

PERİODONTİTİS KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞA NEDEN OLUR MU?

Dt. Özlem ÖZER*

Yrd.Doç.Dr. Burak DEMİRALP *

DOES PERIODONTITIS CAUSE CARDIOVASCULAR DISEASE ?

ÖZET

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, periodontitisin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olabileceğini bildirmektedir. Periodontitis gibi persistan enfeksiyonlar iltihabi ve immün cevabı indükleyerek, aterogenez, koroner kalp hastalıkları ve miyokard enfarktüsünün gelişiminde rol oynayabilir. Bu literatür derlemesinde hem periodontitis hem de kardiyovasküler hastalıkta rol oynadığı düşünülen immünolojik ve iltihabi mekanizmalar ve ortak predispozan faktörler tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, gingivitis, kardiyovasküler hastalıklar

ABSTRACT

It has been suggested that periodontitis can be risk factor for cardiovascular diseases. Persistent infections like periodontitis may stimulate infectious and immune response and cause the development of atherogenesis, coronary heart disease and myocardial infarction. In this literature review similar immune and infectious mechanisms that take place in the development of both periodontitis and cardiovascular disease and common predisposing factors have been discussed.

Key Words: Periodontitis, gingivitis, cardiovascular disease

Gingivitis ve periodontitis kronik enfeksiyöz hastalıklardır. Periodontal enfeksiyonlar, yaklaşık 350 bakteri türünün yer aldığı kompleks mikroflora ile ilişkilidir. Bunlar predominant olarak anaerobik gram negatif çomaklardır. Dişeti bağ dokusunda ve alveoller kemiğin proksimalinde gram pozitif bakterilerle birlikte kok, çomak, filament ve spiroketleri içeren gram negatif bakterilerin varlığı gösterilmiştir¹. Bu mikrofloranın dolaşma anatomik yakınlığı, bakteriyemi riskini ve bakteri ürünleri ve immün komplekslerin sistemik yayılımını kolaylaştırabilir. Diş çekimi, periodontal ve endodontik tedavi gibi dental işlemler, mikroorganizmaların oral kaviteden dolaşıma taşınmasına neden olabilir. Mikroorganizmalar ve ürünleri sulkuler epitel yoluyla da dolaşıma geçebilirler². Bakteriyemi,

kalp kapağı hastalığı ya da vasküler hastalığı olan bireyler için yaygın olarak enfektif endokardit ve miyokardiyal ya da serebral enfarktüse yol açabilen potansiyel bir tehlikedir.³Periodontal enfeksiyonlar sistemik sağlıkta da belirgin rol oynayabilirler. Diş fırçalama ve çığneme gibi rutin günlük fonksiyonlar sırasında bakteriyemiye maruz kalma süresi, dental işlemlerden çok daha fazladır. Periodontal hastalık, virulans mikroorganizmalar için rezervuar oluşturduğundan hastada bakteriyemi insidansını artıran bir faktördür. Enfektif endokardit vakalarının %8'inin, dental işlem uygulanmayan periodontal ya da dental enfeksiyonu olan hastalar olduğu bildirilmiştir.⁴ Page,orta-şiddetli periodontitisli hastalarda,subgingival biofilmle direkt olarak kontakta olan cep epitelinin total alanının, insan eli ayası büyüklüğünde olduğunu bildirmiştir⁵.

*Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

Kardiyovasküler hastalıklar, bütün dünyada primer ölüm nedenidir. Türkiye'de 2 milyon kalp hastası bulunmakta; ve her yıl 160.000 kişi bu nedenle hayatını kaybetmektedir⁶.

Kardiyovasküler hastalıklar :

- *Ateroskleroz
- * Koroner kalp hastalıkları :
Anjina (stabil, stabil olmayan)
Miyokard enfarktüsü (ME)
- * Serebral enfarktüs (felç, inme)
- *Kalp kapağı hastalıkları olarak sınıflandırılabilir.

Kardiyovasküler hastalıklar içinde oral enfeksiyonlar ve periodontitisle ilişkisi en iyi tanımlanmış olanı kalp kapağı hastalıklarıdır. Gelişmiş ülkelerde romatizmal hastalıkların belirgin düzeyde azalmasına rağmen, kalp kapağı hastalıkları kardiyak ölümlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Kalp kapağı anomalileri, mitral kapak prolapsı ile ilişkili mitral regurgitasyon; aort ya da biküspidin konjenital deformitesine bağlı aortik stenoz ve senil valver kalsifikasyonu içerir. Oral kavite kaynaklı bakteriyemiler hasarlı kalp kapaklarında bakteriyel endokardit gelişmesine yol açabilir^{7,8}.

Enfektif endokardit (EE) kalp kapağı ve kardiyak dokunun mikrobiyal enfeksiyonudur. Klinik olarak akut (6 haftadan kısa) ya da subakut (6 haftadan uzun) seyredebilir. EE, bilinen kapak lezyonu olmayan hastalarda da gelişebilir. Ancak kalp protezi taşıyan hastalarda EE gelişme riski daha fazladır. Spontan olarak gelişebildiği gibi, fokal enfeksiyon odaklarının sonucu olarak da ortaya çıkabilir⁹.

Periodontitisli hastaların %43'ünde sondalama sonrası bakteriyemi olduğu gösterilmiştir¹⁰. Bunun yanında çiğneme, diş fırçalama gibi günlük aktiviteler sırasında da odontojenik bakteriyemi olduğu rapor edilmiştir. Odontojenik bakteriyemi şiddeti ve insidansı, oral dokular manipüle edilmeksizin, periodontitis veya fokal enfeksiyon varlığında artış gösterir^{9,11,12}.

Proflaktik yaklaşımlar, oral kavitede, deride, üst solunum yolu, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde bakteriyemiye azaltmaya yöneliktir. Risk grubu hastalarda antibiyotik proflaksisi kanamalı bütün işlemlerde önerilmektedir. Eğer birkaç işlem yapılması gerekiyorsa, rezistan mikroorganizma gelişimini azaltmak için iki girişim arasında 9-14 gün olması gerekir¹³⁻¹⁵.

Risk Grubu Hastalar

- * Kalp kapağı protezi taşıyan hastalar
- * Geçirilmiş, EE
- * Konjenital kardiyak malformasyonlar
- * Romatizmal kalp hastalığı
- * Mitral kapak prolapsı
- *Valvar disfonksiyona yol açan durumlar

American Heart Association (A.H.A)- 1997

- 2 gr. Amoksisilin (1 saat önce)
- 600 mg. Klindamisin (1 saat önce)

Kardiyovasküler hastalık için tanımlanan risk faktörleri, klasik risk faktörleri ve yeni potansiyel risk faktörleri olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

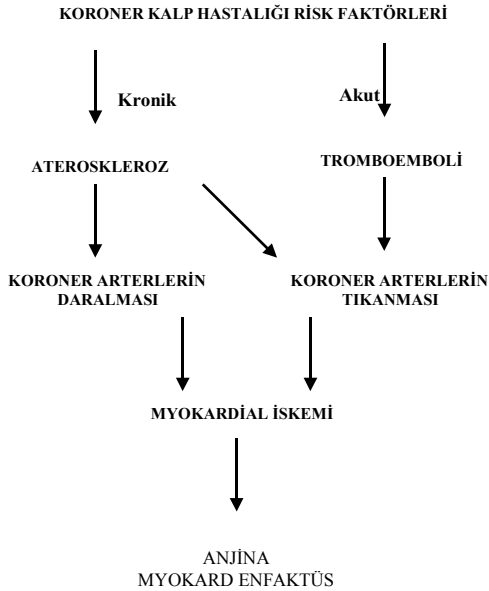
Klasik risk faktörleri :

1. Sigara
2. Obesite
3. Serum kolesterol düzeyi
4. Hipertansiyon

Yeni potansiyel risk faktörleri:

1. Plazma homosistein düzeyinde artış
2. Mental stres
3. Akut egzersiz
4. Enflamasyon markerlarında artış [C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen]

Koroner arter hastalıklarında rol oynayan risk faktörleri, akut (tromboembolik olayın tetiklenmesi) veya kronik (ateroskleroz) mekanizmalarla; miyokardiyal iskemi, anjina, ME gibi kardiyak olayların gelişmesine neden olur¹⁶(Şekil 1).



Şekil 1: Koroner kalp hastalığı risk faktörleri

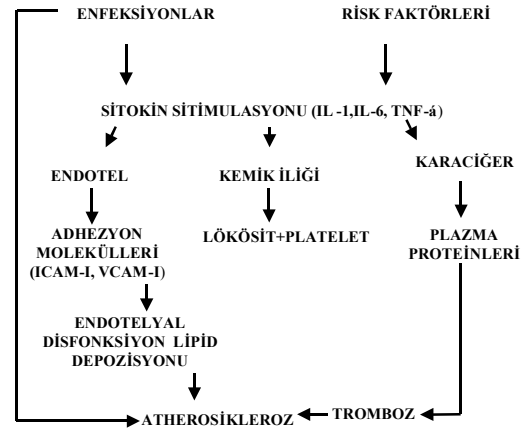
1. Ateroskleroz: Endotelin yaralanması sonucu gelişen kronik enflamatuvar süreç olarak tanımlanmıştır¹⁷.

2. Tromboembolik olayın tetiklenmesi: Aterom plağının yırtılması ve pıhtı oluşumu arteriyel tıkanmaya neden olarak iskemik atakların gelişmesinde rol oynar.

Enfeksiyonların endotelial yaralanmadaki rolü

Arteriyel enflamasyonun bir nedeni de spesifik mikroorganizmalarla direkt enfeksiyon olabilir. Karotid arterlerin, *Chlamydia Pneumoniae*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Helicobacter Pylori* gibi mikroorganizmalar tarafından enfekte edildiği gösterilmiştir¹⁸.

Endotelial Yaralanmada Enfeksiyonların Rolü



Şekil-2: Endotelial yaralanmada enfeksiyonların rolü

Enfeksiyonlar ve doku yaralanması, monosit, lenfosit ve endotelial hücrelerden interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) gibi pro-enfla-

mauar sitokinlerin stimülasyonuna neden olurlar.¹⁹

Bu sitokinlerin salınımı iltihabi cevaptaki 3 temel mekanizmayı regüle eder.

1.Endotelden adhezyon moleküllerinin ekspresyonu: Enflamasyon bölgesinde, dolaşımdaki lökositlerin damar duvarına yapışmasını sağlar. İnterselüler adhezyon molekülü (ICAM-I), vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-I) gibi adhezyon moleküllerinin aterosklerotik lezyonlarda, normal arterlere göre daha yüksek düzeyde bulunduğu gösterilmiştir^{20,21}.

2.Lökosit ve trombositlerin kemik iliğinden dolaşıma salınması: IL-6 bu basamakta önemli rol oynar. Kemik iliğinden dolaşıma lökosit ve trombosit salınımı, lökosit ve nötrofil sayısında artışa neden olur. Bu artış tromboz riskini artırarak aterosklerozu indükleyebilir. Yapılan çalışmalar, lökosit sayısındaki artışın kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir prediktör olduğunu göstermiştir²².

3. Karaciğerden plazma proteinlerinin salınımı: IL-6 ve diğer pro-enflamuar sitokinler, hepatik protein sentezini değiştirerek, CRP, SAA ve fibrinojen sentezini artırırken; albumin ve lipoprotein sentezini azaltır.

Günümüzde, plazma CRP düzeyinde artış akut doku yaralanmasında erken bulgu olarak kullanılmaktadır. Çünkü, fibrinojen ve diğer hepatik proteinlerden çok daha önce artış göstermektedir. Plazma CRP düzeyi, klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskiyle anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur^{22,23}.

Yapılan birçok çalışmada fibrinojen ve kan viskozitesindeki artışın, kardiyovasküler hastalık riski ve arteriyel lezyonun yaygınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁴⁻²⁶

Periodontitis ve koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma 1989 yılında, Mattila ve ark. tarafından yapılmıştır. Total dental indeks (TDI) skorlarının, ME geçiren hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir²⁷.

Kardiyovasküler hastalıklar ve periodontitis ilişkisini inceleyen vaka-kontrol ve cross-sectional çalışmaları, longitudinal çalışmalar takip etmiştir. Koroner yetmezlik ve mortalitenin değerlendirildiği, 9760 kişi üzerinde yürütülen prospektif bir çalışmada, periodontitisli bireylerde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin %25 daha fazla olduğu gösterilmiştir²⁸.

Çalışma grubunu 44.119 kişinin oluşturduğu bir diğer çalışmada, diş sayısı 10'dan az olan periodontitisli bireylerde fatal ya da non-fatal ME gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir²⁹. Benzer şekilde Morrison ve ark.'larının 1999 yılında yaptıkları çalışmada şiddetli gingivitis ve diş kaybının koroner kalp hastalığı ve felçle ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁰.

Diğer taraftan fatal koroner kalp hastalığı ve felcin değerlendirildiği çalışmada, periodontitis ve kardiyovasküler hastalık arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir³¹.

Emingil ve ark.'nın, ME geçiren ve koroner kalp hastalığı bulunan bireyler üzerinde yürüttüğü bir diğer çalışmada, cep derinliği ve sondlamada kanama değerlerinin ME geçiren hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir³². Bu çalışmanın sonuçları, periodontal enfeksiyonların tromboembolik olayın tetiklenmesinde rol oynayarak akut kardiyak problemlerin gelişmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

2002 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise, anjiyografik olarak tanımlanmış koroner yetmezliği olan bireylerde kemik ve ataçman kaybı değerlerinin, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir³³.

Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilen plazma CRP, fibrinogen ve lökosit sayısı gibi parametreler periodontitisle ilişkili bulunmuştur³⁴.

Periodontal Enfeksiyonların aterosikleroza dönüşme mekanizmaları

1. Enfeksiyöz ajanların aterom oluşumunda direkt etkileri
2. Enfeksiyonla tetiklenen indirekt ya da konak ilişkili etkiler
3. Periodontal hastalık ve ateroskleroz gelişimi için ortak genetik yatkınlık
4. Ortak risk faktörleri

Aterom formasyonunda enfeksiyöz ajanların direkt etkileri

1. Endarterektomiler sırasında elde edilen aterom plaklarında *Porphyromonas gingivalis* (*P. Gingivalis*), *Tannerella forsythensis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A.a.*), ve *Prevotella Intermedia* (*P. Intermedia*) izole edilmiştir^{35,36}.

2. Hücre kültürü çalışmalarında *P. gingivalis*'in koroner endotele invaze olduğu gösterilmiştir³⁷.

3. Hayvan çalışmalarında, enfeksiyonun serum CRP ve SAA düzeyini yükselttiği; aterosklerotik plak kalsifikasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir³⁸.

4. *P. gingivalis* ve *Streptococcus sanguis*'in bazı türlerinin 'platelet aggregation-associated protein' (PAAP) ekspresyonu ve selektif olarak trombosit agregasyonuna neden olduğu gösterilmiştir³⁹.

Enfeksiyonla tetiklenen indirekt veya konak-ilişkili etkiler

1. Periodontitisin, plazma CRP, fibrinogen ve lökosit sayısında artışa neden olarak akut faz cevabını indükleyebileceği olası bir mekanizmadır⁴⁰.

2. Periodontal enfeksiyon sırasında oluşan düşük düzeyde bakteriyemi (bakteriyel LPS) konak cevabını uyararak; endotel bütünlüğünün bozulmasına, trombosit fonksiyonunun değişmesine ve tromboembolik olayın gelişmesine neden olabilir.

3. Periodontal organizmalar, kalp dokusuyla çapraz reaksiyona giren proteinler içerebilirler. *Tannerella forsythensis* ve *P. gingivalis*'in oluşturduğu heat-shock protein-60 (HSP-60), memeli heat-shock proteiniyle homoloji göstermektedir⁴¹.

4. IL-1, TNF- α , IL-6, prostoglandin E₂ (PGE₂) gibi enflamuar sitokinlerin salınımı, damar endotelinin uyarılmasını ve aterom formasyonunu indükleyebilir^{42,43}.

Genetik predispozisyon

Kalp hastalıkları ve periodontitis gibi yaygın hastalıklar, monogenik ya da tek bir kromozoma bağlı anomalilerden farklı olarak, çok sayıda gen ve çevresel faktörle ilişkili oldukları için kompleks hastalıklardır.

Gen polimorfizmleri, birtakım biyokimyasal mekanizmalar üzerindeki etkileri nedeniyle kompleks hastalıklarda, hastalık riskini modifiye eden ya da hastalığa yatkınlıkta rol oynayan faktörlerdir⁴⁴.

Hem kardiyovasküler hastalıklar hem de periodontitis enflamuar komponent içermektedir. Enflamasyon, yara iyileşmesi ve immün cevapta rol oynayan mediatörlerdeki genetik varyasyonlar, her iki hastalık için

ortak genetik predispozan olabilir. IL-1 her iki hastalığın patogenezinde rol oynayan proenflamuar bir mediatördür^{45,46}. IL-1 genlerindeki (IL-1a, IL-1b, IL-1ra) polimorfizmlerin, kronik periodontitis ve koroner arter hastalıkları dahil olmak üzere, romatoid artrit, ülseratif kolit, sistemik lupus gibi hastalıklarla ilişkili oldukları gösterilmiştir⁴⁷⁻⁴⁹.

Matriks metalloproteinazlar (MMP) aterosklerotik olayın patogenezinde önemli rol oynamaktadır⁵⁰. MMP-9 geninin promotör bölgesindeki polimorfizmin, koroner stenoz prevalansında artışa neden olduğu gösterilmiştir⁵¹. MMP aktivitesinde artış ya da farklılık, periodontal hastalığın patogenezinde de rol oynamaktadır⁵².

Nükleer faktor-kappa (NF-κB), iltihabi ve immün cevapta yer alan birçok geni regüle eden transkripsiyon faktörüdür⁵³. İnsan aterosklerotik lezyonlarından izole edilen NF-κB'nin aterosklerotik süreçte rol alan diğer genleri (adhezyon molekülleri, sitokinler: IL-2, IL-6, büyüme faktörleri...vb.) düzenlediği bilinmektedir⁵⁴. NF-κB, periodontitisteki inflamasyon ve aterosklerozdaki ortak mekanizmalardan biri olabilir.

Genetik ve çevresel faktörler tarafından kontrol edilen hiperenflamuar monosit/makrofaj fenotipi periodontitiste olduğu gibi aterosklerotik lezyonların gelişiminde de etkili olabilir⁵⁵.

Ortak Risk Faktörleri

1. Sigara:

Sigaranın periodontal hastalık için ana risk faktörlerinden biri olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir⁵⁶. Çalışmalar, sigara içen bireylerde, cep derinliğinin, ataçman ve kemik kaybının sigara içmeyen-

lere göre daha fazla ve şiddetli olduğunu göstermektedir. 12.000 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada sigara içenlerde periodontitis görülme riskinin içmeyenlere göre 4 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Sigara içim miktarına göre değerlendirildiğinde ise; günde 9 adet sigaradan az içen bireylerde periodontitis gelişme riskinin, içmeyenlere göre 2,79 kez daha fazla olduğu, günde 31 adet ve daha fazla sigara içenlerde ise bu oranın 6 katta çıktığı rapor edilmiştir⁵⁷. Genel olarak tüm dünya ele alındığında bu oran 1.5-7.3 arasında kabul edilmektedir⁵⁸.

Sigara diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan longitudinal bir çalışmanın sonuçları, sigara kullanımının iskemik kalp hastalıklarının %40'ndan fazlasında, primer neden olduğunu göstermiştir⁵⁹.

Sigara, koroner tromboza yol açan koroner plakların oluşmasına, destabilize olmalarına, plak ruptürüne, trombosit aktivasyonunun artmasına ve endotelial disfonksiyona neden olmaktadır⁶⁰⁻⁶².

2. Yaşam şekli:

Kişisel hijyen ve sağlığa verilen önem hem kardiyovasküler hastalıkların hem de periodontitisin gelişiminde belirleyici faktör olabilir. Bu nedenle periodontitis-kardiyovasküler hastalık ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar, benzer eğitim düzeyi ve sosyoekonomik koşullara sahip bireylerin oluşturduğu popülasyonlar üzerinde yürütülmelidir. Heterojen topluluklar üzerinde yapılan çalışmalarda iki hastalık arasında daha belirgin ilişkiler gösterilirken, sosyal yönden homojen olan gruplarda daha zayıf ilişki gösterilmiştir⁶³.

SONUÇ

Günümüzde birçok enfeksiyon hastalığı gibi, periodontitis de, kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak modifiye edilebilir bir risk faktörü olması hekimler açısından önem taşımaktadır. Sigara, stres, yaşam şekli gibi risk faktörleri her iki hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır. Bu ortak faktörlerin yanısıra, her iki hastalığa da zemin hazırlayabilecek genetik yatkınlık ve konak ilişkili mekanizmalar, kardiyovasküler hastalıklar ve periodontal enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi tam olarak açıklayamamaktadır. Binlerce kişi üzerinde yürütülen bir çok çalışma, periodontitis ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Oral enfeksiyon kaynaklı bakteriyemilerin, aterosikleroza yol açan etyolojik faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Ancak literatür bilgileri değerlendirildiğinde, her iki hastalık arasında bir neden-sonuç ilişkisinden bahsetmek henüz mümkün değildir.

Periodontitis ve kardiyovasküler hastalıklar arasında nedensel bir ilişki var mıdır? Eğer varsa moleküler düzeyde hangi mekanizmalarla gerçekleşmektedir? Bu alanda yapılacak yeni çalışmalar konuya açıklık getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Haake SK, Nisengard RJ, Newman MG, Miyasaki KT. Microbial interactions with the host in periodontal disease. In: Clinical Periodontology Ed: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. 9th Ed. W.B Saunders Company. 2002:132-153
2. Mealey BL, Klokkevold PR. Periodontal medicine. In: Clinical Periodontology Ed: Newman MG, Takei HH, Carranza FA. 9th Ed. W.B Saunders Company. 2002: 229-245
3. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Systemic diseases caused by oral microorganisms. Endod Dent Traumatol 1994;10(2):57-65
4. Drangsholt MT. A new causal model of dental diseases associated with endocarditis. Ann Periodontol. 1998 Jul;3(1):184-96
5. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. Ann Periodontol.1998; 3(1): 108-120
6. Türk kalp vakfı bildirisi. 2002
7. Griffin BP. Valvular heart disease. In: Dale DC, Federman DD, editors. Scientific American Medicine. New York, NY: Scientific American Inc. 1999
8. Karchmer AW. Infective endocarditis. In:Dale DC, Federman DD, editors. Scientific American Medicine. New York, NY: Scientific American Inc. 1999
9. Cowper TR. Pharmacologic management of the patient with disorders of the cardiovascular system. Infective endocarditis. Dent Clin North Am 1996 ; 40:611-47
10. Daly C, Mitchell D, Grossberg D. Bacteremia caused by periodontal probing. Aust Dent. J 1996; 42:77-80
11. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997 ; 277:1794-1801
12. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population based, case-control study. Ann Intern Med 1998;129:761-769
13. Fay JT, O'Neal RB. Dental responsibility for the medically compromised patient IV. J Oral Med 1984; 39:218-225
14. Klimartin C, Munroe C. The dental management of the cardiac patient requiring antibiotic prophylaxis. J Can Dent Assoc 1986; 52:77-82
15. Klimartin C, Munroe C. Cardiovascular diseases and the dental patient. J Can Dent Assoc 1986; 52:513-518
16. Lowe GDO: Etiopathogenesis of cardiovascular disease: Hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. Ann Periodontol 1998;3:121
17. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-126

- 18.Grayston JT, Kuo C-C, Coulson AS. Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1995;92:3397-3400
- 19.Ebersole JL., Cappelli D. Acute phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000 2000; Jun (23): 19-49
- 20.Poston RN, Haskard Do, Coucher JR, Gall NP, Jhonson-Tidey RR. Expression of adhesion molecule 1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1992;140:665-673
- 21.Davies MJ, Gordon JL, Gaering AHJ. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin human atherosclerosis. *J Pathol* 1993; 171 :223-229
- 22.Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1477-1482
23. Danesh J, WhincupP, Walker M. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *Br Med* 2000; 321:199-204
24. ECAT Anjina Pectoris Study Group. ECAT anjina pectoris study: Baseline associations of hemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with anjina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 1993;14:8-14
25. Lowe GDO. Fibrinogen - a cardiovascular risk factor. Mannheim:Boehringer Mannheim, 1997.
- 26.Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J* 1998; 19:55-62
27. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Hattunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: Prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995; 20:588-592
28. DeStefano, F., Anda, R.F., Kahn, H. S., Williamson D.F. & Russel. C. M. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *British Medical Journal* 1993; 306:688-691
29. Joshipura, K.J., Rimm, E. B., Douglass, C. W., Tricopoulos, D., Ascherio, A.& Willet. W. C. Poor oral health and coronary heart disease. *Journal of Dental Research* 1996; 75: 1631-1636
- 30.Morrison, H. I., Ellison, L.F.& Taylor G.W. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *Journal of Cardiovascular Risk* 1999; 66:572-578
- 31.Hujoel, P., P., Drangsholt, M., Spiekerman. C. & DeRoven, T. A. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *Journal of Am Med Association* 2000; 284:1406-1420
32. Emingil G., Buduneli E., Aliyev A., Akilli A.& Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000; 71:1882-1886
- 33.Malthaner S. C., Moore S., Mills M., Saad R., Sabatini R., Takacs V., McMahan C. A., Oates W. T. Investigation of the association between angiographically defined coronary artery disease and periodontal disease. *J Periodontol* 2002;73:1169-1176
34. Wu T., Trevisan, M., Genco, R. J., Falkner, K. L., Dorn, J. P. & Sempos, C. T. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein and plasma fibrinogen. *American Journal of Epidemiology* 2000;151:273-282
- 35.Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J* 1999; 138:534-536
36. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M., Zeid M., Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71:1554-1560
- 37.Dorn BR, Dunn WA Jr., Progulske-Fox A. Invasion of aortic and human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 1999; 67:5792-5343
38. Chung HJ, Riche EL, Levy RS. Establishment of a mouse model of infection-induced atheroma formation. *J Dent Res* 2000;79(Spec. Issue):313(Abstr. 1356)
- 39.Herzberg, M. Platelets and bacterial infections. In: Gresele P, Page CP, Fuster V, Vermylen , eds. *Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001

- 40.Ebersole JL, Machen RL, Steffen ML, Willmann DE. Systemic acute phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:347-352
- 41.Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of the arterial wall. *Mol Med Today* 1996; 2 (9); 372-379
- 42.Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265:621-636
- 43.Yudkin YS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:972-978
- 44.Kornmann Kenneth S, Newman Micheal G. Role of genetics in assessment, risk, and management of adult periodontitis. *Periodontal Medicine*, 2000; 45-62
- 45.Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1;821-866
- 46.Preiss DS, Meyle J. Interleukin-1 concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol*1994; 65:423-428
- 47.Kornmann KS, Crane A, Wang H-Y. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997;24;72-77
48. Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation* 1999;99;861-866
- 49.Cox A, Camp NJ, Cannings C. Combined sib-TDT and TDT provide evidence for linkage of the interleukin 1 gene cluster to erosive rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet* 1999;8; 1707-1713
- 50.Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91;2844-2850
- 51.Henney AM, Ye S, Zhang B. Genetic diversity in the matrix metalloproteinase family. Effects on function and disease progression. *Ann NY Acad Sci* 2000; 902:27-37
- 52.Ryan ME, Golub LM . Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontol* 2000 2000; 24:226-238
- 53.Baldwin AS Jr. Series introduction: The transcription factor NF- κ B and human disease. *J Clin Invest* 2001;107:3-6
- 54.Romashkova JA, Makarov SS. NF- κ B is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signaling. *Nature* 1999;Sep 2;401:86-90
- 55.Beck J, Garcia J, Heiss G. et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-1137
56. Position paper. Tobacco use and the periodontal patient. *J Periodontol* 1999;70: 1419-1427
57. Tomar SL, Asma S. Smoking attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. *J Periodontol* 2000;71: 743-750
58. Papananou PN. Risk assessments in the diagnosis and the treatment of periodontal diseases. *J Dent Educ* 1998; 62: 822-829
- 59.Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel Lj. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol. *JAMA* 1999;282;231-242
- 60.Hubert HB, Holford TR, Kannel WB. Clinical characteristics and cigarette smoking in relation to prognosis of angina pectoris in Framingham. *Am J Epidermol* 1982;115:231-242
- 61.Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;13:1511-1515
62. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stopped smoking. *N Engl J Med* 1990;322:213-217
- 63.Hujoel PP. Does chronic periodontitis cause coronary heart disease? A review of the literature. *JADA* 2002;133:Suppl:31S-36S

Yazışma adresi:

Yrd.Doç.Dr. Burak Demiralp

Hacettepe Üniversitesi

Dişhekimliği Fakültesi

Periodontoloji Anabilim Dalı

06100 Sıhhiye- Ankara

Tel: 305 22 17

Fax: 312 76 92

e-mail: bdemirp@ttnet.net.tr