

Periodontal Hastalık ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Siddika Selva Süme Keşir(0000-0003-0817-2803)^a, Meltem Karşıyaka Hendek(0000-0003-1518-4159)^a, Ebru Olgun(0000-0001-7298-8589)^a

Selcuk Dent J, 2021; 8: 229-237(Doi: 10.15311/selcukdentj.439697)

Başvuru Tarihi: 07 Mayıs 2018
Yayına Kabul Tarihi: 12 Şubat 2019

ÖZ

Periodontal Hastalık ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Periodontal ve kardiyovasküler hastalıklar, patogeneğinde enflamasyonun rol oynadığı durumlardır. Yakın dönemde yapılan çalışmalar, periodontal hastalığın kardiyovasküler hastalık oluşumu ve ilerlemesi üzerine etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Aterom lezyonlarında tespit edilen oral patojenler iki hastalık arasındaki olası ilişkiyi kuvvetlendirmektedir. İltihaplı ve ülserle dişeti epiteli yolu ile periodontal patojenlerin sistemik dolaşıma infiltrasyonu olası mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bakteriyel infiltrasyon sonucunda vasküler dokuları etkileyen oral patojenlerin, sistemik dolaşımda ilerleyerek kardiyovasküler sistem için zararlı reaksiyonları başlattıkları düşünülmektedir. Ayrıca, ülserle dişetinden proenflamatuvar sitokin/kemokin sızıntısı akut faz proteinlerinin sentezine neden olabilir. Kronik bakteriyemi kazanılmış bağışıklık cevabını etkileyebilir. Periodontal patojenlere cevap olarak üretilen antikorlar, endotel hücreleri ve modifiye lipidler arasındaki çapraz reaksiyonları uyurabilmektedir. Bu reaksiyonların damar duvarında lipid yoğunluğunu arttırabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak, bazı antikorların ve enflamatuvar sitokinlerin T yardımcı hücre-1 cevabını uyurarak aterom lezyonlarındaki makrofajların aktivasyonunu arttırdıkları savunulmaktadır. Tüm bu mekanizmaların aterogenezin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu derleme, periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkide olası mekanizmalara değinmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER

Enflamatuvar sitokinler, kardiyovasküler hastalıklar, oral patojenler, periodontal hastalık, sistemik enflamasyon

ABSTRACT

Periodontal Disease and Cardiovascular Diseases

Inflammation plays a role in the pathogenesis of periodontal and cardiovascular diseases. Recent studies have indicated that periodontal disease may have an impact on the development and progression of cardiovascular disease. Oral pathogens detected in atheromatous lesions strengthen the possible link between the two diseases. Systemic circulatory infiltration of periodontal pathogens through inflamed and ulcerated gingival epithelium is considered to be a possible mechanism. Oral pathogens affecting vascular tissues as a result of bacterial infiltration are thought to progress in the systemic circulation and initiate destructive reactions to the cardiovascular structures. Additionally, ulcerated gingival epithelium is a source of proinflammatory cytokines/chemokines that may cause the synthesis of acute phase proteins. Chronic bacteriemia is able to stimulate the acquired immune response. Antibodies produced in response to periodontal pathogens can stimulate cross-reaction between endothelial cells and modified lipids. These reactions are believed to increase the lipid concentration within the vessel wall. Moreover, it is discussed that some antibodies and inflammatory cytokines increase the activation of macrophages in the atheroma by stimulating T helper-1 response. It is believed that all these mechanisms contribute to the initiation and progression of atherogenesis. These review focuses on the possible mechanisms between periodontal disease and cardiovascular disease.

KEYWORDS

Cardiovascular diseases, inflammatory cytokines, oral pathogens, periodontal disease, systemic inflammation.

Periodontal hastalık, dişleri çevreleyen destek dokularda yıkıma neden olan bakteriyel kökenli kronik enflamatuvar bir durumdur.¹ Gram negatif bakteriler, konak enflamatuvar yanıtını uyarmakta ve sonuç olarak dişi çevreleyen dokularda hasar oluşmaktadır.²

Kardiyovasküler hastalık (KVH)'lar, kalp ve damar sistemini etkileyen durumları kapsamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre KVH'lar küresel çapta birincil ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir.³ Ateroskleroz, orta ve büyük arterlerde, endotel hasarı ve konak enflamatuvar yanıtı nedeniyle meydana gelen plak (aterom) birikiminin sonucu olarak gelişmektedir.⁴ Bulgular, enflamasyonun KVH patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.⁵

Dental enfeksiyonların, bilinen koroner risk faktörleri dışında, koroner ateroskleroz şiddeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.⁶ Yapılan bir çalışmada,

%50'den fazla dişte 4 mm'yi aşan kemik kaybı varlığında KVH riskinin arttığı raporlanmıştır. Bulgulara göre periodontal hastalık şiddeti arttıkça KVH riski artmaktadır.⁷ 14 yıllık takip yapılan bir diğer çalışmada ise, diğer risk faktörleri kontrol edildiğinde periodontal hastalıklı bireylerde KVH riskinin %25 arttığı gözlenmiştir.⁸ Janket ve ark.'nın meta-analiz çalışmasına göre, periodontal hastalık gelecekteki KVH için bir risk faktörüdür ve KVH için risk %19 artış göstermiştir. 65 yaş altında ise bu riskin %44'den fazla olduğu bildirilmiştir.⁹

İki hastalık da birçok ortak faktör (sigara, obezite, tip 2 diyabet gibi) içeren multifaktöryel enflamatuvar durumlardır ve patogeneşte aradaki en önemli ilişkinin iltihabın hastalıkların ilerlemesi üzerindeki etkisi olduğu belirtilmektedir.¹

Periodontitisdeki iltihaplı ve ülserle subgingival epitelin, oral bakteri ve/veya bakteri bileşenlerinin kan

^a Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD Kırıkkale, Türkiye

dolaşımına girmesine izin verdiği ve bunun da artmış risk ve ilerlemeye neden olduğu düşünülmektedir.¹ Lockhart ve ark., Amerikan Kalp Derneği (AHA) grubu, nedensel bir ilişki olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamasına rağmen, bilinen ortak faktörlerden bağımsız olarak, periodontal hastalık ile KVH arasında bir ilişki olduğunu saptamışlardır.¹⁰

PERİODONTAL HASTALIK VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK PATOGENEZİNE GENEL BAKIŞ

Ağız boşluğu mikroorganizmaların sürekli bulunduğu bir ortamdır. Konak ve mikroorganizmalar arasındaki denge hastalık oluşumunu ve şiddetini belirlemektedir. Etiyolojisinde mikroorganizmaların yer aldığı hastalıklardan farklı olarak, periodontal hastalıkların oral florada mevcut bakterilerin aşırı çoğalması sonucu gerçekleşen hastalıklar olduğu düşünülmektedir.¹¹

Periodontal hastalıkların patogenezi, dental biyofilmde bulunan bakterilere karşı gelişen enflamatuvar yanıtı içermektedir.¹² Bu yanıt sonucunda iki durum gelişebilir. Bunlardan ilki gingivitis, dişetinde değişikliklerin yumuşak doku ile sınırlı olduğu durumdur.¹³ Periodontitis de ise, hastalık ataçman kaybı ve kemik yıkımına yol açmaktadır.¹⁴

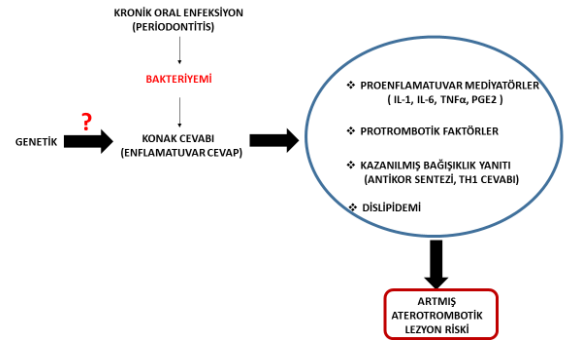
Periodontal hastalıkla ilişkili mikroorganizmalar büyük oranda anaerobik spiroket içeren gram negatif basillerdir. Derin yıkıcı periodontal lezyonlarla bağlantılı ana organizmalar ise Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Tannerella forsythia, Aggregatibacter actinomycetemcomitans ve Treponema denticola olarak bilinmektedir.¹⁵

Periodontal patojenler ile konağın etkileşimi sonucu akut enflamatuvar cevap olarak başlayan hastalık, daha sonra lenfositlerin ve plazma hücrelerinin baskın olduğu kronik enflamasyona dönüşmektedir. Bakterilere karşı gelişen kalıcı konak enflamatuvar cevabının, yumuşak ve mineralize periodontal dokuların tahrip edilmesine neden olduğunu gösteren önemli sayıda çalışma mevcuttur.^{16,17}

Doğal ve kazanılmış bağışıklık bileşenlerinin neden olduğu enflamatuvar cevap, periodontal hastalıklarda olduğu gibi KVH patolojisinin de önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir.¹⁸ Aterosklerozda, damar endotelinde hasar oluşmaktadır. Endoteldeki yaralanmanın ardından proenflamatuvar sinyallerin etkisi ile adezyon moleküllerinin ekspresyonu (İnterselüler adezyon molekülü-1 [ICAM-1], vasküler adezyon molekülü-1 [VCAM-1], E-selectin, P-selectin) ve kemoatraktanların (İnterlökin-8 [IL-8], monosit kemoatraktan protein-1 [MCP-1], thrombin) artışı sonucunda platelet agregasyonu ve lökosit migrasyonu gerçekleşmektedir.^{19,20} Proenflamatuvar sinyallerin etkisi ile düz kas hücrelerinde çoğalma ve endotel apoptozu da başlamaktadır. Lökositler proenflamatuvar sitokin (İnterlökin-1 [IL-1], İnterlökin-6 [IL-6], Tümör nekroz faktör-alfa [TNF-α]) salınımı yanısıra endotel ekstraselüler matriksini yıkan reaktif oksijen türlerini ve proteinazları sentezlemektedir.^{19,20} Düşük yoğunluklu lipoproteinler

(LDL) intima tabakasının altında birikmektedir. Bu proteinler makrofajlar tarafından köpük hücreler haline gelmek için fagosite edilmektedir. Köpük hücresi oluşumu, proenflamatuvar sitokinlerden olan IL-1, IL-6 ve TNF-α salınımını arttırmaktadır.²⁰ Bu arada, damarların intima ve mediya tabakası arasındaki düz kas hücreleri, miyogenezisi uyaran matriks metalloproteinazları (MMP) salgılamaktadır.²¹ Düz kas hücrelerinin büyümesi, fibroze ve fibröz plak oluşumuna neden olmaktadır. Kolesterol zamanla plak üzerine çökmekte ve damarı tıkayabilen lipit çizgileri oluşmaktadır. Plak yırtılması ile pıhtılaşma başlatan trombotik faktörler serbest kalarak tromboemboli oluşumuna yol açmaktadır.

Patogenezi enflamatuvar yanıtın önemli rol oynadığı KVH ve periodontitis arasındaki potansiyel biyolojik mekanizmada, bakteriyemi sonucunda dolaşımda artan enflamatuvar mediyatörlerin, hemostatik faktörlerin, artan antikor cevabının, lipid metabolizmasındaki değişikliklerin etkili olabileceği yönünde bulgular mevcuttur (Şekil). Bu mekanizmalar ile periodontal hastalığın aterosklerotik lezyon oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.



Şekil

Aterogenez risk faktörü olan periodontitis için potansiyel biyolojik mekanizmalar

*Kronik periodontal enfeksiyon sonucunda periodontal patojenler sistemik dolaşıma infiltre olmaktadır. Bu patojenler, konak enflamatuvar cevabının aktivasyonuna neden olur. Enflamatuvar cevap ile artan sistemik enflamasyon mediyatörleri, protrombotik faktörler, antikor sentezi ve gelişen dislipidemi durumu ateroskleroz oluşumunu ve olgunlaşmasını desteklemektedir. Genetik varyasyonların, KVH ve periodontal hastalık arasındaki olası ilişkide rollerinin olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır ancak bu hastalıklar için ortak genetik yatkınlık lokusları belirlenmiştir. (İnterlökin-1 [IL-1], İnterlökin-6 [IL-6], Tümör nekroz faktör-alfa [TNF-α], Prostaglandin E2 [PGE2], T yardımcı hücre-1 [Th1])

PERİODONTİTİS VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK ARASINDAKİ İLİŞKİDE POTANSİYEL MEKANİZMALAR

Sistemik Enflamatuvar Mediyatörlerde Artış

Periodontitisli bireylerde, enflamatuvar mediyatör ve belirteçlerin sistemik dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda olduğu bilinmektedir. Bu artan konsantrasyonlar için iki farklı mekanizma olabileceği düşünülmektedir.

Birincisi, periodontal lezyonlarda enflamatuvar sitokinlerin ve diğer mediyatörlerin üretildiğini

gösteren veriler mevcuttur.²² Bu mediyatörlerin dolaşıma yayılabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Periodonsiyumdan gelen bu mediyatörler diğer organları etkileyerek akut faz cevabını başlatabilir. Akut faz cevabı, adezyon moleküllerinin artışı (I-CAM-1, V-CAM-1) ve sitokin üretimi (IL-6, TNF- α) ile aterosklerozun gelişiminin başlatılması veya hızlandırılması gibi endotelde iltihaplı değişikliklere neden olur. Ancak enflamatuvar sitokinler ve diğer mediyatörler için dolaşıma erişim mekanizmasını destekleyen güçlü veriler bulunmamaktadır.²³

İkincisi, periodontitisli bireylerde bakteriyemi epizodları olduğu ve dolaşımda artmış lipopolisakkarit (LPS) konsantrasyonu bilinmektedir. Araştırmacılar periodontal hastalıkla ilişkili bir patojen olan *P. gingivalis*'i hayvan modellerinde enfeksiyon oluşumu için kullanmışlar ve sonuçta ağız boşluğundan uzak alanlarda enflamatuvar cevabın uyarıldığını göstermişlerdir.²⁴ Bakteri ve bakterilerin proenflamatuvar ürünlerinin, ateroskleroz lezyonlarındaki lokal enflamatuvar cevabı aynı zamanda da sistemik cevabı stimule edebileceği bildirilmiştir.²³

Artan mediyatörlerin, kardiyovasküler risk artışı ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu ve bu nedenle hastalık belirteci ya da endotel dokusunda ve ateroskleroz lezyonlarda enflamatuvar yanıtla katılmış oldukları ve böylelikle periodontal enfeksiyon ile KVH arasında potansiyel mekanik bağlantı da rol oynadıkları düşünülmektedir.

IL-6'ya yanıt olarak karaciğerde akut faz reaktanı olarak üretilen C- reaktif protein (CRP), sistemik enflamasyon belirteçlerindedir.²⁵ Kompleman sistemini aktive eden CRP'nin, ateroskleroz oluşumunda doğrudan bir rol oynadığı düşünülmektedir.²⁶ Periodontitisli bireylerde, serum CRP düzeylerinde artış gözlenmiştir. Periodontitisin, KVH üzerine olan etkilerini araştırmada serum CRP düzeylerinin bir risk belirteci olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, bu değerlerin ateroskleroz için bir risk belirleyicisi olarak geçerliliği, hastalığın gelişimi ya da ilerlemesindeki patolojik rolü tartışmalıdır.²⁷

Sistemik olarak sağlıklı ancak kronik ve agresif periodontitis tanısı konulmuş bireyler periodontal olarak sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında serum CRP ve enflamatuvar sitokin seviyelerinin yüksek olduğu bilinmektedir.²⁰

Periodontitis ve KVH, sigara gibi bazı ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır. Araştırmacılar, bu ortak değişkenleri de analizlerine dahil etmiştir. Bu çalışmalarda, periodontitis ve KVH'ı olan bireylerde, CRP ve IL-6 gibi ana mediyatörlerin serum düzeyleri arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu gözlenmiştir.^{28,29} Benzer bir başka çalışmada, KVH ve periodontitis için ortak risk faktörlerinden bağımsız olarak, CRP'nin ceph derinliği gibi periodontal parametreler ile ilişkili olduğu görülmüştür.³⁰

Periodontitisde akut faz reaktanlarının artışı, KVH patolojisinde oral enflamasyonun olası rolünü kuvvetlendirmektedir. Çalışmalarda, her iki hastalık varlığı olan veya olmayan hasta popülasyonları da karşılaştırılmıştır. Pek çok çalışmada, hem KVH hem de periodontitisli bireylerde bulunan CRP gibi mediyatörlerin seviyelerinin, sadece bu durumlardan birinin olduğu bireylere kıyasla artmış olduğu bildirilmiştir.^{31,32}

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), monositlerin kemotaksisini arttıran ve enflamasyon bölgesinde toplanmalarını sağlayan bir sitokindir. Yapılan çalışmalarda, MCP-1'in sağlıklı bireylere kıyasla periodontitisli bireylerin dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve serum örneklerinde yükseldiği gözlenmiştir.^{33,34} Periodontitisde artan MCP-1, aterosklerozde monositlerin subendotelial tabakada toplanmalarını tetikleyerek lezyonun ilerlemesine katkıda bulunabilir.

Anti-aterojenik özelliği olan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzim eksikliğinde aterosklerozun ilerlediği bilinmektedir.³⁵ Proenflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6), eNOS sentezini azaltarak, artan NADPH oksidaz enzimi ile vasküler adezyon moleküllerinin sentezini uyarmaktadır.³⁶ Artan adezyon molekül sentezi aterosklerotik lezyon gelişiminde önemli bir basamaktır ve periodontal hastalık sonucu artan serum proenflamatuvar sitokinleri ve azalan eNOS, KVH riskini arttırabilir.

KVH için önemli bir risk faktörü olan artmış homosistein seviyeleri, periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla yüksektir.³⁷ Kök yüzeyi düzleştirme işlemi uygulanan bireylerde tedaviyi takiben homosistein seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmiştir.³⁸ Bu bulgular, periodontal enfeksiyon ile artan homosisteinin, KVH riskini arttırabileceğini ortaya koymaktadır.

Matriks metalloproteinazların (MMP), hem periodontal yıkımda³⁹ hem de aterosklerotik plak rüptürü ile KVH'ta anahtar rol oynadığı düşünülmektedir ve oral bakteri ürünleri ile bu enzimlerin uyarılabildiği bildirilmiştir.⁴⁰ Periodontal tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra hastalarda, serum MMP-9 düzeylerinde azalma gözlenmiştir.⁴¹ Bunlara ek olarak, MMP'lerin enfeksiyon ve ateroskleroz arasındaki lokal ve sistemik ilişkileri inceleyen hayvan çalışmaları mevcuttur. Örneğin, *A. actinomycetemcomitans*'in ApoE - / - farelerde oluşturulan ateroskleroz modelinde, aortik MMP-9 ekspresyonunun artması, serum jelatinaz aktivitesinin artması ve enfekte olmayan kontrol hayvanlarına kıyasla pro-MMP-9'un serum seviyelerinin azalması ile birlikte artmış ateroskleroz gözlenmiştir.⁴² Buna karşın, *P. gingivalis* kaynaklı kemik kaybı modelinde, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) parçacık boyutunun MMP-8 eksik farelerde arttığı ve bunun sistemik lipid profilleri açısından *P. gingivalis* enfeksiyonunda MMP-8'in koruyucu, anti-enflamatuvar bir rol oynayabileceği bildirilmiştir.⁴³ Farklı enfeksiyon modellerinden elde

edilen bu veriler, MMP'ların periodontal enfeksiyon ve KVH'ı birleştiren önemli bir enflamatuvar faktör olabileceğini düşündürmekte yetersizdir.

Tüm bu enflamatuvar faktörlerin aterogeneze ve inme, miyokard enfarktüsü (MI) gibi sonuçlarında önemli olduğu bilinmesine rağmen, gelinen noktada periodontitis ile KVH arasındaki bağlantıyı etkiledikleri yönünde kesin bir veri yoktur.

Hemostatik Faktörlerde Artış

Fibrinojen, von Willebrand faktörü, doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), faktör VII ve faktör VIII gibi hemostatik faktörler ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir.

Artmış fibrinojen, sistemik enflamasyonun bir göstergesidir ve ateroskleroz için bir risk belirteçidir. Artmış kan viskozitesine ve dolayısıyla endotel hücre aktivasyonunu ve trombosit agregasyonunu hızlandıracak strese neden olur. Fibrinojen, hücrel integrin reseptörleri CD11b / CD18 ve CD11c/ CD18 ile etkileşerek proenflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle edebilir veya TLR-4 yoluyla MCP-1, IL-6, IL-8, TNF- α , MMP-1 ve MMP-9'u uyabilir.⁴⁴

Periodontitisli hastalar, periodontal olarak sağlıklı bireylerle kıyaslandıklarında plazma fibrinojen düzeyleri ve beyaz küre sayısının yüksek olduğu gözlenmiştir.⁴⁵ Periodontal ceplerin sayısı ile fibrinojen seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu içeren bulgular da mevcuttur.⁴⁶

15'ten fazla periodontal cebe sahip olan bireylerde fibrinojen belirgin şekilde yükselirken, dişsiz hastalarda yüksek seviyeler gözlenmemiştir. İleri derecede periodontitisli hastalarda diş çekimi, PAI-1 ve fibrinojeni de içeren hemostatik faktörlerde anlamlı düşüşe neden olmuştur.⁴⁷ Bir başka çalışmada, KVH ile ilişkili olabilen bir fibrinojen izoformu olan gama fibrinojeni, CRP ve dişeti iltihabının derecesi ile korele bulunmuştur.⁴⁸

KVH'lı periodontitis hastalarında risk faktörlerini değerlendiren bir çalışmada ise, periodontal indeksler ile von Willebrand faktörü ve PAI-1 seviyeleri arasında anlamlı fakat zayıf ilişkiler bildirilmiştir ancak kök yüzeyi düzleştirme tedavisinin etkileri üzerine yapılan bir takip çalışmasında hemostatik faktör düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir.⁴⁹ Bir başka çalışmada, periodontitisli bireylerde CRP, IL-6 ve TNF- α 'da anlamlı artışlara rağmen PAI-1 seviyeleri ile periodontitis arasında bir ilişki gösterilememiştir.⁵⁰

Hemostatik faktörlerin, periodontitis ve KVH arasındaki bağlantıda rolü tam olarak açıklanamamıştır ancak periodontitisli bireylerde aterogeneze ile ilişkili hemostatik faktörlerin yüksek olarak gözlenmesi olası bir mekanizmada rolleri olabileceğini düşündürmektedir.

T Yardımcı Hücre-1 (Th1) Cevabının Artışı ve Antikor Sentezi

Kazanılmış bağışıklık yanıtı, ateromdaki enflamatuvar cevabı artırabilir. Bakteriyel plağa cevap olarak üretilen antikorlar, proenflamatuvar olabilecekleri gibi endotel hücreleri ve modifiye LDL arasındaki çapraz reaksiyonları tetikleyerek lipidlerin enflamatuvar hücrelere alınmasını kolaylaştırabilmektedir. Ayrıca bu antikorların bazıları ve sitokinler, Th1 cevabını uyarak aterom içinde makrofaj aktivasyonuna neden olabilmektedir.¹

Periodontitisli hastaların, periodontal mikroorganizmalara karşı artmış sistemik antikor cevabına sahip olduğu bilinmektedir ve bu tür organizmaların ateroskleroz riski ile alakalı spesifik antikorları uyurabildiği de bulgular arasındadır. Bu antikorların birçoğu, periodontal patojenler tarafından uyarılan antikorların, konak antijenlerini tanıması ve işlevlerini modüle ettiği "moleküler taklitçilik" örnekleridir. Bazı durumlarda, bu antikorlar, endotelial iltihaplanmayı artırarak, lipidlerin makrofajlara alınmasına veya koruyucu moleküllerin anti-aterojenik etkilerinin bloke olmasına neden olarak ateroskleroz riskini artırır veya hızlandırır.²⁰ Bu antikorlardan ısı şok proteini (HSPs) ve anti-kardiolipin, periodontitiste artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir.

HSP'leri, koruyucu proteinleri hücre yüzeyine taşıyan moleküler yapıdır. Enflamasyonun olduğu alanlar gibi stresin mevcut olduğu dokularda sentezlenen bu yapılar, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi tarafından kontrol edilirler. Örneğin, HSP reaktif T hücreleri aterosklerotik lezyonlarda ve dolaşımda bulunur ve anti-HSP reaktif antikorlarda ateroskleroz hastalarının serum örneklerinde tespit edilir. Bunlara ek olarak, bu proteinler toll benzeri reseptör (TLR) ile direk olarak etkileşim sonucu makrofaj ve endotel hücrelerinde enflamatuvar cevabı uyurabilir.²⁰

Pek çok bakteri, insan ısı şok proteinlerine benzer stres ilişkili antijenler üreterek antikor sentezini ve reaktif hücreleri uyurabilir. Moleküler taklitçiliğin, reaktif hücrelerin ve antikorların uyarılması yoluyla oluşan bu formu, enfeksiyon ve ateroskleroz arasında bir bağ olabilir.

Yüksek kan kolesterol düzeyleri, modifiye LDL, hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi bilinen risk faktörlerine bağlı olarak endotel hücresi HSP60'ın artmış ekspresyonu, önceden var olan bakteriyel enfeksiyonları olan hastalarda, anti-HSP antikorları ve dolaşımdaki lenfositleri artırabilir. Gerçek otoantikorlar ve otoreaktif T hücreleri ile birlikte, bunlar erken aterosklerotik lezyonlara sızabilir ve enflamatuvar yanıtı şiddetlendirebilir. Oral patojenler, bu antijenleri üretebilmekte ve ateromda iltihabi cevap gelişimi için bu gibi tepkileri uyurabilmektedir.⁵¹

Periodontopatik bakteriler ile HSP arasındaki moleküler taklitçilikten kaynaklanan otoimmün yanıtlar da bildirilmiştir.⁵² İnsan HSP60 ve *P. gingivalis* HSP60 (GroEL) antikör düzeylerinin aterosklerozlu hastalarda en yüksek olduğu, bunu periodontitisli hastalar ve sağlıklı kişilerin izlediği gösterilmiştir.⁵³ Bu çalışmalar, HSP ve periodontopatik bakteriler arasındaki moleküler taklitçilik mekanizmasının, periodontitis ile ateroskleroz arasında olası bir bağlantı olabileceğini önermektedir.

HSP dışında, anti-kardiopilin antikörleri de periodontitisli bireylerde artmış olarak bulunmuştur.⁵⁴ Sistemik lupus eritematozus hastalarında sıklıkla bulunan patojenik anti-kardiopilin antikoru vasküler tromboz ve erken ateroskleroz gibi sistemik sekeller ile ilişkili olarak bilinmektedir.

Bu antikörün hedefindeki antijen, serum proteini olan beta2glycoprotein1 (β 2GP1)'dir. β 2GP1'in endotel hücre yüzeyini hasardan koruduğu düşünülmektedir ve anti-kardiopilin antikörünün bu koruyucu özelliği bozduğuna inanılmaktadır. In vitro ortamda, endotel hücrelerinde bu antikörler, artmış adezyon molekül sentezine ve enflamatuvar sitokin salınımına neden olmuştur. β 2GP1 yapısında bulunan peptid dizilerine benzer mikrobiyal patojenler, patojenik anti-kardiopilin antikörünü uyarabilirler. Dolayısıyla otoimmün hastalığı olmayan anti-kardiopilin antikoru saptanan hastalarda, mikrobiyal kökenli moleküler taklit mekanizmasının geliştiği söylenebilir.⁵⁵

Kronik veya agresif periodontitisli (AgP) hastalar, periodontal olarak sağlıklı bireylere kıyasla, yüksek anti-kardiopilin prevalansı göstermektedir.⁵⁴ Periodontitis hastalarının %15 ile %20'sinde yüksek seviyelerde IgG veya IgM antikörleri bulunur. Buna ek olarak, akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda periodontal tedavinin, serum anti-kardiopilin IgG ve IgM konsantrasyonlarında anlamlı azalmalara neden olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Oral bakteriyel antijenler ile β 2GP1 arasındaki çapraz reaktivite sergileyen bu çalışmalar, oral mikroflorayı bir anti-kardiopilin kaynağı olarak ilişkilendirmektedir. Hipertansiyonlu periodontitis hastalarının, anti-kardiopilin IgM serum antikörlerinin yükseldiği ve bu antikörlerin hastalarda ateroskleroz riskini arttırdıkları düşünülmektedir.⁵⁷

Özetle, çapraz reaktif ve otoreaktif antikörler, erken veya ileri aterosklerotik lezyonlarda kronik enflamatuvar reaksiyonları artırabilir. Bu antikörlerin üretilmesi için önemli bir kaynak, periodontal patojenler ve periodontisteki konak antijenlerinin taklididir.

Dislipidemi

Total kolesterol ve serum lipidlerinin artması proaterojenik etkiye sahiptir. Klinik çalışmalarda, periodontitisli bireylerde dislipidemi gözlenirken, bu durumun periodontal tedavi ile düzeldiği de bulgular arasındadır. Periodontal hastalıkta gözlenen

dislipidemi, periodontitis ve aterogenez arasında olası bir bağlantı olarak yorumlanmaktadır.²⁰ Farklı gruplar tarafından yapılan çalışmalarda, periodontitisli bireylerde LDL seviyelerinin artışı gözlenirken HDL düzeylerinde azalma rapor edilmiştir.^{58,59}

İn vitro ortamda, eksojenöz LDL varlığında *P. gingivalis*'in köpük hücre oluşumunu uyardığı gözlenmiştir.⁶⁰ İntravenöz *P.gingivalis* enjeksiyonu yapılan farelerde ise, aterom oluşumunun arttığı, serum kolesterol ve LDL seviyelerinin de yükseldiği bulgular arasındadır.⁶¹

Özet olarak, klinik çalışmalarda periodontitis hastalarının serum örneklerinde kolesterol, LDL, VLDL, trigliserid (TG) düzeylerinde artış gözlenirken HDL de ise azalma kaydedilmiştir. Dolayısıyla periodontitis hastaları, aterojenik lipid profiline sahip risk grubu hastalar olarak değerlendirilmektedir.

Genetik Etki

Periodontitis ve KVH için konak tarafından belirli enflamatuvar süreçlere nasıl tepki verileceğini belirleyen genetik farklılıklar üzerine de çalışmalar mevcuttur. Genom çalışmaları tarafından KVH için yakınlık lokusu belirlenmiştir ve ANRIL lokusu koroner kalp hastalıkları ile ilişkili risk lokusu olarak tanımlanmıştır.⁶² Kronik ve AgP'li bireylerde de ANRIL varyantları gözlenmiştir.⁶³

Yakın dönemde yapılan genom çalışmalarında ANRIL ile birlikte PLG ve CAMTAI /VAMP3 lokusları da her iki hastalık ile ilişkili genler olarak belirlenmiştir.⁷⁷ Bu genetik ilişkiler iki hastalık arasında nedensel bir ilişkiyi kanıtlamasa da, her iki hastalığın da ortak yolların aktivasyonu ya da düzenlenmesinin bir sonucu olarak iki yönlü oluşabileceğini gösterebilir. Daha ileri araştırmalar, genetik riskin, periodontitis ile KVH arasındaki ilişkiye katkısının işlevsel önemi üzerine ışık tutacaktır.

PERİDONTAL TEDAVİNİN KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARA ETKİLERİ

Çeşitli çalışmalarda periodontal tedavinin bazı enflamatuvar ve akut faz belirteçlerinin seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Kök yüzeyi düzleştirme ve antibiyotik tedavisi ile CRP, TNF- α gibi mediyatörlerin serum seviyelerinde azalma gözlenmiştir.⁶⁴ Taylor ve ark., şiddetli periodontitis hastalarında tüm-ağız diş çekimini takiben CRP, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in tedaviden 12 hafta sonra anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir.⁶⁵ Periodontitis teşhisi konulan ve KVH olan bireylerde uygulanan periodontal tedaviye cevap olarak, sistemik enflamasyon mediyatörlerinde de benzer değişimler gözlenmiştir.⁶⁶ Bu çalışmaların aksine, bazı çalışmalarda ise periodontal tedavi sonrası akut faz reaktanlarının serum seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir. Kök yüzeyi düzleştirme

tedavisi uygulanan bireylerde tedaviden 6 hafta sonra serumda CRP, fibrinojen ve enflamatuvar sitokin seviyelerinde değişiklik bulunmamıştır.⁶⁷ Japon toplumunda yapılan bir çalışmada ise CRP ve IL-6 başlangıç seviyeleri başka popülasyonlara kıyasla daha düşüktür ve tedavi sonrası serum seviyelerinde anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.⁶⁸

Sistemik enflamasyon olmadığında 1mg/ml hsCRP seviyesi KVH için düşük risk seviyesini gösterirken, 3mg/ml hsCRP düzeyi ile riskin yaklaşık 2 katına çıktığı belirtilmiştir.⁶⁹ Cerrahi olmayan periodontal tedaviyi takip eden 1 ay içerisinde sistemik enflamatuvar mediyatörlerde geçici artış ve endotel fonksiyonunda azalmanın olağan dışı olmadığı vurgulanmıştır. İlk bir aylık dönemin ardından enflamasyon ile ilişkili parametrelerin seviyeleri azalmış ve 6. ayda CRP seviyeleri başlangıç seviyesine gerilemiştir.⁷⁰

2012 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında, periodontitisli bireylerde periodontal tedaviden 2-6 ay sonra CRP düzeylerinde 0.23 mg / L azalma ($p < 0.0001$) bildirilmiştir.⁷¹ KVH tanısı konulan hastalarda periodontal tedaviden 6 ay sonra CRP'nin 2.7 ± 1.9 'dan 1.8 ± 0.9 mg / L'ye ($p < 0.05$) gerilediği gözlenmiştir.⁷² Yakın dönemde yapılan randomize kontrollü klinik bir çalışmada ise periodontal tedaviden 6 ay sonra endotel fonksiyonunda iyileşme kaydedilmiştir.⁷³

Enflamatuvar belirteçler dışında periodontal tedavinin lipid profilleri üzerine olan etkileri de farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Losche ve ark., periodontal tedavi sonrasında total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde farklılık gözlemezken farklı araştırma grupları ise total kolesterol ve LDL seviyelerinin tedavi sonrası azaldığını raporlamışlardır.^{74,75} Bir başka çalışmada periodontal tedavinin dolaşımdaki okside LDL seviyesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.⁷⁶

Bulgular periodontal tedavinin sistemik enflamasyon belirteçlerinde azalmaya ve aterosklerik lipid seviyelerinde olumlu değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir. Ancak KVH oluşumu ve ilerlemesi üzerine periodontal tedavinin yararlarını belirlemede daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Periodontal hastalığın KVH için bir risk faktörü olduğuna dair bulguların artması ve her iki hastalıktan etkilenen bireylerin sayısının fazla olması, klinisyenlerin bu hastaların tedavisinde genel kriterler belirlemelerini gerektirmektedir. Aşağıdaki kriterler hekimler tarafından dikkate alınmalıdır.

1. KVH öyküsü olan hastalarda periodontal durum, klinik ve radyolojik olarak belirlenmeli ve diş hekimleri dental yaklaşımlar için AHA kurallarına uymalıdır.
2. KVH risk faktörü olan bireyler rutin tıbbi değerlendirmelere sahip olmalıdır. Ayrıca tıp

hekimleri bu hastalarda gerekli periodontal tedaviler için diş hekimlerine yönlendirmelidir.

3. Hastalar, sistemik enflamasyon ve bakteriyeminin olası etkileri konusunda bilgilendirilmelidir.
4. Her iki durumun gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini kontrol altında tutmak için diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri hastalara tavsiye edilmelidir.

Epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar, proaterojenik lezyonların gelişiminde bakteriyemi mekanizmasının varlığını desteklemektedir. Uygun periodontal tedavinin sistemik enflamasyon seviyelerini azalttığına ve enflamasyon ile ateroskleroz arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur. Ancak, doğru biyolojik mekanizmanın belirlenmesi ve iki hastalık arasındaki nedensel ilişkinin gösterilebilmesi için daha fazla girişimsel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013; 84: 24-29.
2. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1:821-78.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3: 442.
4. Mitchell ME, Sidawy AN. The pathophysiology of atherosclerosis. *SeminVasc Surg* 1998; 11:134-141.
5. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanism. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:456-60.
6. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989; 298:779-81.
7. Rutger Persson G, Ohlsson O, Pettersson T, Renvert S. Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24(23):2108-15.
8. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306(6879):688-91.
9. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95(5):559-69.
10. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125(20):2520-2544.
11. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000 1997; 14:112-143.
12. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2014; 64(1): 57-80.
13. Hinrichs JE, Novak MJ. Classification and Epidemiology of Periodontal Diseases. Newman MG, Takei HH, Kolokkevold PR, Carranza FA, editors. Carranza's Clinical Periodontology. Saunders/Elsevier Publication; 2012. p 34-35.
14. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol* 1999; 4:32-38.
15. Zambon JJ. Periodontal diseases: microbial factors. *Ann Periodontol* 1996; 1(1):879-925.
16. Graves DT, Fine D, Teng YT, Van Dyke TE, Hajishengallis G. The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 89-105.
17. Hou LT, Liu CM, Liu BY, et al. Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontol Res* 2003; 38: 247-254.
18. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54, 2129-2138.
19. Van Dyke TE, Van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Periodontol* 2013; 84(4 suppl):S1-S7.
20. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2013; 84(4 suppl):51-69.
21. Prochnau D, Lehmann M, Straube E, Figulla HR, Rödel J. Human cytomegalovirus induces MMP-1 and MMP-3 expression in aortic smooth muscle cells. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2011; 58(4):303-317.
22. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol* 2011; 38: 60-84.
23. Teles R, Wang CY. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis* 2011; 17: 450-461.
24. Gibson FC, Genco CA. Porphyromonas gingivalis mediated periodontal disease and atherosclerosis: disparate diseases with commonalities in pathogenesis through TLRs. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 3665-3675.
25. Abd TT, Eapen DJ, Bajpai A, Goyal A, Dollar A et al. The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13: 154-161.
26. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009; 55: 209-215.
27. Anand SS, Yusuf S. C-reactive protein is a bystander of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2092-2096.
28. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegard J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 2003; 24:2099-2107.
29. Pejčić A, Kesic LJ, Milasin J. C-reactive protein as a systemic marker of inflammation in periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 407-414.
30. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1172-1179.

31. Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S. High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 219-224.
32. Malali E, Basar I, Emekli-Alturfan E, et al. Levels of C-reactive protein and protein C in periodontitis patients with and without cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemos Thromb* 2010; 37: 49-54.
33. Pradeep AR, Daisy H, Hadge P. Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 in periodontal health and disease. *Arch Oral Biol* 2009; 54 (5):503-9.
34. Pradeep AR, Daisy H, Hadge P. Serum levels of monocyte chemoattractant protein-1 in periodontal health and disease. *Cytokine* 2009; 47(2):77-81.
35. Kuhlencordt PJ, Gyurko R, Han F, et al. Atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice. *Circulation* 2001; 104(4):448-54.
36. Ramírez JH, Arce RM, Contreras A. Periodontal treatment effects on endothelial function and cardiovascular disease biomarkers in subjects with chronic periodontitis: protocol for a randomized clinical trial. *Trials* 2011; 12:46.
37. Joseph R, Nath SG, Joseraj MG. Elevated plasma homocysteine levels in chronic periodontitis: a hospital-based case-control study. *J Periodontol* 2011; 82(3):439-44.
38. Bhardwaj S1, Prabhuji ML, Karthikeyan BV. Effect of non-surgical periodontal therapy on plasma homocysteine levels in Indian population with chronic periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2015; 42(3):221-7.
39. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998; 3: 108-120.
40. Hajishengallis G, Sharma A, Russell MW, Genco RJ. Interactions of oral pathogens with toll-like receptors: possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol* 2002; 7:72-78.
41. Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, et al. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 287-294.
42. Tuomainen AM, Jauhiainen M, Kovanen PT, Metso J, Paju S, Pussinen PJ. Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apo E-deficient mice. *Microb Pathog* 2008; 44:111-117.
43. Kuula H, Salo T, Pirila E, et al. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis. *Infect Immun* 2009; 77: 850-859.
44. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 43-62.
45. Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 1993; 38: 73-74.
46. Sahingur SE, Sharma A, Genco RJ, DeNardin E. Association of increased levels of fibrinogen and the -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74: 329-337.
47. Taylor BA, Tofler GH, Carey HM, et al. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res* 2006; 85: 74-78.
48. Alexander KS, Madden TE, Farrell DH. Association between gamma fibrinogen levels and inflammation. *J Thromb Haemost* 2011; 105: 605-609.
49. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melandri, G. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 188-192.
50. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, et al. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases, and periodontal infections in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1532-1537.
51. Van Eden W, Wick G, Albani S, Cohen I. Stress, heat shock proteins, and autoimmunity: how immune responses to heat shock proteins are to be used for the control of chronic inflammatory diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1113: 217-237.
52. Tabeta K, Yamazaki K, Hotokezaka H, Yoshie H, Hara K. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 285-93.
53. Yamazaki K, Ohsawa Y, Itoh H, et al. T cell clonality to Porphyromonas gingivalis and human heat shock protein 60s in patients with atherosclerosis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 160-7.
54. Schenkein HA, Berry CR, Burmeister JA, et al. Anti-cardiolipin antibodies in sera from patients with periodontitis. *J Dent Res* 2003; 82: 919-922.
55. Blank M, Krause I, Fridkin M, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2002; 109; 797-804.
56. Gunupati S, Chava VK, Krishna BP. Effect of phase I periodontal therapy on anti-cardiolipin antibodies in patients with acute myocardial infarction associated with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82: 1657-1664.

57. Turkoglu O, Baris N, Kutukculer N, Senarslan O, Guneri, S, Atilla G. Evaluation of serum anti-cardiolipin and oxidized low-density lipoprotein levels in chronic periodontitis patients with essential hypertension. *J Periodontol* 2008; 79: 332-340.
58. Nibali L., D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 931-937.
59. Rizzo M., Cappello F, Marfil R, et al. Heat-shock protein 60 kDa and atherogenic dyslipidemia in patients with untreated mild periodontitis: a pilot study. *Cell Stress Chaperones* 2012; 17: 399-407.
60. Kuramitsu HK, Kang IC, Qi M. Interactions of *Porphyromonas gingivalis* with host cells: implications for cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2003; 74: 85-89.
61. Hashimoto M, Kadowaki T, Tsukuba T, Yamamoto K. Selective proteolysis of apolipoprotein B-100 by Arg-gingipain mediates atherosclerosis progression accelerated by bacterial exposure. *J Biochem* 2006; 140: 713-723.
62. Consortium, W. T. C. C. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-678.
63. Schaefer AS, Richter GM, Groessner-Schreiber B, et al. Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000378.
64. Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, et al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74: 1231-1236.
65. Taylor BA, Tofler GH, Carey HM, et al. Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res* 2006; 85: 74-78.
66. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol* 2009; 80: 786-791.
67. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 334-340.
68. Yamazaki K, Honda T, Oda T, et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res* 2005; 40: 53-58.
69. Ridker P. Intrinsic fibrinolytic capacity and systemic inflammation: novel risk factors for arterial thrombotic disease. *Haemostasis* 1997; 27(Suppl. 1):2-11.
70. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J Periodontol* 2013; 84(4 suppl):85-105.
71. Freitas CO, Gomes-Filho IS, Naves RC, et al. Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(1):1-8.
72. 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.
73. Tonetti M, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356:911-20.
74. Losche W, Marshal GJ, Apatzidou DA, Krause S, Kocher T, Kinane DF. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 640-644.
75. Oz SG, Fentoglu O, Kilcarslan A, et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *South Med J* 2007; 100: 686-691.
76. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, et al. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 188-192.
77. Aarabi G, Zeller T, Seedorf H, et al. Genetic Susceptibility Contributing to Periodontal and Cardiovascular Disease. *J Dent Res* 2017; 96: 610-617.

Yazışma Adresi:

S. Selva SÜME KEŞİR
Kırıkkale Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji AD, Kırıkkale, Türkiye
Tel : +90 318 224 49 27
Tel : +90 534 223 15 94
E-mail : selva@bu.edu