

DERLEME

Nanobakteri: Periodontal ve sistemik hastalıkların ilişkisinde farklı bir bakış açısı

Nanobacteria: a different point of view to the relationship between periodontal and systemic diseases

Yener Özat, F. Yeşim Kırzioğlu

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Isparta

Özet

Nanobakteriler, sıra dışı biçimde küçük boyutlara sahip (50–500 nm), pleomorfik, infeksiyöz, patojenik varlıklar olarak tarif edilmiş ve patogenezinde iskelet dışı kalsifikasyonlar bulunan pek çok sistemik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Periodontal hastalığın temel nedeni olan dental plak, bu tip kalsifikasyonlara benzer bir süreçle mineralize olmaktadır ve kalkulus yapısını oluşturmaktadır. Patolojik kalsifikasyonların da önemli rol oynadıkları varsayılan nanobakterilerin dental kalkulus oluşumuna katkı sağladığı ve periodontal hastalıklar açısından risk oluşturduğu düşünülmektedir. Bu derlemede nanobakterilerin, periodontal hastalıkların patogenezindeki ve sistemik hastalıklar ile ilişkisindeki olası rolü özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Nanobakteri, periodontal hastalık, patogenez.

Giriş

Nanobakteri terimi ilk kez, memeli hücre kültürleri üzerinde çalışmalar yapan Kajander tarafından otonomik olarak çoğalabilen, karbonat–hidroksiapatit kılıfa sahip, çok küçük partikülleri tarif etmek için kullanılmıştır (1). Mineralize olabilme özelliklerinden dolayı kalsifiye olan nanopartiküller olarak da adlandırılan nanobakterilerin hayvan ve insan kanından, doku kültürü hücrelerinden, atık sulardan ve çeşitli jeolojik oluşumlardan izole edildiği belirtilmiştir. Bu gözlemler genelde tarayıcı elektron mikroskopisi ve hücresiz kültür esaslı çalışmalara dayandırılmıştır (2). Kajander ve ekibinin bulgularını takiben pek çok araştırmacı, her ne kadar kesin deliller ortaya koyamasalar da, morfolojik olarak tespitlerine, spesifik antikörlerinin boyanmasına ve hücresiz kültürde otonom çoğalabildiklerinin gösterilmesine dayanarak nanobakterileri çeşitli patolojik kalsifikasyonlar ile ilişkilendirmişlerdir (2, 3).

Nanobakterilerin bilinen mikroorganizma modellerine uymayan aykırı özellikleri; sub–mikrometre boyutları,

Abstract

Nanobacteria have been described as unusually small sized (50–500 nm), pleomorphic, infectious, pathogenic entities and associated with several systemic diseases having extra–skeletal calcifications in their pathogenesis. Dental plaque as the main cause for periodontal disease mineralizes through a process similar to these calcifications and forms calculus. Nanobacteria, considered to be playing a major role in pathologic calcifications, might be participating in dental calculus formation and consisting of a risk factor for periodontal diseases. Possible role of nanobacteria in periodontal diseases' pathogenesis and interrelationship with systemic diseases have been summarized in this review.

Keywords: Nanobacteria, periodontal disease, pathogenesis.

yavaş büyümesi, çeşitli kültür şartları altında şekil değiştirebilme yeteneği (pleomorfizm), karbonat hidroksiapatit ile yapısal ilişkisi, biyo–membran oluşturabilmesi ve protein zarfa sahip olması şeklinde ifade edilebilir (1, 3, 4). Morfolojik olarak Gram negatif boyanan, steril–filtre edilebilir (0.22 nm por boyutu), çeşitli boyutlarda karbonat apatit zarf taşıyan, bakteri benzeri partiküller olarak tanımlanan nanobakterilerin bireysel boyutlarının 80 nm ile 500 nm arasında değiştiği, bulunduğu kültür ortamına göre bireysel ve kümesel olarak farklı yapısal görüntü verebildiği belirtilmiştir. Metabolik olarak serumlu ortamda yaklaşık 3 günde yeni nesil oluşturan nanobakteriler, serumsuz ortamda ise yaklaşık 6 günde iki kat oranda çoğalabilmektedir. Ayrıca *Eschericia coli* bakterisine göre 10 000 kat daha yavaş bir metabolizmaya sahip olduğu ve en iyi aerobik ortamlarda üreyebildiği; 5–florourasil gibi nükleik asit sentez inhibitörlerine ve tetrasiklin gibi apatite bağlanan protein sentez inhibitörlerine ve de bisfosfonatlara duyarlı olduğu ifade edilmiştir. Nanobakterilerde yapısal

olarak bakteriyel peptidoglikanların ana bileşenlerinden olan muramik asidin varlığı gösterilmiş olsa da, olası modifikasyonlara uğramış bulunan nükleik asit yapısı için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır. Nanobakterilerin tespit edilmesinde ise por proteinlerine yönelik monoklonal antikor esaslı immün etiketleme ve Hoechst DNA florokrom boyaması gibi yöntemler bildirilmiştir. Hücre üzerindeki etkileri açısından nanobakterilerin bazı izolatlarının in vitro olarak memeli hücelere bağlanabildiği, endositozla hücre içine alınabildiği ve bu hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterebildiği kaydedilmiştir. Hayvan deneyleri esaslı çalışmalarda ise nanobakterilerin intravenöz olarak enjekte edilmelerini takiben sıçanlarda idrarda tespit edilmiş, farelerde ve tavşanlarda renal toplayıcı kanal ve papillerde epitelyal hücrelerde apoptozis gözlemlenmiştir (1, 4, 5).

Yakın dönem çalışmalarda ortaya konan bulguların ve geliştirilen hipotezlerin karşısında, genomik veri yetersizliği ve özellikle kültür esaslı çalışmalara yönelik metodoloji esaslı eleştiriler, nanobakterilerin veya diğer bir tanımla kalsifiye olabilen nanopartiküllerin esasen protein veya kristal çökeltileri olduğu düşüncesini ön plana çıkartmıştır (3, 6, 7). Nanobakterilerin kökeni hakkındaki tartışmalar devam ederken, diğer taraftan patolojik kalsifikasyonlarda tespit edildikleri ve spesifik infeksiyonlara yol açtıklarına dair bulgular da artmaktadır (2, 7).

Periodontal hastalıkların patogenezi açısından bakıldığında ise, bu süreçte izlenen kalsifikasyonlarda nanobakteriyel infeksiyonların olası katkısından söz edilmektedir. Periodontal hastalıklar bakteri, bakteri ürünleri ve konak hücre esaslı polimer matriksine gömülü, diş yüzeyine yapışık mikroorganizmalar topluluğu olarak tanımlanan dental plağın ana neden olduğu multifaktöriyel patolojilerdir (8). Dental plak yapısı elimine edilmez ise salya ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) esaslı amorf materyal ve mikroorganizma içerikli organik plak matriksi üzerine kalsiyum fosfat kristalleri çökeler ve böbrek taşı gibi ektopik kalsifikasyonlara benzer bir mineralizasyon süreci başlar (9). Nanobakterilerin bu tip ektopik kalsifikasyonlar ile ilişkilendirilmesi ve ortaya konan kanıtlar, dental kalkulus kalsifikasyonunda etkinlik gösterip, periodontal hastalıklar için bir risk faktörü oluşturabilecekleri düşüncesine yol açmıştır (10, 11). Temelde dental kalkulus formasyonu alkali ortam gerektirir ve pH artışı ile salyada saturasyona uğramış bulunan kalsiyum fosfat stabilitesini kaybederek, çökelmeye başlar ve apatit öncüllü mineral formu alır. Bu çökme dental plak içindeki mineralizasyon çekirdekleriyle ve ortamdaki bakteriyel aktivitenin alkali şartları geliştirmesiyle artarak devam eder (9, 12). Buradaki bakterilerin kristalizasyon ve mineralizasyon çekirdekleşmesi açısından oynadıkları rol, nanobakterilerin kalsifikasyonda oynadığı role

benzerdir. Ayrıca nanobakteriler de kalsifikasyona yol açabilmek için alkali ortama ihtiyaç duyarlar. Esasen kalkulus miktarı ve lokasyonu popülasyona özgü değişiklikler gösterebilir ve oral hijyen alışkanlıkları, profesyonel bakım sıklığı, beslenme, yaş, etnik köken, sistemik hastalık ve medikasyonlar bu noktada etkilidir (13). Ayrıca kalkulus formasyonu açısından plak pH değeri, kalsiyum fosfat konsantrasyonu, oral sıvılarda flor seviyeleri, kristalizasyon çekirdeği oluşumları, bakteriyel büyüme inhibitörleri gibi pek çok faktör söz konusudur ve bu faktörler ile birlikte dental kalkulus oluşum sürecinde ve içeriğinde nanobakterilerin varlığı ve katkısı da değerlendirilmektedir (10).

Dental kalkulusun yanı sıra, periodontal hastalığa yol açan patojen bakterilerin ve bakteri ürünlerinin, konağa ait savunma faktörlerinin ve inflamasyon belirteçlerinin yer aldığı serum kaynaklı DOS, insan kanında varlığı gösterilmiş olan nanobakterileri taşıması olası bir kaynaktır. Bu hipoteze dayanarak periodontal hastalığı olan bireylerde DOS içeriğinde kalsifiye olan nanopartiküllerin varlığını araştıran bir çalışmada, kronik periodontitisli bireylerin DOS içeriklerinin ELISA esaslı analizlerinde bu yapılara rastlanmış ve dental kalkulusa benzer bir kompozisyona sahip oldukları görülmüş, kalkulus formasyonu olmayan bölgelerden alınan DOS örneklerinde ise bu yapılar tespit edilememiştir. Nano boyutlu partiküllerin, DOS içeriğindeki kalsiyum ve fosfatı kullanıp in vivo olarak inorganik çökeltiler oluşturduğu ve bu çökeltilerin dental yüzeylerde birikerek kalkulus formasyonunda biyomineralizasyon merkezi görevi gördüğü öne sürülmüştür. Aynı çalışmada dişeti epitelyal hücrelerinin bu partiküller ile kültür ortamında karşılaştırılması sonucunda in vitro olarak patolojik kalsifikasyona uğradıkları ancak kontrol grubu hücrelerinde kalsifikasyon gelişmediği belirlenmiş, dental kalkulus yapısında kendiliğinden çoğalabilen, kalsifiye olan nanopartiküllerin izole edilebildiği belirtilmiştir. Elektron mikroskopisi gözlemlerine dayanarak bu partiküllerin gingival epitel hücrelerine adherens gösterebildiği ve bu hücrelerde vakuol formasyonuna, kalsifikasyona ve apoptozise yol açtığı kaydedilmiştir (11). Periodontal hastalıkların patogenezi kalsiyum formasyonu, hücre içi kalsiyum iyonu konsantrasyonlarında artış ve buna bağlı apoptotik hücre ölümünün stimülasyonu ve de patolojik kalsifikasyon mekanizması açısından nanobakteriyel infeksiyonun değerlendirilmesi önemlidir.

Nanobakterilerin deneysel ortamda, fizyolojik konsantrasyon ve şartlarda çözünebilir kalsiyum ve fosfor bileşikleri üzerinde apatit formasyonunu başlatıcı etkiyi sağlayan mineralizasyon çekirdeği olarak önemli rol oynadığının düşünülmesi, patogenezi ektopik kalsifikasyon karakteri bulunan pek çok sistemik

hastalığıdaki olası etkinliklerinin sorgulanmasına yol açmıştır (2, 7). Periodontal hastalıklar ile ilişkilendirilen sistemik hastalıklar açısından bakıldığında ise özellikle bazı kardiyovasküler ve renal patolojilerde nanobakteriyel enfeksiyon olasılığının öne sürülmesi, bu yöndeki analizlerde nanobakterilerin yeni bir bakış açısı olarak değerlendirilmesini gerektirir (10, 14).

Periodontal hastalıklar ile sistemik patolojiler arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalarda özellikle oral enfeksiyon–inflamasyon yolu ve endotelial disfonksiyon gelişimi ön plana çıkarılmaktadır. Dental biyofilmi kolonize eden ve periodontal hastalığa neden olan fırsatçı, enfeksiyöz bakterilerin uyardığı lökositlerin ve vasküler endotelial yapının sistemik dolaşıma bıraktığı pro–inflamatuvar sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin, bu etkileşimin ve gelişen düşük düzey kronik inflamasyonun moleküler temeli olduğu düşünülmektedir (15). Dental plak patojenitesinin yanı sıra, periodontal hastalığın başlangıcı ve seyrinde rol oynayan ve konağın enfeksiyona olan duyarlılığını ve cevabını çerçeveleyen çevresel ve genetik faktörler, sistemik hastalık ilişkisinde de büyük önem taşır (16).

Diş destek olan dokularda yerleşik bir fokal enfeksiyon odağı olarak periodontal hastalık, vasküler endotel ağında özellikle doğal immün yanıtı tetikleyerek düşük düzeyli sistemik inflamasyon durumuna neden olur (17). *Porphyromonas gingivalis* ve *Treponema denticola* gibi güçlü virulans potansiyeline sahip periodontopatojenlerin tetiklediği kronik inflamatuvar yanıtın klinik olarak periodontal hastalık şeklinde izlenen oral inflamatuvar kemik yıkımı ile sınırlanmadığı ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gibi pek çok sistemik hastalık için risk faktörü oluşturduğu yönünde kanıtlar artmaktadır (18, 19). Ayrıca önemli sayıda in vitro çalışmada yine *P. gingivalis* enfeksiyonunun, inflamatuvar aterosklerotik–tip cevaplara paralel cevaplar ile orantılı düzeyde immün hücre aktivasyonunu stimüle ettiği kaydedilmiştir. Çeşitli hayvan deneylerinde de aynı patojenin özellikle doğal immün yanıt aracılığı ile kronik inflamasyonu ve inflamatuvar plak akümülesyonunu uyardığı gösterilmiş, oral enfeksiyon bölgesinden uzakta bir alanda kronik inflamasyon alanı oluşturma yeteneğinin altı çizilmiştir (18).

Periodontal sağlığı değerlendiren klinik indekslerdeki kötüleşme ile karotid ateroskleroz varlığının pozitif korelasyonuna yönelik bulguların yanı sıra, periodontal hastalığı olan bireylerde inflamasyonun neden olduğu vasküler hemodinamik profil değişikliklerinin de ateroskleroza katkı sağladığı öne sürülmüştür (20). Vasküler yapının, hemodinamiği ve inflamatuvar yanıt profilinin katkısı ile birlikte kalsifikasyonlar gösterebilmesi klinik tabloyu şiddetlendirir. Ateroskleroz için özellikle asemptomatik popülasyonlarda önemli prediktörlerden olan koroner arter kalsifikasyonunun,

koroner kalp hastalığının demografik ve geleneksel risk faktörleri dikkate alındığında periodontal enfeksiyon ile ilişkili olabileceği kaydedilmiştir (21).

Vasküler kalsifikasyona yol açan savunma mekanizmaları tam olarak çözülememiş olsa da, fizyolojik düzeyde kalsiyum ve fosfat varlığında yüzey kalsifikasyonları yapabilen nanobakterilerin bu tip doku kalsifikasyonlarında çekirdek rolü oynaması olasıdır (22). Bu noktadan hareket ile yapılan bir çalışmada, biküspit aortik kapak hastalığı olan bireylerden cerrahi tedavi esnasında alınan kalsifiye anevrizma, karotid plak, femoral arter plağı, kardiyak kapak ve kalsifiye olmamış anevrizma dokusu örneklerinde yapılan analizlerde, kalsifiye dokulardan nano boyutlu partiküller kültüre edilirken, kalsifiye olmamış anevrizmalardan bu partiküller kültüre edilememiştir (23). Başka bir çalışmada ise otopside elde edilen karotid ve aortik aterosklerotik plak ve kan örneklerinde ışık mikroskopisi ve immün–transmisyon elektron mikroskopisi analizlerinde plak örneklerinde nanobakteri benzeri partiküller tespit edilmiş ancak normal karotid veya aortik dokuda tespit edilememiş ve ateroskleroz patogeneğinde özellikle vasküler kalsifikasyonlar açısından bu partiküllerin etkin olabilecekleri kaydedilmiştir (24). Mitral kapak vejetasyonlarından kaynaklı embolizasyonlar neticesinde çoklu beyin enfarktüsü geçiren bir olgunun raporunda ise, trombotik vejetasyonların elektron mikroskopisi analizlerinde karbonat apatit formasyonun çekirdeğinde nanobakteriler gösterilmiş ve lokal kalsifikasyona neden oldukları öne sürülmüştür (25). Yakın dönemde yapılan ve romatoid kalp hastalığı olan bireylerde kalsifiye kardiyak kapaklarda nanobakteri varlığını araştıran bir başka çalışmada da, transmisyon elektron mikroskopisi analizi sonucunda hücre boyutu ve membran yapısı olarak nanobakteri–benzeri materyal gözlenmiştir (26). Sonuç olarak periodontal hastalığın moleküler etkileşimi olan, benzer çevresel ve genetik risk faktörlerini paylaştığı ateroskleroz gibi kardiyovasküler patolojiler ile ilişkisinde, patogenezlerindeki kalsifikasyon sürecindeki olası rolleri açısından nanobakterilerin önem taşıdığı düşünülebilir.

Aterosklerotik komplikasyon gelişiminde inflamasyon varlığı ile C–reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin yüksek serum düzeylerine ulaşması anahtar rol oynar ve renal patolojilerde, özellikle son–dönem böbrek yetmezliğinde bu tip komplikasyonlar belirgin düzeyde artış gösterir. Genel popülasyonda periodontal hastalıklar hem aterosklerotik komplikasyonlar ile hem de serum CRP düzeylerinde artış ile ilişkilendirilmiştir (27). Kardiyovasküler hastalıklar ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişkide periodontal enfeksiyonun modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunun öne sürülmesinin yanı

sıra, periodontal hastalıkların kronik böbrek yetmezliğinde, son-dönem böbrek yetmezliğinde ve hemodiyaliz gibi renal replasman terapisi gören hastaların idamesinde dikkatle değerlendirilmesi gereken bir inflamasyon kaynağı olduğu düşünülmektedir (27-29). Ayrıca, periodontal hastalığın klinik bulgularının renal yetmezlik ile geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bir ilişkisi olduğu yönünde bulgular ortaya konmuş ve bu noktaya yönelik bir araştırmada, bozulmuş böbrek fonksiyonu ile *P. gingivalis* ve *T.denticola* gibi periodontopatojenlere karşı gelişen serum antikor düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (30).

İnsanda böbrek taşı yapısında yapılan analizlerde, tarama ve transmisyon elektron mikroskopisi sonucunda apatit oluşturan, ultra-filtre edilebilir Gram negatif, kok şeklinde, farklı bir hücre duvarı ve kapsüle sahip mikroorganizmalar tespit edilmiş, bu nano boyutlu bakterilerin kristalizasyon ve biyomineralizasyonu artırarak böbrek taşı oluşumunda rol oynayabileceği kaydedilmiştir (31). Polikistik böbrek hastalığında nanobakteriyel enfeksiyonu değerlendiren bir çalışmada karaciğer ve böbrek kistik sıvılarında ve idrar örneklerinde nanobakteri veya antijenleri tespit edilirken, tetrasiklin ve sitratın in vitro olarak nanobakteriyel büyümeyi önlediği belirtilmiştir (32). Böbrek patolojilerinde nanobakterilerin rolünü değerlendiren hayvan çalışmalarında ise nanobakterilerin fibroblastlar üzerinde in vitro olarak toksik etki gösterdiği ve kist formasyonunda rol oynadıkları, intravenöz nanobakteri enjeksiyonunun biyokristalizasyonu hızlandırdığı ve renal tübül yapıda kalsifikasyona yol açtığı ifade edilmiştir (33, 34). Nanobakterilerin boşaltım kanallarında kalsifikasyon oluşturduğunun öne sürülmesi, klinik tablosunda prostatik kalsifikasyonun sık izlendiği kronik prostat/kronik pelvik ağrı sendromu hastalığının tedavisinde anti-nanobakteriyel medikasyonun etkisinin araştırılmasına yol açmıştır. Tetrasiklin ve etilendiamintetraasetik asit tedavisi verilen ve Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik Prostat Semptom İndeksi, transrektal ultrason, kan ve idrarda nanobakteriyel antijen taraması ile 3 aylık sürede takip edilen hastalarda serum ve idrar örneklerinde önemli oranda nanobakteriyel antijen veya antikor bulunurken, anti-nanobakteriyel tedavi ile klinik olarak anlamlı düzeyde iyileşme sağlandığı kaydedilmiştir (35). Farklı popülasyonda gerçekleştiren bir başka benzer çalışmada, tip 3 prostatlı hastalarda anti-nanobakteri tedavisinin etkileri plasebo ile karşılaştırılmış ve prostatik sekresyon ile idrar örneklerinden kültüre ve izole edilen nanobakteri oranlarına dayanılarak tip 3 prostatın önemli etyolojik faktörlerinden birinin de nanobakteriyel enfeksiyon olabileceği, anti-nanobakteriyel terapinin refraktör tip 3 prostat tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (36).

Genel bir bakış ile, kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde

immün-inflamatuvar yanıtın analizinde ve tedavi stratejisi geliştirilmesinde, bir inflamasyon odağı olarak periodontal hastalıkların değerlendirilmesi gereklidir. Bu değerlendirmede; aterosklerotik, renal ve periodontal patolojilerin kalsifikasyon süreçlerinde etkinliği tartışılan nanobakteriyel enfeksiyon, ortak bir risk faktörü olarak dikkate alınmalıdır.

Kardiyovasküler ve renal patolojilerin dışında, periodontal hastalık ile immün-inflamatuvar mekanizmalar bağlamında ilişkisi olduğu düşünülen bazı hastalıkların patogeneğinde nanobakteriyel enfeksiyona dair bulgular olması dikkat çekicidir.

Periodontal ligament ve alveolar kemik kaybı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık olan periodontitisin, romatoid artrit (RA) hastalığında gelişen oto-immün inflamatuvar yanıtın oluşumunda ve devamlılığında etken olduğu öne sürülmektedir. Bu bağlamda kronik periodontitisin, RA için modifiye edilebilir bir risk faktörü olabileceği öngörülmektedir. (37). RA hastalarında periodontal hastalık prevalansının genel popülasyona kıyasla 2 kat arttığı ve bu artışın ikincil gelişen Sjögren sendromuna bağlı olmadığı, esasen şiddetli immün-inflamatuvar yanıt ve yüksek pro-inflamatuvar sitokin profili gibi ortak patojenik mekanizmalara dayalı olduğu kaydedilmiştir (38). RA hastalarının serumlarında ve sinovyal sıvılarında *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* gibi oral anaerobik bakterilerin ve güçlü periodontopatojenlerin antikorları yüksek düzeyde bulunmuştur (39). Ayrıca RA hastalarındaki lokal doku yıkımını değerlendiren bir çalışmada, kronik periodontitis hastalarının DOS örneklerinde anti-inflamatuvar sitokin cevabındaki düşüşün periodontal inflamasyonun başlaması ve ilerleyişi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (40).

Romatoid artrit ve osteoartrit hastalarının sinovyal sıvılarında nano boyutlu partiküllerin varlığını değerlendiren bir araştırmada, memeli hücre kültürü şartlarında uzun dönem kültüre edilen örneklerde 2 aylık sürede nanopartiküllerin ortaya çıkarak, sayı ve şekil bağlamında büyüme gösterdiği gözlemlenmiştir (41). Bir başka araştırmada da intervertebral disk dejenerasyonu ile nanobakteriyel enfeksiyonun ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (42).

RA ile periodontal hastalığın ilişkili olduğuna dair epidemiyolojik bulguların yanı sıra, kronik periodontal ve sinovyal inflamasyonun pek çok ortak patolojik, hücresel ve moleküler özelliği paylaştığı görüşünü destekleyen kanıtlar artmaktadır (43). Bu etkileşimin biyolojik temelini ve rol oynayan potansiyel mekanizmaların değerlendirmesinde, ortak bir risk faktörü olarak nanobakteriyel enfeksiyonun dikkate alınması önem taşıyabilir.

Periodontitis gelişiminde viral infeksiyonların etkin olduğu, spesifik olarak Herpes, Sitomegalovirüs ve Human immunodeficiency virus (HIV) infeksiyonlarının periodontal hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir. Çeşitli araştırmalarda HIV infeksiyonu ile nadir görülen, nekrotizan formdaki periodontal infeksiyonlar arasında ilişki olduğu gösterilmiş, HIV-pozitif bireylerde kronik periodontitis prevalansı ve şiddetinde artış olduğu ifade edilmiştir (44). Yakın dönem çalışmalarda oral bakterilerin latent olarak infekte olmuş hücrelerde HIV reaktivasyonu yapabildiği kaydedilmiş, HIV genetik materyali için salya, DOS ve oral epitel hücrelerin potansiyel rezervuar görevi gördüğü ve periodontal hastalık gibi kronik oral inflamasyonların, HIV virulansının şiddetlenmesiyle biyolojik bağlantısı olabileceği öne sürülmüştür (45, 46).

HIV-pozitif bireylerde nanobakteri varlığını araştıran bir çalışmada ise, bu bireylerde yüksek oranda nanobakteriyel infeksiyon olduğu ve bu durumun HIV patolojisinde bazı infeksiyonların gelişimine potansiyel katkısı bulunduğu, infekte annelerden bebeklere transplasental veya perinatal nanobakteri geçişinin mümkün olabileceği kaydedilmiştir (47). Bir başka araştırmada nanobakteriler, HIV-pozitif bireylerde sık izlenen ve genellikle diabetes mellitus ile birlikte gelişen periferik nöropatinin patolojisindeki apatit formasyonu ile ilişkilendirilmiştir (48). Ayrıca HIV-pozitif bireylerde nanobakterilerin kalsiyum ve fosfat mekanizması üzerindeki etkileri ile, azalmış kemik mineral yoğunluğunun indirgenmesine katkı sağlayabilecekleri kaydedilmiştir (49).

Periodontal hastalık patogenezinde ve bazı sistemik hastalıklar ile moleküler etkileşiminde güçlü virulans potansiyeline sahip belli periodontopatojenlerin ön plana çıkmasının yanı sıra, bazı viral infeksiyonların immün-inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine katkıda bulunması olasıdır. Buna ek olarak, HIV DNA ve RNA molekülleri için periodontal inflamasyon alanlarının rezervuar olması ve reaktivasyonla ilişkilendirilmesi dikkat çekicidir. HIV-pozitif bireylerde sekonder gelişen infeksiyonlarda nanobakterilerin etkisi ve HIV reaktivasyonunda potansiyel önemi bulunan periodontal hastalıklarda nanobakteriyel infeksiyonun katkısı düşünüldüğünde, HIV infeksiyonu ve periodontal inflamasyonun bulunduğu bireylerde inflamatuvar yanıtın analizi ve tedavi stratejisi geliştirilmesi açısından nanobakteri olgusu dikkate alınmalıdır.

Nanobakterilerin ektopik kalsifikasyonlar ile ilişkilendirilmesi; koroner ateroskleroz riskini artırması, koroner komplikasyonlar ile ilişkili renal patolojilerde tespit edilmesi ve HIV patolojisindeki katkısı pek çok veri ile güçlenmiş bir hipotezdir ancak tam bir neden-sonuç eksenini oluşturulamamıştır. Nanobakteriler dental plak, kalkulus, pulpa taşı, salya ve DOS içeriğinde

gösterilmiştir ancak periodontal hastalık açısından bir risk faktörü olduklarına yönelik daha fazla in vivo kanıt gereklidir (11, 22, 50). Periodontal ve sistemik hastalıkların ilişkisinde nanobakteri odaklı analizlerde, özellikle nanobakteriyel genetiğine ilişkin veri yetersizliği ve yöntem standardizasyonundaki eksiklikler dikkatle değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Kajander EO, Ciftcioglu N. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(14):8274-8279.
2. Urbano P, Urbano F. Nanobacteria: facts or fancies? *PLoS Pathog* 2007; 3(5):e55.
3. Young JD, Martel J, Young L et al. Putative nanobacteria represent physiological remnants and culture by-products of normal calcium homeostasis. *PLoS One* 2009; 4(2):e4417.
4. Kajander EO, Ciftcioglu N, Aho K et al. Characteristics of nanobacteria and their possible role in stone formation. *Urol Res* 2003; 31(2):47-54.
5. Sommer AP, Oron U, Pretorius AM et al. A preliminary investigation into light-modulated replication of nanobacteria and heart disease. *J Clin Laser Med Surg* 2003; 21(4):231-235.
6. Martel J, Wu CY, Young JD. Critical evaluation of gamma-irradiated serum used as feeder in the culture and demonstration of putative nanobacteria and calcifying nanoparticles. *PLoS One* 2010; 5(4):e10343.
7. Young JD, Martel J. The rise and fall of nanobacteria. *Sci Am* 2010; 302(1):52-59.
8. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000 2002; 28:12-55.
9. Abraham J, Grenon M, Sanchez HJ et al. A case study of elemental and structural composition of dental calculus during several stages of maturation using SRXRF. *J Biomed Mater Res A* 2005; 75(3):623-628.
10. Demir T. Is there any relation of nanobacteria with periodontal diseases? *Med Hypotheses* 2008; 70(1):36-39.
11. Zhang SM, Tian F, Jiang XQ et al. Evidence for calcifying nanoparticles in gingival crevicular fluid and dental calculus in periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80(9):1462-1470.

12. Abraham J, Grenon M, Sanchez HJ et al. Spectrochemical analysis of dental calculus by synchrotron radiation X-ray fluorescence. *Anal Chem* 2002; 74(2):324–329.
13. White DJ. Dental calculus: recent insights into occurrence, formation, prevention, removal and oral health effects of supragingival and subgingival deposits. *Eur J Oral Sci* 1997; 105(5 Pt 2):508–522.
14. Hung HC, Willett W, Merchant A et al. Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 107(8):1152–1157.
15. Higashi Y, Goto C, Hidaka T et al. Oral infection–inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2009; 206(2):604–610.
16. Ford PJ, Raphael SL, Cullinan MP et al. Why should a doctor be interested in oral disease? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(10):1483–1493.
17. Cotti E, Dessi C, Piras A et al. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *Int J Cardiol* 2011; 148(1): 4–10.
18. Hayashi C, Gudino CV, Gibson FC, 3rd et al. Review: Pathogen–induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell–specific innate immune inflammatory pathways. *Mol Oral Microbiol* 2010; 25(5):305–316.
19. Zaremba M, Gorska R, Suwalski P et al. Evaluation of the incidence of periodontitis–associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. *J Periodontol* 2007; 78(2):322–327.
20. Carallo C, Fortunato L, de Franceschi MS et al. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: are hemodynamic forces a link? *Atherosclerosis* 2010; 213(1):263–267.
21. Nakib SA, Pankow JS, Beck JD et al. Periodontitis and coronary artery calcification: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Periodontol* 2004; 75(4):505–510.
22. Ciftcioglu N, McKay DS, Kajander EO. Association between nanobacteria and periodontal disease. *Circulation* 2003; 108(8):e58–9; author reply e58–59.
23. Miller VM, Rodgers G, Charlesworth JA et al. Evidence of nanobacterial–like structures in calcified human arteries and cardiac valves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287(3):H1115–1124.
24. Puskas LG, Tiszlavicz L, Razga Z et al. Detection of nanobacteria–like particles in human atherosclerotic plaques. *Acta Biol Hung* 2005; 56(3–4):233–245.
25. Jelic TM, Malas AM, Groves SS et al. Nanobacteria–caused mitral valve calciphylaxis in a man with diabetic renal failure. *South Med J* 2004; 97(2):194–198.
26. Hu YR, Zhao Y, Sun YW et al. Detection of nanobacteria–like material from calcified cardiac valves with rheumatic heart disease. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19(5):286–292.
27. Nadeem M, Stephen L, Schubert C et al. Association between periodontitis and systemic inflammation in patients with end–stage renal disease. *SADJ* 2009; 64(10):470–473.
28. Dag A, Firat ET, Kadiroglu AK et al. Significance of elevated gingival crevicular fluid tumor necrosis factor–alpha and interleukin–8 levels in chronic hemodialysis patients with periodontal disease. *J Periodontal Res* 2010; 45(4):445–450.
29. Madore F. Periodontal disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease in ESRD patients? *Kidney Int* 2009; 75(7):672–674.
30. Kshirsagar AV, Offenbacher S, Moss KL et al. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The Dental Atherosclerosis Risk In Communities study. *Blood Purif* 2007; 25(1):125–132.
31. Khullar M, Sharma SK, Singh SK et al. Morphological and immunological characteristics of nanobacteria from human renal stones of a north Indian population. *Urol Res* 2004; 32(3):190–195.
32. Hjelle JT, Miller–Hjelle MA, Poxton IR et al. Endotoxin and nanobacteria in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2000; 57(6):2360–2374.
33. Shiekh FA, Khullar M, Singh SK. Lithogenesis: induction of renal calcifications by nanobacteria. *Urol Res* 2006; 34(1):53–57.
34. Kajander EO, Ciftcioglu N, Miller–Hjelle MA et al. Nanobacteria: controversial pathogens in nephrolithiasis and polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10(3):445–452.
35. Shoskes DA, Thomas KD, Gomez E. Anti–nanobacterial therapy for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostatic stones: preliminary experience. *J Urol* 2005; 173(2):474–477.

36. Zhou Z, Hong L, Shen X et al. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. *Urology* 2008; 71(6):1091–1095.
37. de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD et al. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(4):218–224.
38. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine* 2010; 77(6):537–541.
39. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol* 2009; 19(5):453–456.
40. Bozkurt FY, Yetkin Ay Z, Berker E et al. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Cytokine* 2006; 35(3–4):180–185.
41. Tsurumoto T, Matsumoto T, Yonekura A et al. Nanobacteria-like particles in human arthritic synovial fluids. *J Proteome Res* 2006; 5(5):1276–1278.
42. Eskandary H, Saba M, Yazdi T. Nanobacteria and intervertebral disc degeneration. *Med Hypotheses* 2005; 65(5):997–998.
43. Smolik I, Robinson D, El-Gabalawy HS. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend Contin Educ Dent* 2009; 30(4):188–90, 192, 194 passim; quiz 198, 210.
44. Cappuyns I, Gugerli P, Mombelli A. Viruses in periodontal disease – a review. *Oral Dis* 2005; 11(4):219–229.
45. Gonzalez OA, Ebersole JL, Huang CB. Oral infectious diseases: a potential risk factor for HIV virus recrudescence? *Oral Dis* 2009; 15(5):313–327.
46. Mataftsi M, Skoura L, Sakellari D. HIV infection and periodontal diseases: an overview of the post-HAART era. *Oral Dis* 2011; 17(1): 13–25.
47. Pretorius AM, Sommer AP, Aho KM et al. HIV and nanobacteria. *HIV Med* 2004; 5(6):391–393.
48. Sommer AP. Peripheral neuropathy and light-preliminary report indicating prevalence of nanobacteria in HIV. *J Proteome Res* 2003; 2(6):665–666.
49. Sommer AP. Could reduced bone mineral densities in HIV be caused by nanobacteria? *J Proteome Res* 2004; 3(3):670–672.
50. Cisar JO, Xu DQ, Thompson J et al. An alternative interpretation of nanobacteria-induced biomineralization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(21):11511–11515.