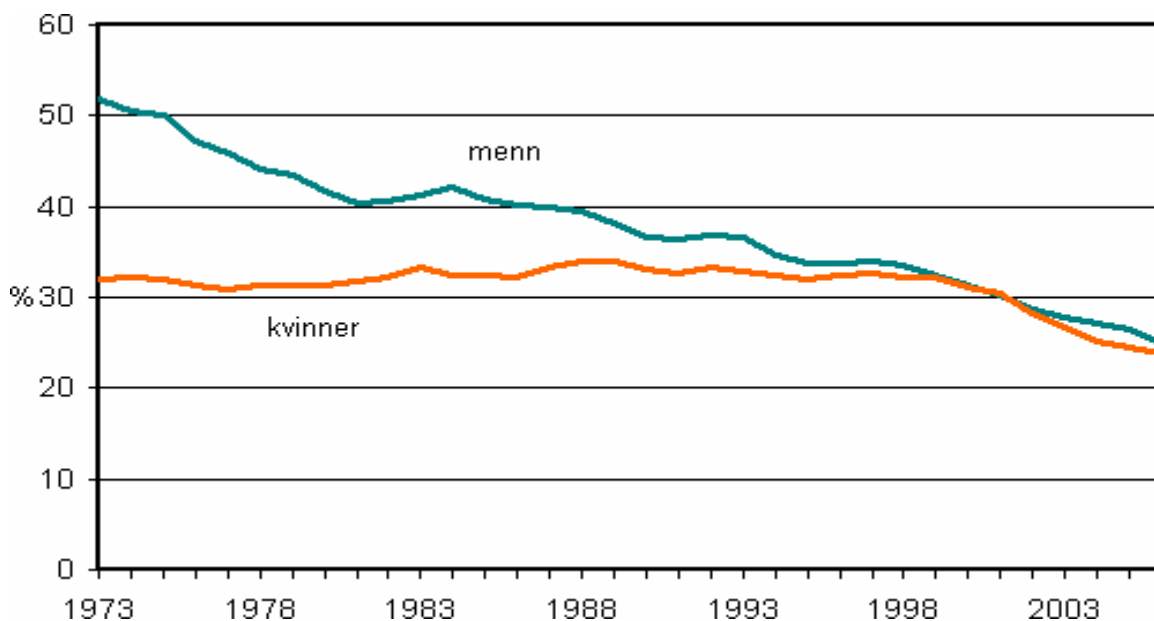


Fig 6. Andel røykere blant kvinner og menn 1973-2003 (www.shdir.no 2007).

Flest daglige røykere finner man blant de mellom 35 og 64 år, færrest blant de aller yngste og eldste (www.shdir.no 2007).

4.0 Kronisk marginal periodontitt

Periodontale sykdommer er infeksjoner forårsaket av mikroorganismer som koloniserer tannoverflaten ved eller under den gingivale rand. Det er estimert at om lag 500 forskjellige arter har evne til å kolonisere i munnen. Antall mikroorganismer varierer fra 10^3 i friske lommer til mer enn 10^8 i dype periodontale lommer (Socransky & Haffaje 2003).

Når det gjelder type og antall bakterier i periodontale lommer er det store variasjon fra individ til individ, men også i forskjellige lommer i samme munn. Noen av bakteriene som er relatert til periodontal sykdom, er *Aggregatibacter Actinomycesetemcomitans*, *Porphyromonas Gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Bacteroides oralis* og *actinomyces* (Scannapieco 1999, Nishihara & Koseki 2000, Okuda et al. 2005). Siden mikrobiologien er kompleks og lite spesifikk (sammenlignet med for eksempel rotkanalsinfeksjoner) vil antall og typer bakterier variere i stor grad ved forskjellige periodontale lidelser.

Bakterier i periodontale lommer produserer virulensfaktorer som bryter ned vevet, i tillegg til faktorer med evne til å utløse en inflammatorisk respons hos verten, noe som fører til videre bennedbrytning. *A. Actinomycesetemcomitans* produserer multiple virulensfaktorer og vevsødeleggende toxiner som leukotoksin, et epitheliotoksin, et benresorpsjon-induserende toksin, et cytoletalt toksin og et apoptose-induserende toksin.

Både *A. actinomycesetemcomitans* og *P. gingivalis* inneholder lipopolysakkarider med evne til å initiere inflammatorisk respons hos verten. Lipopolysakkarider er større overflateantigener hos gram-negative bakterier.

CD14 molekyler på overflaten til monocytter og i små mengder hos leukocytter gjenkjenner lipopolysakkarid og lipopolysakkarid-bindende protein. TLR-4 har blitt identifisert som det signalførende reseptor for lipopolysakkarider. Binding av lipopolysakkarid og lipopolysakkarid-bindende proteinkomplekset til CD14 initierer signal transduksjon gjennom TLR-4, noe som resulterer i utløsning av inflammatoriske cytokiner som interleukiner (IL-1, IL-6) og tumor nekrose faktor alfa (TNF- α) (Nishihara & Koseki, 2000).

Periodontitt og røyking

De siste år har flere risikofaktorer for periodontale lidelser blitt identifisert. Generell allmenntilstand, genetisk predisponering, stress, røyking og evne til god oral hygiene er alle faktorer som kan påvirke periodontitt.

Longitudienelle studier har bekreftet at røyking er en risikofaktor for periodontitt med en odds ratio mellom 2.0 og 7.0. Videre har ”storrøykere” en odds ratio som er mer enn to ganger høyere enn for ”smårøykere” når det gjelder tap av feste (4.75 og 2.05) og tap av ben (7.28 og 3.25) (Pihlstrom 2000).

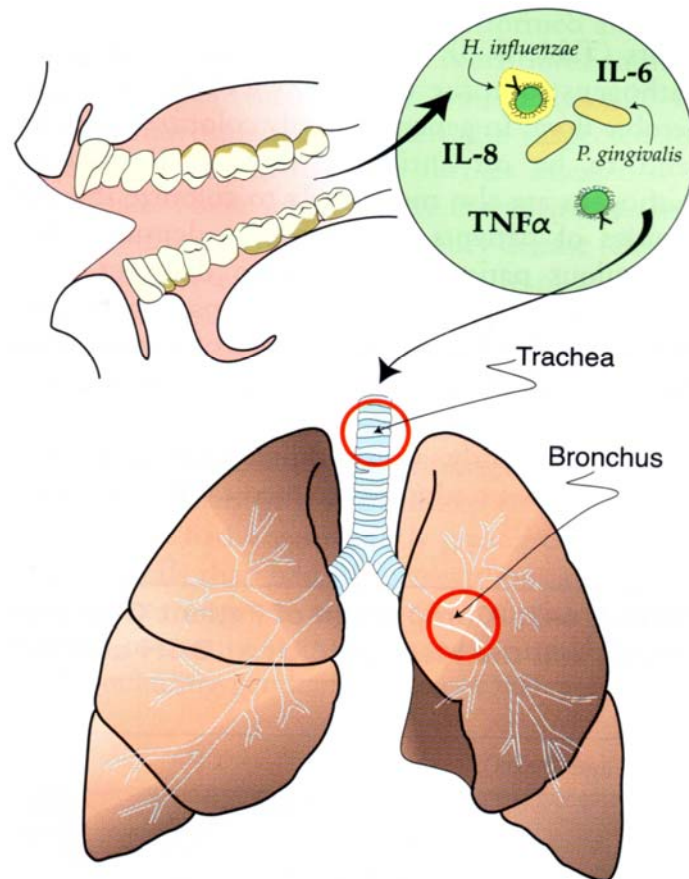
5.0 Periodontitt og KOLS

5.1 Potensielle mekanismer

En rekke teorier for mekanismer som kan forklare en sammenheng mellom periodontitt og KOLS, har blitt foreslått (Fig 6).

Potensielle mekanismer til orale bakteries rolle i patogenesen ved respiratoriske infeksjoner:

- Orale bakterier, som *P.gingivalis* og *A.actinomycesetemcomitans*, kan bli aspirert til lungene og føre til infeksjon
- Periodontale sykdomsassosierte enzymer i saliva kan modifisere mucøse overflater til å aktivere adhesjon og kolonisering av respiratoriske patogener
- Periodontale sykdoms-assosierte enzymer kan ødelegge salivære pellicler på patogene bakterier
- Cytokiner fra periodontalt vev kan modifisere respiratorisk epitel til å være mer mottagelig for infeksjon av respiratoriske patogener. (Rose et al, 2002)



*Fig 6. Bakterier som koloniserer det supra- eller subgingivale plakket blir skilt ut i saliva. Disse bakteriene kan enten være de som er assosiert med periodontal sykdom (*P.gingivalis*, *Fusobakterium nucleatum*) eller respiratoriske patogener (*P.aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*). Saliva blir aspirert til de lavere luftveiene, med en etterfølgende infeksjon. Cytokiner fra periodontalt vev kan entre saliva via gingivalvæsken og bli aspirert, noe som vil stimulere lokale inflammatoriske prosesser. Dette kan bidra til initiering og/eller progresjon av infeksjonen i lungene (Rose et al. 2002).*

Aspirasjon av orale bakterier til lungen

Det har lenge vært kjent at alvorlige anaerobe lungeinfeksjoner kan forekomme som en følge av aspirasjon av saliva sekresjon hos pasienter med periodontale sykdommer. Den orale mikrobiologiske flora, inkludert den floraen som er involvert i periodontal sykdom, kan utgjøre et reservoar av bakterier som infiserer de nedre luftveier. Selv om det er flere måter bakterier kan entre de nedre luftveier, viser undersøkelser at den mest vanlige måten å få infeksjon på, er ved aspirasjon av orofaryngeale komponenter (Garcia et al. 2001). Mange organismer som finnes i aspirert saliva, er blitt identifisert som anaerobe bakterier. Studier har vist at flere av disse bakteriene er patogene (Terpenning 2001).

Periodontalt sykdomsassosierte enzymer i saliva som modifierer mucosaoverflaten.

Studier har vist at respiratoriske patogener kan adheres bedre til orale epitelceller hos pasienter med koloniserte respiratoriske patogener. Data kan tyde på at mucosal modifiering kan favorisere økt bakteriell adhesjon av disse bakteriene, kanskje på grunn av tap av fibronektin på celleoverflaten. Fjerning av fibronektin kan blottlegge overflatereseptorer som adhesin hos respiratoriske patogener adhereres til.

Saliva inneholder mange hydrolytiske enzymer, og graden av enzymaktivitet er relatert til den periodontale og orale status. Undersøkelser viser at personer med god hygiene har veldig lave nivåer av salivære fibronektin degraderende enzymer. Hos personer med dårligere hygiene har man funnet høyere nivå av enzym aktivitet. Kilden til disse enzymene har blitt relatert til bakterier eller polymorfnukleære leukocytter som entrer saliva fra den gingivale sulcus (Fig 8A).

Orale bakterier som fører til ødeleggelse av salivære pellikler

Det har blitt foreslått at den respiratoriske patogenen H. influenzae bindes til mucin i den mukosale sekresjonen. Hos personer med KOLS er det mulig at individer med dårlig oral hygiene har forhøyede nivåer av hydrolytisk enzymer (for eksempel salidase) i saliva. Disse enzymene kan føre til at muciner mister evnen til å bindes til patogener som H. influenzae (Fig 8B). I tillegg kan enzymene modifisere det respiratoriske epithelium til å modulere adhesjonen av slike patogener til den mukosale overflaten (Fig 8C). I flere studier har det blitt foreslått at visse orale bakterier kan bryte ned en rekke salivære komponenter. Dårlig oral hygiene resulterer i økt mengde dentalt plakk og salivære hydrolytiske enzymnivåer.

Cytokiner som kan modifisere respiratorisk epithelium

Ved ubehandlet periodontitt vil orale patogener kontinuerlig stimulere cellene i periodontiet til å utløse et bredt spekter av cytokiner og andre biologiske aktive molekyler. Cytokiner produsert av epitel- og bindevevs-celler som respons på disse bakteriene inkluderer intreleukiner (IL-1 α , IL-1 α , IL-6, IL-8 og TNF- α). På epitelcellene øker mengden av adhesjonsmolekyler på overflaten som respons på cytokinstimulering. (Fig. 8 D).

En mekanisme som har vært foreslått med hensyn på epitel skade ved KOLS, involverer utløsning av proinflammatoriske cytokiner (for eksempel IL-8) fra det respiratoriske epitel. Dette resulterer viderer i rekruttering og infiltrasjon av nøytrofiler og den etterfølgende frigjøringen av proteolytiske enzymer og toksiske oksygenradikaler fra nøytrofile granulocytter. Mekanismen bak frigjøringen av cytokiner fra det respiratoriske epithelium kan være et resultat av adhesjon mellom respiratoriske patogener eller deres produkter til de respiratoriske cellene som produserer varianter av cytokiner (Rose et al. 2002).

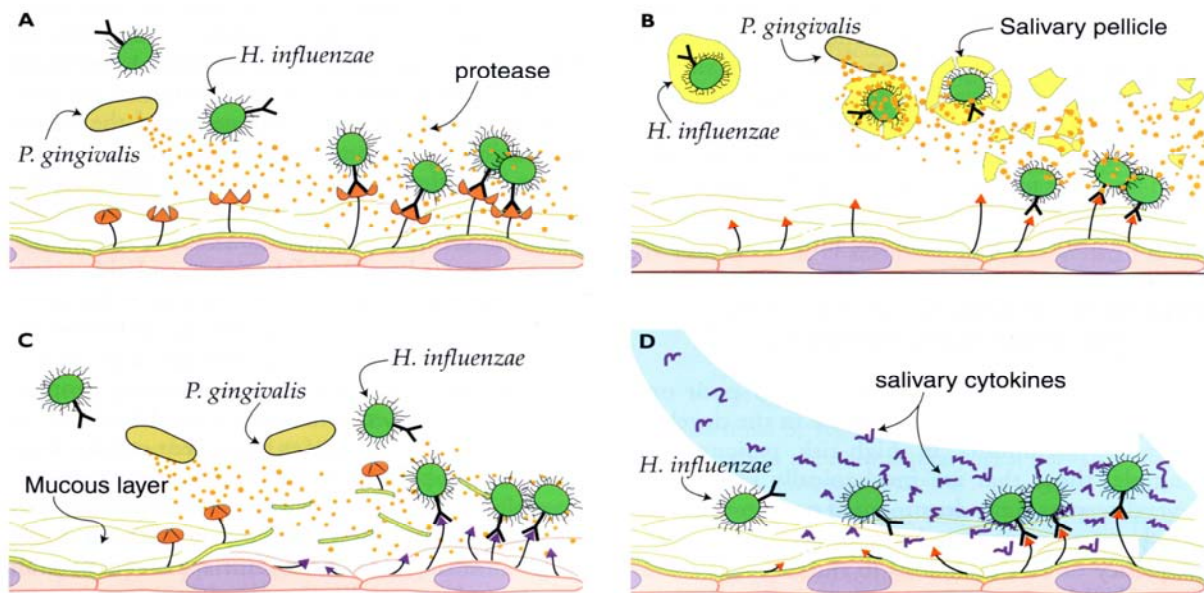


FIG 8. A, Dentale patogener kan produsere enzymer (for eksempel proteaser) som kan produsere mukosal overflate adhesjon reseptorer for respiratoriske patogener som igjen kan aspireres til lungene og forårsake infeksjoner. B, Orale bakterier produserer enzymer som degraderer salivære molekyler som normalt danner en pelikkel på patogenene med evne til å forhindre at patogenene adheres til overflaten. C, Orale bakterier produserer enzymer som degraderer den salivære pelikkel på den mukosale overflaten som vil føre til eksponering av adhesjons reseptorer. D, Cytokiner fra saliva, fra inflamert periodontalt vev, oppregulerer ekspresjonen av adhesjons reseptorer på den mukosale overflaten som favoriserer kolonisering av respiratoriske patogener (Rose et al. 2002).

5.2 Hva viser studier?

En undersøkelse gjort av Leuckfeld et al. (2006) tok for seg pasienter med CRI, vurdert for lunge transplantasjon ved Rikshospitalet i Oslo, fra 1990-2005. 160 pasienter med KOLS og tilgjengelig OPG ble sammenlignet med 88 som hadde CRI, men av annen årsak en KOLS. Periodontalt bentap ble målt fra emalje-sement grensen til marginalt bennivå. Det gjennomsnittlige bentap ble kalkulert. Av de 160 KOLS pasientene var 99,4% tidligere røykere, mens i kontrollgruppen utgjorde tidligere røykere 52,3 %. For KOLS gruppa var gjennomsnittlig festetap 3,9mm mens for kontrollgruppa var dette 2,4mm. Observasjonene gjort i undersøkelsen indikerer at periodontitt er mer vanlig i pasienter med KOLS enn hos pasienter med CRI uten KOLS (Leuckfeld et al. 2006).

I en metaanalyse gjennomførte Scannapieco et al. (2003) en studie av litteratur der sammenheng mellom KOLS og periodontal sykdom har blitt undersøkt (Tabell 1)

Referanse	Studie populasjon	Orale registreringer	Funn	Konklusjoner
Scannapieco et al. 1998	77 med KOLS/309 uten sykdommen, totalt populasjon på 386	Debris index Calculus index Periodontal index	Individer med KOLS hadde signifikant høyere oral hygiene indeks poeng enn dem uten.	Resultatene tyder på at OHI (oral hygiene indeks) har en effekt på KOLS
Hayes et al. 1998	261 med KOLS/1118 totalt	Tap av alveolart ben målt røntgenologisk	Individer i populasjoner med høyest grad av bentap, hadde høyere riskiko (OR=1,8;95%)	Økt tap av alveolart ben er assosiert med en økt risiko for KOLS
Scannapieco et al. 2001	810 med KOLS/12982 uten sykdommen	DMFS/T indeks, gingival blødning, gingival resesjon, lommedyper, gingival PD og CAL	Etter å ha kontrollert for påvirkende faktorer som alder, kjønn og røyking, hadde individer med gjennomsnittlig festetap ≥ 3 mm OR=1,45 i forhold til de med gj. Festetap < 3 mm	Funnene støtter en assosiasjon mellom periodontal sykdom og KOLS
Garcia et al. 2001	279 med KOLS/833 uten KOLS	Tap av alveolart ben målt røntgenologisk	Dårlig periodontal status er assosiert med økt risiko for KOLS (OR variere fra 1,75;95%)	Funnene støtter en assosiasjon mellom periodontal sykdom og KOLS

Tabell I. Studier som har undersøkt om det eksisterer en sammenheng mellom KOLS og periodontitt (Scannapieco et al. 2003).

Studiene i tabellen støtter teorien om at det er en sammenheng mellom periodontitt og KOLS. Odds ratio varierer fra 1,45 til 1,8 i disse studiene (Hayes et al.1998, Scannapieco et al.1998, Scannapieco & Ho 2001, Scannapieco & Bush 2003).

Røyking er en predisponerende faktor både for periodontitt og i enda sterkere grad for KOLS. Katancik et al. (2005) undersøkte 860 personer i alderen 70-79 år, med lik fordeling av menn og kvinner i USA. Grappa ble delt i tre: de som aldri har røykt (46,9%), tidligere røykere (44,9%), og de som røykte da undersøkelsen ble gjennomført (8,2%). Fire indikatorer for å kartlegge den periodontale status til personene ble brukt: feste tap (LOA), gingival indeks (GI), plakk indeks (PI) og lommedybde (PD). Tabell II viser gjennomsnittlige periodontale mål stratifisert etter status i forhold til røyking.

Røyke status	Lungefunksjon	N	LOA	GI	PI	PD
Aldri røyket	Normal	382	2,01 ± 0,06	0,88 ± 0,03	0,74 ± 0,03	1,94 ± 0,04
	KOLS	21	1,68 ± 0,25	0,90 ± 0,13	1,65 ± 0,11	1,99 ± 0,16
Tidligere røykere*	Normal	348	2,32 ± 0,77	0,92 ± 0,03	0,75 ± 0,03	1,99 ± 0,04
	KOLS	38	3,26 ± 0,23	1,14 ± 0,10	0,97 ± 0,08	2,24 ± 0,11
Røykere	Normal	55	3,39 ± 0,25	1,24 ± 0,09	1,00 ± 0,08	2,53 ± 0,12
	KOLS	16	2,87 ± 0,46	1,27 ± 0,17	1,06 ± 0,15	2,46 ± 0,23

*Tabell II. Statistisk analyse basert på sammenligning av pasienter med normal lungefunksjon og personer med obstruktiv lunge sykdom. * Signifikante forskjeller sees hos tidligere røykere: LOA (P=0,0001), GI (P=0,033), PI (P=0,013), PD (P=0,037) (Katancik et al. 2005).*

Tabellen viser ingen signifikant assosiasjon mellom KOLS og periodontitt blant de som aldri har røykt. Den viser heller ingen signifikant assosiasjon mellom periodontitt og KOLS blant de som røykte da undersøkelsen ble gjennomført. Derimot viser tabellen en assosiasjon mellom de to sykdommene blant personer som er tidligere røykere (Katancik et al. 2005). Selv om undersøkelsen viser en assosiasjon mellom periodontitt og KOLS hos tidligere røykere, viser ikke undersøkelsen at det er en direkte interferens mellom KOLS og periodontitt.

En epidemiologisk studie av Hayes et al. (1998) undersøkte risiko for utvikling av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) blant individer med periodontal sykdom. Periodontale forhold ble kartlagt ved å registrere tap av alveolart ben (ABL) ved hjelp av røntgen. 1118 individer fra *the VA Dental Longitudinal Study*, en longitudinell studie av aldring og helse hos menn som var friske ved starten av studiet, ble undersøkt. 261 av disse utviklet KOLS. Det ble funnet at individer med størst alveolart bentap hadde signifikant høyere risiko for utvikling av KOLS over tid (OR = 1,8; 95% CI = 1.3, 2,5) (Hayes et al. 1998)

Garcia et al. (2001) benyttet seg av oppfølgingen av *the VA Dental Longitudinal Study*, og ekstenerte analysene som Hayes et al hadde gjort. Spesielt rollen som røyking har i en potensiell sammenheng mellom KOLS og periodontitt ble undersøkt. Stratifiserte analyser basert på tre røyke kategorier ble gjort (Tabell III):

	Relativ risiko	95% konfidens intervall
Alle personer (279/1112)	1,54	1.26-1.90
Røykere (106/375)	1.63	1.20-2.21
Aldri røyket (77/384)	1.19	0.71-1.98

Tabell III. Tabell med kategorier av røyking. Periodontale målinger ble gjort på grunnlag av gjennomsnittlig alveolart festetap (ABL). (Antall individer med KOLS/ totale antall individer i kategori) (Garcia et al. 2001).

Ut i fra denne tabellen ser man at personer med betydelig periodontitt og som røykte da undersøkelsen ble gjennomført hadde en signifikant risiko for utvikling av KOLS, men ikke hos personer som aldri hadde røyket (Garcia et al. 2001).

I en studie av Hyman et al. (2004) ble sammenhengen mellom røyking, periodontal sykdom og KOLS undersøkt. Målet med undersøkelsen var å få en bedre forståelse av rollen røyking

har i en mulig sammenheng mellom periodontal sykdom og KOLS. Studien omfattet 7625 personer. 13% av disse hadde KOLS. Tabell fra undersøkelsen viser odds ratio og 95% konfidensintervall for forholdet mellom gjennomsnittlig LOA og KOLS, stratifisert etter status ved røyking.

Røyke status	LOA (mm)	Antall med KOLS	OR	95% CI
Aldri røyket	0-0,99	102	1,00	-
	1,00-1,99	92	0,48	0,32 0,73
	2,00-2,99	41	0,57	0,34 0,94
	3,00-3,99	29	1,42	0,69 2,95
	4,00+	14	0,60	0,30 1,20
Tidligere røykere	0-0,99	71	1,00	-
	1,00-1,99	133	0,74	0,5 1,11
	2,00-2,99	91	0,88	0,56 1,40
	3,00-3,99	44	1,10	0,56 2,13
	4,00+	29	0,63	0,27 1,48
Røykere	0-0,99	47	1,00	-
	1,00-1,99	115	1,64	0,94 2,88
	2,00-2,99	75	1,70	0,94 3,07
	3,00-3,99	41	1,17	0,61 2,26
	4,00+	69	3,71	1,74 7,89

Tabell IV: Odds ratio og 95% konfidensintervall for forholdet mellom gjennomsnittlig LOA og KOLS (Hyman et al. 2004).

Resultatet viste at det ikke var noen sammenheng mellom periodontal sykdom og KOLS blant de som var tidligere røykere og ikke-røykere. Personer som røyket da undersøkelsen ble gjennomført, og som hadde gjennomsnittlig festetap ≥ 4 mm, hadde derimot en odds ratio på 3.71 for utvikling av KOLS.

Undersøkelsen viser også at røyking kan være en ko-faktor i forholdet mellom periodontal sykdom og KOLS. Nøkkelrollen som røyking har i etiologien til både periodontal sykdom og KOLS, tyder på at røyk i stor grad er faktoren som bidrar til den observerte økningen i risiko mellom de to sykdommene (Hyman & Reid 2004).

6.0 Kolspasienter i tannlegestolen

Kronisk obstruktiv lungesykdom kan forhindres. Tannleger og periodontister kan ha en rolle å spille i dette. Selv om odds ratio for assosiasjon mellom periodontitt og KOLS er lav, er prevalensen av disse sykdommene høye. De kan forårsake nedsatt livskvalitet og død, og kostnadene for helsevesenet er enorme. Tannleger kan spille en betydelig rolle når det gjelder å forhindre sykdomsutvikling av KOLS ved å forhindre eller stanse progresjonen av periodontitt. Hovedårsaken til utvikling av KOLS er røyking. Dette er også en predisponerende faktor for periodontal sykdom. I møtet med pasienten har vi mulighet til å motivere pasienten til å slutte å røyke. Dette er det viktigste tiltaket i behandling av KOLS. Vår innsats vil ikke bare bevare tenner og sørge for bedret oral helse, men også redusere risiko for respiratoriske og andre systemiske sykdommer og dermed øke pasientens livskvalitet og livslengde. I tillegg vil vi bidra til å redusere de sosiale kostnadene og de økonomiske belastningene på vårt helsevesen (Page 2001, Scannapieco 2001).

7.0 Konklusjoner:

Flere mulige mekanismer har blitt foreslått for å forklare en potensiell sammenheng mellom periodontal sykdom og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Marginal periodontitt, som er en kronisk bakteriell infeksjon, kan være en kilde til aspirerte bakterier og føre til progresjon og eksaserasjon av KOLS. Økte nivåer av sirkulerende inflammatoriske mediatorer og periodontittrelaterede enzymer kan bidra til utviklingen av KOLS. Dette er forskjellige mekanismer som har blitt foreslått for å forklare sammenheng mellom KOLS og periodontitt.

Flere studier som er gjennomført med tanke på å finne en mulig sammenheng mellom KOLS og periodontitt, viser en signifikant sammenheng mellom KOLS og periodontitt. Odds ratio i disse undersøkelsene varierer fra ca 1,5 og oppover. Men røyking, som er en predisponerende faktor for periodontitt, og den mest betydelige eksentriske faktor for utvikling av KOLS, påvirker resultatet i flere av disse studiene. I de studier der man har forsøkt å eliminere denne faktorens betydning, ser man små eller ingen signifikant sammenheng mellom periodontitt og KOLS. **Selv om en assosiasjon mellom marginal periodontitt og KOLS finnes, sier ikke dette noe om det er en årsakssammenheng.** Randomiserte, kontrollerte, prospektive studier, der røykingens påvirkning på resultatet blir eliminert, vil i framtiden være av betydning for å tilnærme seg vitenskapelige informasjon om en direkte sammenheng mellom KOLS og periodontitt eksisterer.

8.0 Litteraturliste

- Garcia RI, Nunn ME and Vokonaas PS (2001) Epidemiologic associations between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease *Ann Periodontol* 6:71-77
- Govan ADT, Macfarlane PS and Callandar R (1991). Respiratory System. *Pathology illustrated*. 3th edition, 287-364. Edinburgh, Churchill Livingstone
- Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Muckadell OB (2004). Lunge sygdomme. *Medicinsk Kompendium Bind I*, 16 udgave, 1322-1337, København, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck AS
- Hayes C, Sparrow D, Cohen M, Vokonas PS and Garcia RI (1998). The association between alveolar bone loss and pulmonary function: The VA dental longitudinal study. *Ann Periodontol* 3;257-261
- Hyrman JJ & Reid BC (2004). Cigarette smoking, periodontal disease, and chronic obstructiv pulmonary disease. *J Periodontol* 75;9-15
- Katancik JA, Kritchevsky S, Weyant RJ, Corby P, Bretz W, Crapo RO, Jensen R, Waterer G, Rubin SM & Newman AB, (2005). Periodontitis and airway obstruction. *J Periodontol* 76:2161-2167
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (2002). The lung and the upper respiratory tract, *Basic pathology*, 7th edition, 453-508, Saunders
- Leukfeld I, Obregon-Whittle MV, Olsen I, Geiran O, & Bjortuft, Ø (2006). Periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. Abstract
- Nishihara T & Koseki T (2004). Micobial etiologi of periodontitis. *Periodontology* 2000 36;14-26
- Okuda K, Kimizuka R, Abe S, Kato T & Ishihara K (2005). Involvement of periodontopathic anaerobes in aspiration pneumonia. *J Periodontol* 76;2154-2160
- Page RC (2001). Periodontitis and respiratory diseases: discussion, conclusion and recommendations. *Ann Periodontol* 6;87-89

- Philstrom BL (2001). Periodontal risk assesment, diagnosis and treatment planning. *Periodontology 2000* 25;37-58
- Robbins SL and Cotran RS (2005). The Lung. *Pathologic basis of disease*, 7th edition, 711-772. Elsevier Saunders
- Rose LF, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW (2000). Relationships between periodontal and respiratory diseases. *Periodontal Medicin*, 83-98, BC Decker
- Scannapieco FA, Papandonatos GD & Dunford RG (1998). Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann Periodontol* 3;251-256
- Scannapieco FA, Wang B & Shiau HJ (2001). Oral bacteria and respiratory infection: Effects on respiratory pathogen adhesion and epethelial cell proinflammatory cytokine production. *Ann Periodontol* 6:78-86
- Scannapieco FA & Ho AW, (2001). Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: Analysis of Nathional health and nutrition Examination Survey III. *J Periodontol* 72:50-56
- Scannapieco FA, Bush RB & Paju S (2003) Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol* 8;54-69
- Scannapieco FA (1999). Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 70:793-802
- Socransky S & Haffajee A (2003) Microbiology of Periodontal Disease I: Lindhe J, Karring T & Lang NP; *Clinical periodontology and implant dentistry* 4th editioin; 106-149, Blackwell & Munksgaard
- Terpenning MS (2001) The realationship between infection and chronic respiratory diseases: An overview. *Ann periodontol* 6;66-70
- www.fhi.no 2007 - Folkehelseinstituttet
- www.shdir.no 2007 – Sosial og helsedirektoratet