



Universitetet
i Stavanger

DET TEKNISK-NATURVITENSKAPELIGE FAKULTET

BACHELOROPPGAVE

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Studieprogram/spesialisering: Lektorutdanning for trinn 8-13 Fordypning i realfag | Vårsemesteret, 2022 Åpen |
| Forfatter: Olga Volkova | <i>Olga Volkova</i> |
| Fagansvarlig: Hannah Kate Hondebrink Veileder: Cato Brede | |
| Tittel på bacheloroppgaven: Sammenheng mellom dentalt plakk og forkalkninger i arterieveggene Engelsk tittel: The link between dental plaque and vascular calcification | |
| Studiepoeng: 10 | |
| Emneord: dental plakk, oral mikroflora, bakterier, tannstein, periodontitt, inflammasjon, mediatorer, lipidopphoping, hjerte – og karsykdommer og aterosklerose. | Sidetall: 24 + vedlegg/annet: Stavanger, 15.06.2022 |

Forord

Min bacheloroppgave innenfor lektorstudie har vært veldig lærerikt og interessant. Det er mye lært kunnskap som jeg kommer til å bruke både i naturfag- og kjemi – undervisninger. Jeg vil gjerne takke min veileder, Cato Brede, for stort engasjement og tillitt for oppgaven og for nyttige råd og god hjelp. I tillegg vil jeg takke min familie for å takle mye rot og støy på nettene i bachelorskriving perioden.

Sammendrag

Formålet med denne bacheloroppgaven er å presentere og bevisstgjøre leseren hvordan dårlig tannhygiene kan føre til systematiske lidelser i kroppen og forårsake alvorlige sykdommer.

Oppgaven tar for seg å presentere en sammenheng mellom dentalt plakk og aterosklerose, lidelsen som forårsaker hjerte – og karsykdommer. Oppgaven presenterer først generell teori om dentalt plakk og aterosklerose, for å så vise hvilke mekanismer som logger bak og skaper sammenheng, og hvordan dentalt plakk spiller en rolle i utvikling av aterosklerose.

Innholdsfortegnelse

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Innledning | 5 |
| 2. Teori | 6 |
| 2.1. Aterosklerose | 6 |
| 2.1.1. Risikofaktorer for aterosklerose | 6 |
| 2.1.2. Dannelse av aterosklerotiske plakk | 7 |
| 2.2. Dental plakk og periodontale infeksjoner | 10 |
| 2.2.1. Den orale mikroflora | 10 |
| 2.2.2. Dannelse av dental plakk | 10 |
| 2.2.3. Kritiske pH -verdier | 11 |
| 2.2.4. Bakterierarter i dental plakk | 12 |
| 2.2.5. Tannstein og periodontitt | 12 |
| 2.3. Sammenheng mellom dental plakk og aterosklerose utvikling | 13 |
| 3. Resultater og diskusjon | 15 |
| 3.1. Resultater | 15 |
| 3.2. Diskusjon | 17 |
| 4. Konklusjon | 20 |
| Referanser: | 20 |

1. Innledning

Menneskets kropp er en stor superorganisme med flere organer og organsystemer. Alle organsystemene er koplet sammen og har samspill med hverandres prosesser i kroppen. Ett typiske eksempel er hvordan nervesystemet og hormonsystemet er avhengige av hverandre, og dette samspillet kan forklares ved en mengde hormonreseptorer funnet i nerveceller.¹ Ved sykdom eller skade på organer spiller immunsystemet inn. Immunsystemet består av hvite blodceller (leukocytter) og løselige proteiner som sirkulerer med blodstrømmen. Via blodet strømmer proteiner og immunceller til skadestedet eller til der infeksjonen har utbredd seg for å kjempe mot parasitter, bakterier eller virus. Derfor er blodomløpet en viktig faktor for at kroppens immunsystem skal fungere bra og for at immunstoffer skal komme på plass der kroppen trenger dem. Blodomløpet består av blodårer og hjerte. For en god blodsirkulasjon trenger kroppen elastiske og glatte blodårer. Når blodårene blir skadet av infeksjoner og forkalkninger blir de stivere og kan dermed føre til nedsatt blodtilførsel til de enkelte organer. Nedsatt blodtilførsel kan gi skader for flere organer og forårsake hjerte- og karsykdommer, som hjerteinfarkt og hjerneslag, ved tilstopping av blodårer. Ifølge det norske Folkehelseinstituttet (FHI) er det en femtedel av det norske befolkningen som sliter med en hjerte- og karsykdom.² Sykdommer skyldes i hovedsak aterosklerose. Aterosklerose er en lidelse som rammer blodårene og fører til deres stivhet. Noen studier viser at bakterier i dentalplakk kan gi stimuli for inflammasjonsprosessen bak aterosklerose.

Dentalplakk dannes når bakterier i munnen adherer seg til tannoverflate og deretter vokser.³ Når plakket ikke blir fjernet, samles det mellom tennene og tannkjøttet, og i interaksjon med mat og mikroorganismer fra spyttet dannes et surt miljø. I disse omgivelsene blir bakteriebelegget forkalket på tennene og tannstein blir dannet. Ubehandlet tannstein fører til betennelse i tannkjøttet og tannkjøttssykdommer som periodontitt, og periodontale infeksjoner sprer seg til blodbanen.

Denne bacheloroppgaven er en litteraturstudie som vil undersøke hvordan dårlig oralhelse kan være en biomarkør for å predikere risiko for aterosklerose. Hypotesen om at oral helse kan ha store påvirkninger for den generelle helse har eksistert i lang tid. I løpet av århundre har flere forskere undersøkt sammenheng mellom infeksjoner i munnen og sykdommer i nyrer, ledd og hjerte. I Norge holdt den norske professor Immanuel Ottesen foredrag om infeksjonsspredning fra tannrøtter allerede i begynnelsen av 1900-tallet.⁵

Hypotesen for oppgaven er: har dentalplakk sammenheng med utvikling av aterosklerose?

2. Teori

Denne delen handler om hvordan aterosklerotiske plakk oppstår og teori bak generell oralhygiene. I tillegg fortelle hvordan munnbakterier sprer seg til blodårene. Slutten av dette kapitlet presenterer ulike teorier om hvordan orale infeksjoner kan stimulere utvikling av aterosklerose.

2.1. Aterosklerose

Aterosklerose oppstår når fett i form av kolesterol, immunceller, glattmuskelceller og andre lipider blir avleiret på innsiden av arterier. Avleiringen skjer der arterien er skadet og det skyldes kronisk inflammasjon. ⁶ I dag er flere forskere enige at mekanismen bak aterosklerose er en kombinasjon av kronisk inflammasjon og lipidopphopning. ⁷

2.1.1. Risikofaktorer for aterosklerose

Det finnes flere risikofaktorer for aterosklerose som: ⁶

- Familiær hyperkolesterolemi
- Høyt plasmanivå av oksidert LDL
- Røyking
- Diabetes 2
- C- reaktivt protein (CRP)
- Usunn livsstil

Personer med familiær hyperkolesterolemi har høye plasmakonsentrasjoner av kolesterol i blodet. Kolesterol er et amfipatisk molekyl med både hydrofile og hydrofobe egenskaper og blir dermed fraktet i blodbanen i form av lipoproteiner. Det finnes forskjellige type lipoproteiner i kroppen: ⁸

- Very low-density lipoproteins (VLDL)
- Intermediate density lipoproteins (IDL)
- Low density lipoproteins (LDL)
- High density lipoproteins (HDL)

Lipoproteiner har forskjellige sammensetninger og funksjoner i kroppen. For utvikling av aterosklerotiske lidelser er LDL en nøkkelfaktor. LDL – partiklene består av kolesterol, kolesterol estere, fosfolipider, triglyserid og Apoprotein B. ⁹ Funksjonen til LDL – partiklene er å frakte kolesterol fra blodet til vevet. Det er den oksiderte LDL som er en av risikofaktorene for aterosklerose. ⁶ Stoffene i LDL - partiklene kan bli oksidert ved to kjemiske prosesser som peroksidering og glykosylering. Lipidperoksidering anses som en av de viktigste nøkkelhendelsene i aterosklerose.

Lipidperoksidasjon skjer når frie hydroksylradikaler (OH^\cdot) tar elektroner fra cellemembranen i lipider og dermed skader et molekyl. ¹⁰ Peroksidasjon påvirkes av aktiviteten til bestemte enzymer. Ioner som Mn^{2+} , Zn^{2+} , Se^{2+} , Cu^{2+} og Si^{2+} fungerer som kofaktorer for antioksidierende enzymer. Vitamin E og C regnes også som antioksidanter i menneskets kropp. ⁶ Ved mangel av disse mineraler og vitaminer kan oksidasjonen av lipider og andre proteiner i kroppen øke. På andre siden er det antatt at forhøyet jern (Fe) - nivå i kroppen kan gi økt grad av LDL oksidering, da jern er en katalysator i lipidperoksidasjon, og vil dermed føre til høyere risiko for å utvikle aterosklerose. ¹¹

Både nikotin fra røyk og Diabetes type 2 forårsaker økt produksjon av frie oksygenradikaler som kan gi skade på cellemembraner og vev i kroppen. Sett i forbindelse med aterosklerose, skaper frie oksygenradikaler skader på endotelceller i det innerste laget av arterieveggen. ¹²

Høyt C – reaktivt protein (CRP) – nivå i menneskets blod er assosiert med skade av det innerste arterielaget. ¹³ CRP kan feste seg til arterieveggen når den sirkulerer i blodstrømmen. Samtidig har proteinet en proinflammatorisk effekt. CRP kan gjenkjenne patogener og aktivere immunrespons og betennelsesceller som monocytter og leukocytter. ¹⁴

2.1.2. Dannelse av aterosklerotiske plakk

Arterieveggen består av 3 lag:

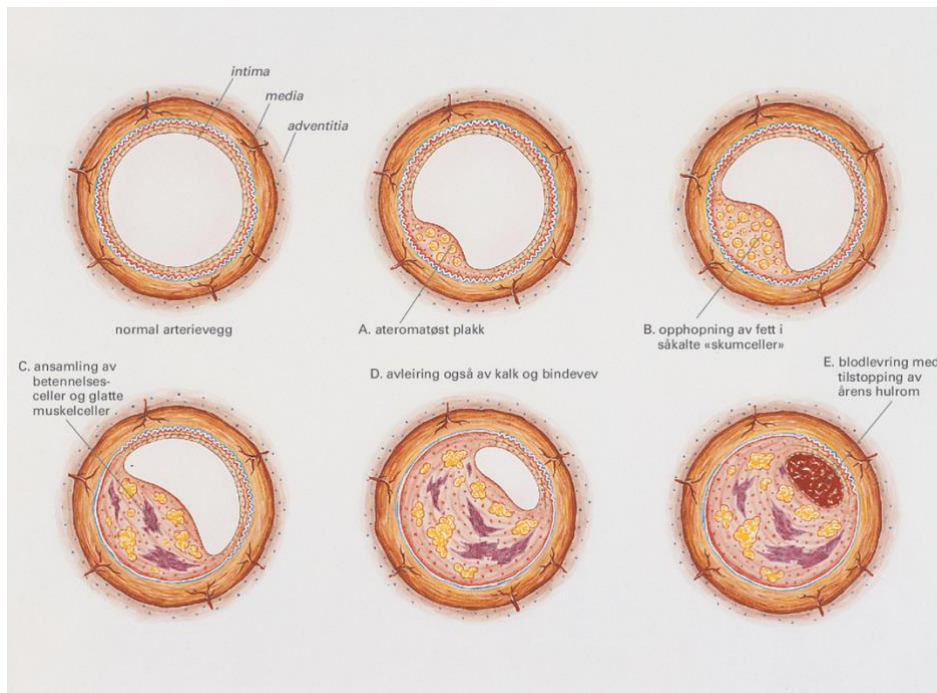
- Det innerste – endotel
- Midten – glatte muskelceller og elastiske fibrer
- Det ytterste – bindevev og nerver

Det innerste laget av arterieveggen, endotel, fungerer som en barriere mellom blodet og resten av arterieveggen. En annen funksjon til endotellaget er å forhindre adhesjonen av leukocytter og stoppe deres migrasjon inn til arterieveggen. Når endotellaget blir skadet og ikke fungerer som normalt kalles det for endotelial dysfunksjon. Endotelial dysfunksjon er nøkkelfaktor til utvikling av aterosklerose.¹⁵

Ved endotelial dysfunksjon vandrer oksidert LDL (ox – LDL) – molekyler lettere gjennom arterieveggen og blir liggende der. Denne fasen av aterosklerose kalles lipoproteinoppbygging.¹⁶ Kroppen forsøker imidlertid å reparere denne skaden og aktiverer de hvite blodcellene, som monocytter og makrofager, for å migrere inn i intima og fagocyttere kolesterolpartiklene i arterieveggen.⁶ I tillegg adherer skadestedet også T – celler. Aktiverte makrofager og T – celler inne i intima produserer mange inflammatoriske medhjelpere som cytokiner og kjemokiner. Makrofagene kan også forårsake høye CRP – nivå i blodet.⁹

I arteriens intima modnes makrofagene og kan ta opp mer av modifiserte LDL ved hjelp av scavenger reseptorer som finnes på overflaten til makrofagene.¹⁴ Scavenger reseptorer gjenkjenner lett de oksiderte LDL – partiklene.¹¹ Etter å ha akkumulert og omdannet lipider danner makrofagene sammen med glattmuskelceller såkalte skumceller.⁶

Ox - LDL – molekyler i makrofagenes cytoplasma modifiseres, og det blir frigjort kolesterol.¹⁷ Skumceller danner fettstreker inne i arteriens intima. Da dannes det ei fibrøs hette eller en bindevevskappe med betennelsesceller, kolesterolkrystaller, døde celler og makrofager.⁶ Da er plakket dannet og nå kan det utvikle seg og vokse mer. Utvikling av plakket og bindevevskappen fører til migrering av glattmuskelceller til toppen av intima.¹⁰

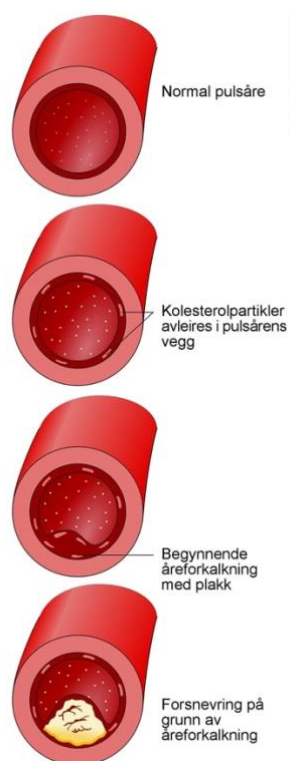


Figur 1. *Aterosklerose trinnvis*

Hentet fra: <https://sml.sn.no/aterosklerose>

Aterosklerose er en kronisk inflammasjonsprosess, der betennelsesceller beskytter arterier med å fjerne skadelige stimuli.¹⁴ Kolesterol og kolesterolestere som finnes i det aterosklerotiske plakk kan bli krystallisert og disse krystallene kan forsterke inflammasjonsprosessen.¹⁸ Kolesterolestere i plakk stimulerer nøytrofile granulocytter til å skille ut antimikrobielle proteiner som fører til aktivering av makrofager. Makrofager igjen stimulerer T-hjelpeceller i plakk til å lage cytokiner og kjemokiner som igjen tiltrekker flere nøytrofile granulocytter.¹⁹ Dette resulterer i en ond sirkel av inflammasjon og progresjon i dannelsen av plakk.

En annen teori om hvordan aterosklerotiske plakk dannes starter med at endotel blir dysfunksjonelt og adherer først monocytt, makrofager og T-celler. Disse cellene migrerer inn i arteriens intima der makrofagene blir aktivert og begynner å ta opp oksiderte lipoproteiner fra blodstrømmen.⁶ Da starter inflammasjonsprosessen. Som nevnt tidligere er de fleste forskere enige i at dannelsen av plakk skyldes begge prosessene.⁷



Plakket på arteriers innside kan forverres når kalk avleires på allerede dannet plakkblære. Blodet inneholder HCO_3^- - komplekser som er en del av blodets buffersystem. Mennesker med høye kalsium - verdier i blodet kan dermed ha større sjanser for at kalk avleires i arterieveggene.²⁰

Figur 2. Forandring i blodårene under aterosklerose

Hentet fra: <https://nhi.no/kroppen-var/sykdomsprosesser/aterosklerose/>

2.2. Dental plakk og periodontale infeksjoner

2.2.1. Den orale mikroflora

Den orale mikroflora består av bakterier, virus og sopp.²¹ Enkelte bakterier er viktige for normalflora i munnhulen. Mens andre kan forårsake sykdommer og alvorlige lidelser.²² De «farlige» bakteriene er de anaerobe som ikke trenger tilgang på oksygen og kan leve i surt miljø.⁴ Mikroflora i munnhulen varierer fra individ til individ på grunn av genetisk variasjon. Samtidig er det dokumentert at den orale mikroflora oppstår hos fosteret allerede under svangerskapet.²³

2.2.2. Dannelse av dental plakk

Dental plakk er et bakteriebelegg på tennene som består av mikroorganismer fra normalflora, matrester og proteiner fra saliva.²⁴ Bakteriene trenger et underlag å feste seg til for å kunne

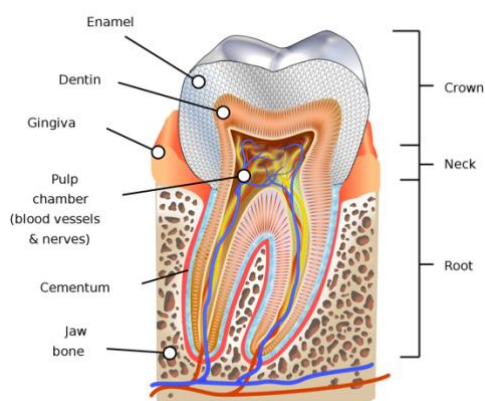
overleve i det orale miljøet, ellers kan de bli vasket bort med saliva.²⁴ Saliva har sin beskyttende funksjon som å fjerne skadelige bakterier og produkter fra metabolismen til bakteriene i munnhulen. Saliva inneholder immunstoffer i form av enzymer og uløselige proteiner.²⁵ Samtidig som saliva beskytter tennene mot bakteriell angrep, danner salivas proteiner et underlag for bakteriene.³ Emaljepellikel blir dannet som en tynn hinne av proteiner og polysakkarider som har vært i kontakt med saliva og fungerer som underlag for bakteriene.²⁶ Dette komplekse samfunnet av bakterier som er festet til tannoverflaten kalles biofilm.²⁴

Biofilm dannes på forskjellige steder i munnen, deriblant på tannoverflater, og spesielt på ujevne overflater. Det finnes dermed en variasjon i plakkets sammensetning avhengig av hvor bakteriebelegget befinner seg.²⁴ Bakteriene registrerer omgivelsene de lever i og nisjefaktorer som pH-verdi, oksygen tilgang, avfallsstoffer og næring og tilpasser seg disse omgivelsene.²⁶ Dermed svekkes salivas beskyttende funksjon som å regulere den orale mikroflora og medvirker dannelse av pellikel på alle orale overflater.²⁷ På grunn av at biofilmer utvikler spesifikke mekaniser for å overleve i bestemte nisjer, blir biofilmer mindre sensitive mot antimikrobielle stoffer som finnes i saliva. Dermed trengs det større mengder konsentrasjon av stoffer som dreper bakterier.²⁶

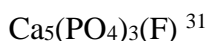
Mikroflora i dental plakk påvirkes av faktorer som munnhygiene, immunforsvar og salivasekresjon.²⁸ Bakteriene i dental plakk kan produsere syrer og svovelgasser, og f.eks hydrogensulfid som biprodukt av deres metabolisme.²³ Ved dårlig tannhygiene blir det surt miljø i munnhulen og dermed blir det lettere for biofilm å vokse videre.²³ I tillegg vil biofilm som ligger i fred på tannoverflaten blir forkalket og utvikler seg videre til tannstein.²⁹

2.2.3. Kritiske pH -verdier

Emaljens kritiske pH – verdi er avhengig av mineralsammensetning til emaljen. 75 % av tannemaljen består av hydroksylapatitt som har den kjemiske formelen: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.³⁰ Krystallene i apatitt – kompleksene kan også inneholde andre apatitter som fluorapatitt. Ved tilskudd av fluor – ioner kan hydroksyl gruppen (OH^-) i hydroksylapatitt skiftes ut med fluor (F^-) og danne fluorapatitt.³¹



Reaksjonslikningen: $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH}) + \text{F}^- \rightarrow$



Figur 3. *Oppbygningen til en tann.* Hentet:

https://en.wikipedia.org/wiki/Dentin#/media/File:Human_tooth_diagram-en.svg

Den kritiske pH – verdien for hydroksylapatitt er 5.7, mens fluorapatitt har sin kritiske pH-verdi på 4,5. Dermed blir fluorapatitt mer resistent mot syreangrep.²⁷ Dentin, som er tannbeinet, inneholder mindre mineralmengde enn tannemalje, og har en høyere kritisk pH-verdi på 6.2. Derfor tåler rottdentin dårligere syreangrep fra bakteriebelegget.³²

2.2.4. Bakterierarter i dental plakk

Basert på molekylære teknikker og sekvensanalyser som 16S rDNA og 18 S rDNA, ble det identifisert 771 bakteriearter i dental plakk.³³ *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, og *Atopobium spp* er bakterier som finnes i dentalt plakk. Bakterier som *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* og *Treponema denticola*, som finnes i dental plakk og er assosiert med infeksjoner, er markører på dårlig tannhelse³³ Andre typer bakterier som er involvert i patogenesen av sykdommen «periodontitt» er *Prevotella Intermedia* og *Fusobacterium Nucleatum*. Disse bakteriene tilhører gram – negative og inneholder lipopolysakkarider (LPS)³⁴

2.2.5. Tannstein og periodontitt

Forkalket biofilm danner uopløselige salter på tennene i form av kalsiumfosfat krystaller. Det finnes 4 ulike typer kalsiumfosfater som avleires på tennene:²⁹

- $\text{CaH}(\text{PO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
- $\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
- $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
- $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

Tannstein kan også dannes ved krystallisering av kalsium og fosfat fra saliva²⁹ Graden av tannsteindannelse varierer fra person til person og avhenger av alder, kosthold og genetisk variasjon i saliva sammensetning.²⁹ Som nevnt i innledningen, fører ubehandlet tannstein til mer alvorlige sykdommer som gingivitt og periodontitt.²¹ Gingivitt er tannkjøttbetennelse som dannes når dental plakk akkumuleres langs tannkjøttet. Gingivitt utvikler seg videre til dypere infeksjoner langs tannroten, og da får man lidelsen som periodontitt.³⁵ Periodontitt er en lidelse når bakterier rundt tannkjøttet fører til vevsnedbrytning og ødelegger tannfeste.

Gram – negative bakterier er anaerobe og assosieres ved gingivale og periodontale infeksjoner.²⁴ Disse kan leve i ganske syrlige omgivelser og kan dermed utvikle seg dypt langs tannkjøttet ved tannroten.²² Som nevnt tidligere er dentin mer sensitiv mot syreangrep og derfor er det lettere for anaerobe bakterier å utvikle seg langs tannkjøttet rundt tannroten. Ved periodontitt blir den orale slimhinnen skadet og bakteriene kan migrere inn i blodstrømmen ved å krysse denne skadde slimhinnen.²³ I tillegg vil personer som har marginal periodontitt ha større sjanser for blødninger og åpne sår som gir bakterier direkte kontakt med blodet. I blodbanen kan de orale bakteriene feste seg til blodkar og videre være med på utvikling av aterosklerotisk lidelse.³⁶

2.3. Sammenheng mellom dental plakk og aterosklerose utvikling

For å kunne bekrefte at det finnes sammenheng mellom dental plakk og aterosklerotiske lidelser, må man forstå hvordan orale bakterier påvirker utviklingen av systematisk lidelse. Tidligere ble det presentert liste over mediatorer som stimulerer utvikling av aterosklerotiske plakk og oversikt over bakterier som finnes i dentalt plakk.

Det finnes ulike teorier omkring hvordan orale infeksjoner bidrar til utvikling av aterosklerotiske plakk. Den første teorien er at infeksjoner sprer seg via blodbanen og deretter fester seg til arterieveggen. Bakteriene *P. gingivalis* og *Streptococcus sanguis* er en type bakterier i dental plakk som har kolegenlignende molekyler på sin overflate. Dermed kan de lett binde seg til blodkar²¹ Disse bakteriene i arteriene vil tiltrekke seg immunceller og dermed utvikle aterosklerotiske plakk.

Andre hypoteser fremstiller at orale bakterier fra dentalt plakk kan aktivere betennelsesceller og bidra til kronisk inflammasjon.³⁴ For eksempel gram – negative bakterier inneholder LPS

på sin overflate. Når LPS kommer inn i blodstrømmen fører det til aktivering av betennelsesceller som makrofager og dermed akkumulering av kolesterol estere.^{21, 37} I tillegg aktiverer LPS B – lymfocytter.³⁴ Bakterier i periodontale infeksjoner kan også stimulere produksjon av CRP.²¹ Aktivering av CRP aktiverer fagocytter og nøytrofiler og danner kronisk inflammasjon.³⁸

I tillegg har noen studier funnet bevis på at periodontale infeksjoner påvirker aktivering av lipid peroksidering.³⁹ Som nevnt tidligere er oksiderte lipider er en risikofaktor for aterosklerose.

P.gingivalis er også en av de viktigste bakteriene som vha. polysakkarid – innkapsling kan deaktivere proinflammatoriske cytokiner slik som IL-1 β og på denne måten unngå å bli angrepet av immunforsvaret.³⁴ Noen studier viser også at LPS fra *P.gingivalis* forstyrrer kolesterolmetabolismen ved å oppregulere acetyl – CoA – enzymet, enzymet som starter kolesterolsyntesen i første trinn, og nedregulering av ATP – bindende kassett, noe som resulterer overflod av kolesterolestere.⁴⁰

Marginal periodontitt har høy konsentrasjoner av proinflammatoriske cytokiner som IL-1 β og TNF α . Disse cytokiner kan vandre inn i blodbanen der de kan forsterke inflammasjonen og dermed forårsake dannelse av skumceller og avleiring av kolesterol.

Studiene som beviser at det finnes sammenheng mellom dental plakk og hjerte- og karsykdommer:

- Konradsen (2012) og Coker, Ploeg og Kaasalainen (2014) - studiene viser en sammenheng mellom hvordan infeksjoner i munnen og bakterier kan vandre i blodbanen og føre til karsykdommer og andre sykdommer i kroppen.⁴¹
- Kozarov (2005) har funnet levende oralbakterier i aterosklerotiske plakk som *P. Gingivalis* og *A. Actinomycetemcomitans*.⁴²
- Det ble funnet bakterier fra dental plakk på forkalkede hjerteklaffer, i lunger og ledd.²¹
- I 2000 har Haraszthy observert den genomiske DNA av periodontale bakterier i aterosklerotiske plakk hos 50 pasienter.
- I 1998 fastslo The American Academy of Periodontology at pasienter med periodontitt har 2 ganger større sjansen for å bli rammet av hjerte- og karsykdommer. I tillegg ble

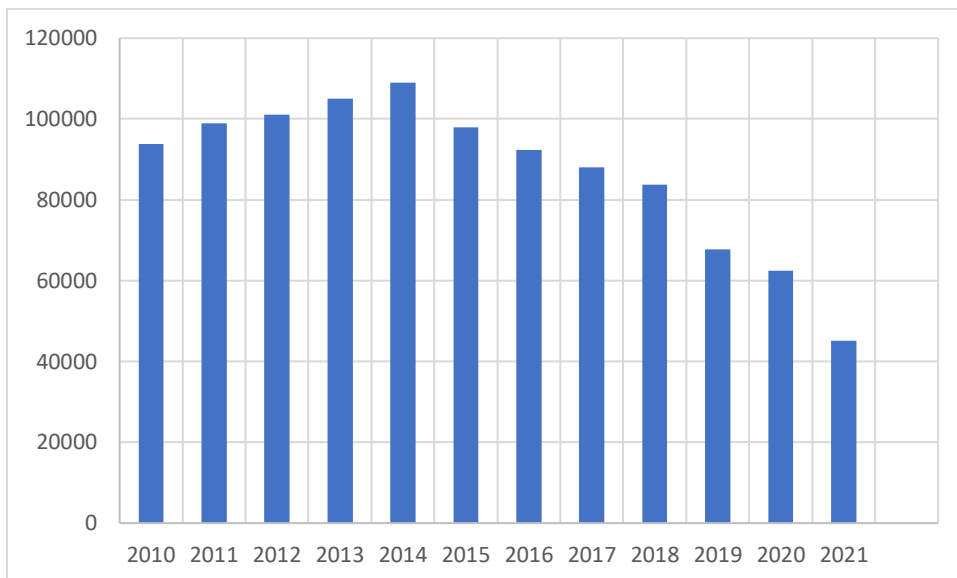
det understreket at tanninfeksjoner øker risiko i samme grad som andre klassiske risikofaktorer. ²¹

- Hos pasienter som har hatt hjerneslag er sjansen for å finne en tanninfeksjon er 2,6 ganger større enn hos pasienter uten denne lidelsen. ²¹

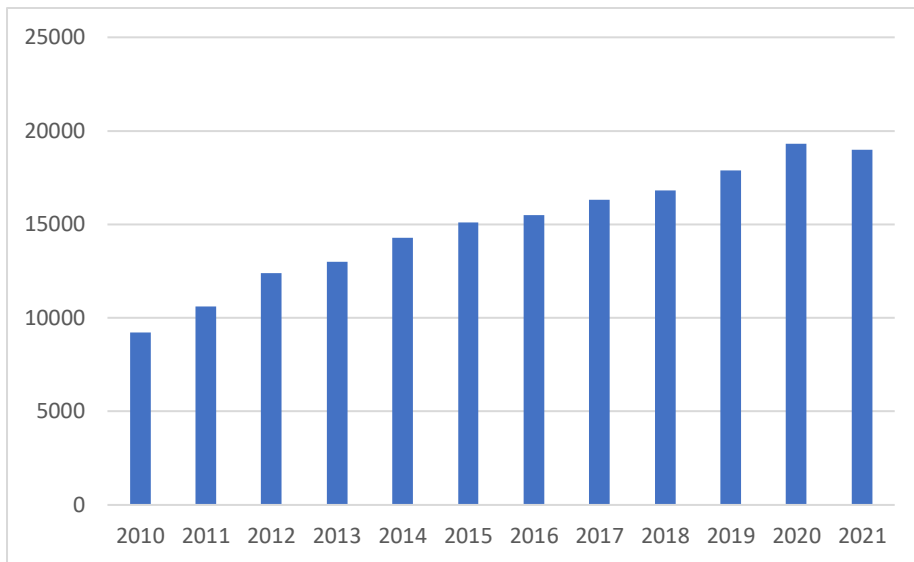
3. Resultater og diskusjon

3.1. Resultater

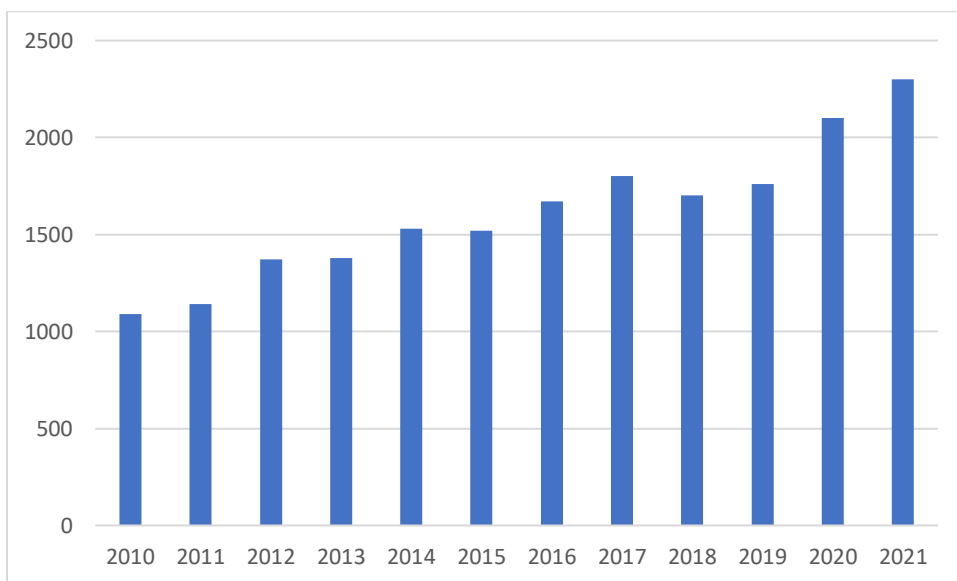
Det ble foretatt en undersøkelse over hvor mange artikler som finnes med søkeordene som «atherosclerosis», «dental plaque» og hvor mange treff får man hvis man søker kombinasjonen av «atherosclerosis» og «dental plaque». Søkene ble utført på Google Scholar (scholar.google.com) og resultatene er presentert nedenfor. Resultatene er basert på søk den 12.juni.2022.



Figur 4. *Antall artikler med søkeordet «atherosclerosis»*



Figur 5. Antall artikler med søkeord «dental plaque»



Figur 6. Antall artikler med søkeord «atherosclerosis» og «dental plaque»

3.2. Diskusjon

Resultater som er presenter i grafene viser at antall artikler med søkeordene som «atherosclerosis» øker for hvert år frem til 2014 og deretter faller kraftig. I samme tidsperiode finner man en konstant økning i antall artikler med søkeordene «dental plaque». Samtidig øker antall artikler med kombinasjonen «atherosclerosis» og «dental plaque». Dette virker at det er en økende interesse for tannhelse de siste 8 årene.

I år 2021 ble det publisert mindre enn halvparten artikler som ble publisert i 2015 om aterosklerose. Dette kan forklares med at verden ble rammet av korona – viruset og all forskning og legeverden var opptatt av pandemien. Man finner flere artikler, publisert over de siste to årene, som handler om hvordan covid – 19 kan påvirke aterosklerose. Korona pandemien startet ikke før 2020, derfor er det interessant hvorfor trenden at antall artikler om aterosklerose går nedover er slik også mellom 2015-2019. En alternativ forklaring på denne trenden kan også være at forskningen hadde mer fokus på andre medisinske fagfelter.

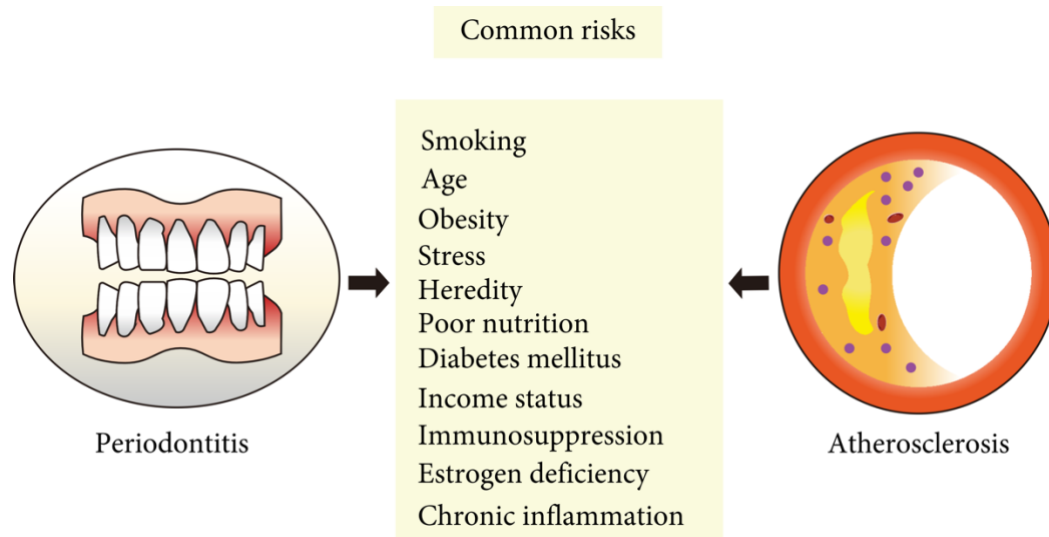
I denne bacheloroppgaven ble det presentert flere funn som sterk tyder på at dental plakk spiller en rolle i utviklingen av aterosklerose. Dette viser studiene til Haraszthy, Kozarov, Konradsen og The American Academy of Periodontology, der dentale bakterier ble funnet i aterosklerotiske plakk.³⁷ Dette forklares med at orale bakterier ved tanninfeksjoner migrer til blodbanen via skadet slimhinne eller tannkjøtt. I teori - kapitlet ble det presentert hvordan orale gram – negative bakterier påvirker inflammasjonsprosessen og kan bidra til utvikling av aterosklerose. En kan selvsagt tvile på om bakteriene som ble funnet i de aterosklerotiske plakk er aktiv med på utviklingen av dette aterosklerotiske plakk, i stedet for å bare være en «tilskuer». Den kollagenlignende overflaten til de fleste gram – negative bakterier som gjør det mulig å binde seg til blodkar, kan gi en alternativ forklaring på hvorfor man kan finne disse bakteriene i det aterosklerotiske plakk.²¹ Denne forklaringen blir imidlertid forkastet på grunn av at disse bakteriene inneholder LPS som aktiverer immunceller og starter inflammasjonsprosessen.²¹ Ergo, støtter dette opp under påstanden om at bakteriene faktisk spiller en aktiv rolle.

Før man understreker at dental plakk kan forårsake utvikling av aterosklerose, er det også viktig å presisere at det er sykdommer som skyldes ubehandlet dentalt plakk som er risikofaktor for aterosklerose. Derav har vi sykdommer som gingivitt og periodontitt som fører til skadet og irritert tannkjøtt og slimhinne som gir god mulighet for bakterier å spre seg

til blodstrømmen. Som nevnt tidligere kan disse lidelsene oppstå ved ubehandlet tannstein dannet av forkalket dental plakk. Dental plakk dannes i menneskets munn kontinuerlig, mens før den blir forkalket til tannstein går det 2 – 12 dager.²⁹ Det betyr at man kan unngå å danne mye tannstein i munnen ved god og regelmessig tannpuss. Menneskets munnhule har også immunforsvar i form av saliva som nøytraliserer syreangrep og fjerner skadelige bakterier og har som funksjon å forebygge dannelse av tannstein på tannemaljen.²⁵ Ved dårlig tannhygiene og mye inntak av mat som inneholder sukker og har lav pH -verdi, dannes det surt miljø hvor bakteriene kan vokse videre til store biofilmer. Saliva mister sin funksjon og kan ikke fjerne alle bakteriene i munnen på grunn av disse har allerede dannet biofilmer og festet seg til emaljen.²³ Derfor er det viktig å ha en god tannhygiene for å forebygge flere systematiske sykdommer. Ved daglig tannpuss kan man fjerne dental plakk og forhindre dannelse av tannstein.⁴³ I tillegg kan man få behandling hos tannlegen for å fjerne tannstein, både ved mekanisk og kjemisk prosedyre, noe som også bidrar til en god tannhygiene. Ved dette kan man presisere at dårlig munnhygiene er en risiko for utvikling av flere sykdommer og er en biomarkør for aterosklerotiske lidelser.

Gingivitt og periodontitt skyldes inflammasjon, akkurat som aterosklerose.³⁴ Den største forskjellen er at man kan tidligere legge merke til periodontitt i munnen, enn man kan diagnostisere aterosklerose. Ved utvikling av aterosklerose kan det ta tid før symptomene blir tydelige.⁴⁴ Når en person har allerede fått periodontale infeksjoner, blir det vanskelig å bli kvitt dem og man kan risikere å ha dem resten av livet.²¹ I USA ble det dokumentert at opp til 42,2% mennesker eldre enn 30 år har hatt periodontitt.⁴⁰ Noe som igjen forsterker at god munnhygiene og regelmessig tannskjekk kan forebygge tidlig periodontitt, en av risikofaktorene for aterosklerose. Dermed kan man også eventuelt forebygge utviklingen av aterosklerose.

Det er også interessant å tenke på at både aterosklerose og periodontitt har felles risikofaktorer, noe som en kan være kritisk til.⁴⁰ Personer som hadde både tanninfeksjoner og hjerte – og karsykdommer i undersøkelse til The American Academy of Periodontology, kunne ha hatt diabetes 2. Noen som gjør at man kan tvile på at det er sammenheng mellom tanninfeksjoner og kardiovaskulære lidelser, fordi begge lidelser kan ha skyldes diabetes 2 hos pasienten.



Figur 1. Felles faktorer for både periodontitt og aterosklerose.

Hentet fra: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2022/9611362/fig1/>

En felles risikofaktorer for begge lidelser er lav sosioøkonomisk status. Denne risikofaktoren kan forsterke våres hypotese med at dentalt plakk har sammenheng med aterosklerose. Personer med lav sosioøkonomisk status vil kanskje sjeldnere gå til tannlegen, og dermed får sjeldnere behandling og fjerning av tannstein og dermed få dårligere tannhelse. Disse personene kan fort utvikle gingivitt eller periodontitt. Som nevnt tidligere, har man fått periodontitt en gang blir man vanskelig kvitt denne lidelsen.

Det er godt dokumentert at aterosklerose kan starte tidlig og man finner faktisk fettstereker hos barn og ungdommer.⁴⁵ Når man er barn er det sjelden man utvikler periodontitt og denne tidlige utvikling av aterosklerose skyldes nok i stedet andre årsaker, som for eksempel arv. Arv kan spille en viktig rolle i denne saken, fordi sammensetning til tannemaljen og saliva, den orale mikroflora og normalflora er påvirket av gener. Dermed kan noen få mer tannstein og økt risiko for å utvikle periodontitt, mens andre kan ha ganske lite tannstein. I tillegg er den orale mikroflora til et individ påvirket av hvilke bakteriearter det individet ble tilegnet seg mens det fortsatt var i mors mage. Noen studier viser også at under amming kan morsmelken påvirker den fremtidige mikrofloraen til barnet.²³ Immunsystemet, spesielt den passive immunitet, er også sterk avhengig av gener og ikke minst morsmelk. Passiv immunitet er den som blir overført fra mor til barn via morsmelk.⁴⁶

Det er flere faktorer som spiller inn ved aterosklerose, deriblant kolesterolnivå i blodet, mengden av mineraler og vitaminer, gener og ikke minst er livstilen med på enten forebygge

eller forårsake sykdommen. Mennesker kan utvikle aterosklerose uten å ha tanninfeksjoner. Livsstil og gener kan forårsake aterosklerose, selv om en har god tannhygiene. Ved mangel av mineraler og vitaminer i kroppen, kan en person få mer oksiderte proteiner og LDL – partikler, som igjen kan forårsake endotelial dysfunksjon. På den andre siden er det også funnet at tanninfeksjoner kan forårsake utvikling av aterosklerose selv om disse risikofaktorene ikke er tilstede. I teoridelen ble det presenter at bakterier fra munnen ikke bare kan starte inflammasjonsprosessen ved å vandre inn i blodbanen og feste inn til arterievegger, men også at de kan øke mengden oksidert kolesterol i blodet.⁴⁰ Dette forsterker oppfatningen om at tanninfeksjoner spiller en stor rolle for aterosklerotiske lidelser.

4. Konklusjon

Denne bacheloroppgaven presenterer en oversikt over studier som bekrefter sammenhengen mellom dental plakk og utvikling av aterosklerose. Samtidig ble det funnet at dental plakk og dets bakterier skaper interaksjon med arterier og dermed utvikler aterosklerotiske lidelser. Dette litteraturstudiet baserte seg på 17 artikler som bekrefter denne sammenhengen. Man kan derfor bekrefte hypotesen – «har dental plakk sammenheng med utvikling av aterosklerose?»

Aterosklerose og tanninfeksjoner er kompliserte systematiske lidelser, der flere faktorer som spiller inn. Som nevnt i innledningen, er menneskets kropp en stor superorganisme der alle organsystemer samarbeider. Derfor er det vanskelig å kunne si at dersom en person har mye tannstein, kan denne personen risikere å slite med aterosklerose i fremtiden. For videre forskning og statistikk er det interessant å vite hvor mange personer som har aterosklerose i større eller mindre grad, hvor god tannhygiene eller hvor mye tannstein de har. I tillegg kan dette ses i sammenheng med hvor ofte disse personene gikk til tannlegen. Kanskje kan man følge en bestemt gruppe mennesker fra tidlig alder og følge jevnlig med deres tannsteinutvikling, generelle tannhygiene og potensiell utvikling av aterosklerose. Hvor noen av disse mennesker er friske og uten noen risiko for utvikling av aterosklerose, kan de tenkes å få tanninfeksjoner i 30 åra, og senere potensielt oppdage dannelse av fettstrekker i arteriene, som i sum ville vært tydelig bekræftelse på at det er faktisk tanninfeksjoner som har forårsaket aterosklerosen. Det er helt klart et behov for mer forskning på sammenhengen mellom dental plakk og aterosklerose, slik at man ved fokus på tannhelse potensielt kan oppdage aterosklerose tidlig og forhindre alvorlig sykdom.

Referanser:

- (1) Panzica, G. C.; Melcangi, R. C. The Endocrine Nervous System: Source and Target for Neuroactive Steroids. *Brain Res. Rev.* **2008**, *57* (2), 271–276. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.02.002>.
- (2) Ariansen, I. K. H.; Kvåle, R.; Olsen, K.; Selmer, R. M. *Hjerte- og karsykdommer*. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/Hjerte-kar/> (accessed 2022-05-31).
- (3) *Orale biofilmmodeller – nye muligheter for plakkstudier* | Den norske tannlegeforenings Tidende. https://www.tannlegetidende.no/journal/2007/13/dnt-262499/Orale_biofilmmodeller_-_nye_muligheter_for_plakkstudier (accessed 2022-05-31).
- (4) Rathnayake, N.; Akerman, S.; Klinge, B.; Lundegren, N.; Jansson, H.; Tryselius, Y.; Sorsa, T.; Gustafsson, A. Salivary Biomarkers of Oral Health: A Cross-Sectional Study. *J. Clin. Periodontol.* **2013**, *40* (2), 140–147. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12038>.
- (5) *Fokalinfeksjon – gamle synspunkter og nye teorier* | Den norske tannlegeforenings Tidende. https://www.tannlegetidende.no/journal/2008/10/dnt-301109/Fokalinfeksjon_-_gamle_synspunkter_og_nye_teorier (accessed 2022-05-18).
- (6) Rafieian-Kopaei, M.; Setorki, M.; Douidi, M.; Baradaran, A.; Nasri, H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *Int. J. Prev. Med.* **2014**, *5* (8), 927–946.
- (7) Dahl, A.; Lund, C.; Russell, D. Aterosklerose og hjerneinfarkt. *Tidsskr. Den Nor. Legeforening* **2007**.
- (8) PHONE, B. K. B. husBlindernvn 31 0371 O. P. P. 1066 B. 0316 O.; FAX. *Kolesterol - Institutt for biovitenskap*. <https://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/k/kolesterol.html> (accessed 2022-04-11).
- (9) Libby, P. ATHEROSCLEROSIS: THE NEW VIEW. *Sci. Am.* **2002**, *286* (5), 46–55.
- (10) Ayala, A.; Muñoz, M. F.; Argüelles, S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, *2014*, 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
- (11) de Valk, B.; Marx, J. J. M. Iron, Atherosclerosis, and Ischemic Heart Disease. *Arch. Intern. Med.* **1999**, *159* (14), 1542–1548. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.14.1542>.
- (12) Zeiher, A. M.; Schächinger, V.; Minners, J. Long-Term Cigarette Smoking Impairs Endothelium-Dependent Coronary Arterial Vasodilator Function. *Circulation* **1995**, *92* (5), 1094–1100. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1094>.
- (13) Munk, P. S.; Larsen, A. I. Inflammasjon og C-reaktivt protein ved hjerte- og karsykdom. *Tidsskr. Den Nor. Legeforening* **2009**. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.08.0011>.
- (14) Evans, B. R.; Yerly, A.; van der Vorst, E. P. C.; Baumgartner, I.; Bernhard, S. M.; Schindewolf, M.; Döring, Y. Inflammatory Mediators in Atherosclerotic Vascular Remodeling. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 868934. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.868934>.
- (15) Liyanarachi, S. D. R.; Anwar, S. A. A. Endotelets rolle i blodkar. 39.
- (16) Rajendran, P.; Rengarajan, T.; Thangavel, J.; Nishigaki, Y.; Sakthisekaran, D.; Sethi, G.; Nishigaki, I. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int. J. Biol. Sci.* **2013**, *9* (10), 1057–1069. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>.
- (17) Wolf, D.; Ley, K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ. Res.* **2019**, *124* (2), 315–327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>.
- (18) Kellner-Weibel, G.; Yancey, P. G.; Jerome, W. G.; Walser, T.; Mason, R. P.; Phillips, M. C.; Rothblat, G. H. Crystallization of Free Cholesterol in Model Macrophage Foam Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **1999**, *19* (8), 1891–1898.

<https://doi.org/10.1161/01.ATV.19.8.1891>.

(19) Benestad, H. B. Inflammasjonsmekanismer ved aterosklerose. *Tidsskr. Den Nor. Legeforening* **2015**. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.15.1005>.

(20) Berge, E.; Dahl, T. Hjertesykdom og hjerneslag. *Tidsskr. Den Nor. Legeforening* **2007**.

(21) Olsen, I. Hvorledes kan marginal periodontitt tenkes å bidra til utvikling av kardiovaskulære sykdommer? 5.

(22) Aas, J. A.; Paster, B. J.; Stokes, L. N.; Olsen, I.; Dewhirst, F. E. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J. Clin. Microbiol.* **2005**, *43* (11), 5721–5732.

<https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005>.

(23) Kilian, M. The Oral Microbiome – Friend or Foe? *Eur. J. Oral Sci.* **2018**, *126* (S1), 5–12. <https://doi.org/10.1111/eos.12527>.

(24) Marsh, P. D.; Bradshaw, D. J. Dental Plaque as a Biofilm. *J. Ind. Microbiol.* **1995**, *15* (3), 169–175. <https://doi.org/10.1007/BF01569822>.

(25) Laputková, G.; Schwartzová, V.; Bánovčin, J.; Alexovič, M.; Sabo, J. Salivary Protein Roles in Oral Health and as Predictors of Caries Risk. *Open Life Sci.* **2018**, *13*, 174–200.

<https://doi.org/10.1515/biol-2018-0023>.

(26) *Biofilm og bakteriekommunikasjon – mulige konsekvenser for oral profylakse | Den norske tannlegeforenings Tidende.*

<https://www.tannlegetidende.no/journal/2006/2/Tidende02->

[16/Biofilm_og_bakteriekommunikasjon_-_mulige_konsekvenser_for_oral_profylakse](https://www.tannlegetidende.no/journal/2006/2/Tidende02-16/Biofilm_og_bakteriekommunikasjon_-_mulige_konsekvenser_for_oral_profylakse) (accessed 2022-06-06).

(27) PDFMasteroppgave_Salivas-Rolle-Som-Del-Av-Oral-Og-Generell-Helse_Aslam_Mazumder.Pdf.

(28) Løkken, P.; Olsen, I.; Spigset, O. Munnskylling med klorheksidin for å forebygge pneumoni. *Tidsskr. Den Nor. Legeforening* **2010**. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.1335>.

(29) Akcalı, A.; Lang, N. P. Dental Calculus: The Calcified Biofilm and Its Role in Disease Development. *Periodontol. 2000* **2018**, *76* (1), 109–115. <https://doi.org/10.1111/prd.12151>.

(30) PDFMasteroppgave_Salivas-Rolle-Som-Del-Av-Oral-Og-Generell-Helse_Aslam_Mazumder.Pdf.

(31) *Om fluoriders virkningsmekanismer | Den norske tannlegeforenings Tidende.*

<https://www.tannlegetidende.no/journal/2011/6/dnt->

[430241/Om_fluoriders_virkningsmekanismer](https://www.tannlegetidende.no/journal/2011/6/dnt-430241/Om_fluoriders_virkningsmekanismer) (accessed 2022-04-12).

(32) *Tenner for hele livet | Den norske tannlegeforenings Tidende.*

https://www.tannlegetidende.no/journal/2011/2/dnt-420075/Tenner_for_hele_livet (accessed 2022-06-07).

(33) *Hva nye teknikker har lært oss om normalfloraen i munnen | Den norske*

tannlegeforenings Tidende. <https://www.tannlegetidende.no/journal/2006/15/dnt->

[223052/Hva_nye_teknikker_har_lært_oss_om_normalfloraen_i_munnen](https://www.tannlegetidende.no/journal/2006/15/dnt-223052/Hva_nye_teknikker_har_lært_oss_om_normalfloraen_i_munnen) (accessed 2022-05-30).

(34) Bartova, J.; Sommerova, P.; Lyuya-Mi, Y.; Mysak, J.; Prochazkova, J.; Duskova, J.; Janatova, T.; Podzimek, S. Periodontitis as a Risk Factor of Atherosclerosis. *J. Immunol. Res.* **2014**, *2014*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/636893>.

(35) Døving, M.; Handal, T.; Galteland, P. Bakterielle odontogene infeksjoner. *Tidsskr. Den Nor. Legeforening* **2020**. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.19.0778>.

(36) Dewhirst, F. E.; Chen, T.; Izard, J.; Paster, B. J.; Tanner, A. C. R.; Yu, W.-H.; Lakshmanan, A.; Wade, W. G. The Human Oral Microbiome. *J. Bacteriol.* **2010**, *192* (19), 5002–5017. <https://doi.org/10.1128/JB.00542-10>.

(37) Liu, X.-R.; Xu, Q.; Xiao, J.; Deng, Y.-M.; Tang, Z.-H.; Tang, Y.-L.; Liu, L.-S. Role of Oral Microbiota in Atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta* **2020**, *506*, 191–195.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.033>.

- (38) Munk, P. S.; Larsen, A. I. Inflammasjon og C-reaktivt protein ved hjerte- og karsykdom. *Tidsskr. Den Nor. Legerforening* **2009**. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.08.0011>.
- (39) Avdeev, A.; Boykiv, A.; Drevnitskaya, R. [CHANGES IN THE INDICATORS OF LIPID PEROXIDAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE SERUM OF THE BLOOD IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS WITH CHANGED REACTIVITY]. *Georgian Med. News* **2019**, No. 287, 124–127.
- (40) Zou, Y.; Huang, Y.; Liu, S.; Yang, J.; Zheng, W.; Deng, Y.; Zhang, M.; Yan, Z.; Xie, H. Periodontopathic Microbiota and Atherosclerosis: Roles of TLR-Mediated Inflammation Response. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2022**, 2022, e9611362. <https://doi.org/10.1155/2022/9611362>.
- (41) Coker, E.; Ploeg, J.; Kaasalainen, S.; Fisher, A. A Concept Analysis of Oral Hygiene Care in Dependent Older Adults. *J. Adv. Nurs.* **2013**, 69 (10), 2360–2371. <https://doi.org/10.1111/jan.12107>.
- (42) Kozarov, E. V.; Dorn, B. R.; Shelburne, C. E.; Dunn, W. A.; Progulske-Fox, A. Human Atherosclerotic Plaque Contains Viable Invasive *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas Gingivalis*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2005**, 25 (3). <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000155018.67835.1a>.
- (43) Rosan, B.; Lamont, R. J. Dental Plaque Formation. *Microbes Infect.* **2000**, 2 (13), 1599–1607. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(00\)01316-2](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(00)01316-2).
- (44) Ytrehus, K. aterosklerose. *Store medisinske leksikon*; 2022.
- (45) Editorial: Childhood Poisoning: Prevention and First-Aid Management. *Br. Med. J.* **1975**, 4 (5995), 483–484. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5995.483>.
- (46) PHONE, B. K. B. husBlindernvn 31 0371 O. P. P. 1066 B. 0316 O.; FAX. *Immunsystemet beskytter mot sykdom - Institutt for biovitenskap*. <https://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/i/immunsystemet-beskytter-mot-sykdom.html> (accessed 2022-06-13).