

Endodontik Tıp: Apikal Periodontitis Kardiyovasküler Hastalıklara Predispozan Etken Olabilir mi?

Endodontic Medicine: Can Apical Periodontitis Be a Predisposing Factor to Cardiovascular Diseases?

Eray CEYLANOĞLU^{1*} 
erayceylanoglu@kku.edu.tr

Dilek HANÇERLİOĞULLARI¹ 
dilekefebora@gmail.com

ÖZ

Apikal periodontitis (AP), pulpa dokusundaki polimikrobiyal enfeksiyon nedeniyle periradiküler alanda gelişen akut veya kronik inflamatuvar lezyon olarak bilinir. Enfekte pulpa dokusu, dentin debris, irrigasyon solüsyonlarının veya dolgu maddelerinin kök kanal tedavisi sırasında periapikal alana taşınmasıyla da oluşabilen, görülme sıklığı oldukça yüksek bir patolojidir. Endodontik tıp, endodonti bilimini pulpa ve periapikal doku patolojilerinin lokal incelenmesi ve tedavisinin ötesine taşımıştır; odontojenik enfeksiyonların romatoid artrit, diyabet, kalp hastalıkları gibi çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkisi incelenmiştir. İnflamatuvar mediatör salınımının yoğun olduğu kronik enfeksiyonda bakterilerin metastatik yolla bakteriyemiye neden olabileceği, uzak dokulardaki patolojiyi destekleyebileceği düşünülmektedir. Kronik oral enfeksiyonların dünyada mortalite ve morbidite oranı en yüksek hastalıklar arasında üst sıralarda yer alan kardiyovasküler hastalıklara predispozan etki olabileceği şüphesi gelişmiştir. Tedavi edilmemiş enfekte kök kanalları ve apikal periodontitiste yükseldiği tespit edilen inflamasyon göstergelerinin genel sağlığı etkileyebileceği düşünülmektedir. Endodontik enfeksiyonun sistemik bir hastalığa sebep olabileceği gibi sistemik hastalığın da endodontik enfeksiyonun patogenezinde rol alabileceği ayrıca endodontik tedavi görmüş dişlerin iyileşme sürecini de etkileyebileceği öne sürülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Endodonti; Periapikal periodontitis, Kardiyovasküler hastalıklar

Geliş: 06.04.2023

Kabul: 30.05.2023

Yayın: 28.08.2023

ABSTRACT

Apical periodontitis (AP) is known as an acute or chronic inflammatory lesion developing in the periradicular area due to polymicrobial infection in the pulp tissue. It is a pathology with a very high incidence, which can also occur when infected pulp tissue, dentin debris, irrigation solutions or filling materials are carried over to the periapical area during root canal treatment. Endodontic medicine has moved the science of endodontics beyond the local examination and treatment of pulp and periapical tissue pathologies; the relationship between odontogenic infections and various systemic diseases such as rheumatoid arthritis, diabetes and heart diseases was investigated. It is thought that in chronic infection where inflammatory mediator release is intense, bacteria may cause bacteremia via metastatic way and support the pathology in distant tissues. It is suspected that chronic oral infections may have a predisposing effect on cardiovascular diseases, which are among the diseases with the highest mortality and morbidity rates in the world. Inflammation indicators found to be elevated in untreated infected root canals and apical periodontitis are thought to affect general health. It has been suggested that apical periodontitis may cause a systemic disease, systemic disease may also play a role in the pathogenesis of endodontic infection and may also affect the healing process of endodontically treated teeth.

Keywords: Endodontics, Periapical periodontitis, Cardiovascular diseases

Received: 06.04.2023

Accepted: 30.05.2023

Published: 28.08.2023

Atıf/ Citation: Ceylanoğlu E., Hançerlioğulları D. Endodontik Tıp: Apikal Periodontitis Kardiyovasküler Hastalıklara Predispozan Etken Olabilir mi? NEU Dent J. 2023;5:133-8

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author

1. Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, Kırıkkale, Yahşihan



"This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Endodonti; pulpa ve periapikal dokuların patolojisini inceleyen, enfekte olmuş pulpa dokusunun biyomekanik preparasyonunun sonrasında sızdırmayan, biyoyumlu materyallerle doldurulması ve ulaşılamayan ekstradiküler enfeksiyon varlığında ise endodontik cerrahi uygulamasını içeren bir bilim dalıdır. Tedavi ve teşhiste ilk değerlendirmeler pulpanın durumuna yönelik olsa da nihai amaç sadece pulpanın korunması değil, apikal periodontitisin (AP) oluşmaması veya iyileştirilmesi için kök kanal sistemindeki enfeksiyonunun önlenmesidir.¹

AP esas olarak kök kanal enfeksiyonunun sonucunda gelişir. Mikrobiyal faktörler ve konakçı immün yanıtı arasındaki etkileşimden kaynaklanan periradiküler dokuların iltihaplanması ve mineralize dokuların rezorpsiyonu ile karakterize klinik bir durumdur.² Endodontik floradaki bakteriler apikal dokularda inflamatuvar süreci aktive edebilen lipopolisakkarit (LPS), lipoteikoik asit (LTA) ve endotoksin gibi virülans faktörlerine sahiptir. Pulpa nekrozu ve periapikal lezyonları olan dişlerin kök kanallarında Gram negatif bakterilerin baskın olduğu bilinmektedir.^{3,4} Gram negatif bakterilerin dış hücre duvarının ana yapısal bileşeni olan LPS ve bu bakterilerden salınan endotoksin AP'nin gelişiminde rol oynar.⁵ Multisellüller organizmalar arasında yapısal bir homoloğu olmayan LPS'nin bakterilerin en toksik bileşeni olduğu bilinmektedir.⁶ Konak doku ile karmaşık bir etkileşime girerek klinik semptomlara ve periapikal alanda rezorpsiyonuna neden olurlar.^{4,7} Aynı zamanda, kök kanal sistemi enfeksiyonu oluşumunda bir diğer etken olan, Gram pozitif bakterilerde bulunan LTA da pulpa ve periapikal dokularda LPS gibi patojenik özellikler gösterir.⁸ Fosfat içeren polimerlerin bir grubu olan LTA'lar birçok Gram pozitif bakterinin hücre duvarında ve plazma zarında bulunur ve bakterinin ölümünden sonra bile kök kanalında uzun süre kalarak kronik iltihaplanmaya neden olabilir.⁹ Çeşitli laktobasiller, streptokoklar ve basillerden ekstrakte edilen LTA'ların, humoral antikorlar (IgM, IgG ve IgA) üreten güçlü immünojenler olduğu tespit edilmiştir.⁶ Hem LPS hem LTA, CD 14 ve Toll-like reseptör sinyali yoluyla proinflamatuvar sitokinler olan tumor necrosis faktor alfa (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-8 (IL-8), interleukin-12 (IL-12)'yi aktive ederler.^{10,11} Düşük

konsantrasyonlarda LPS ve LTA konak savunma sistemini uyarırken, daha yüksek seviyelerde pulpa kaynaklı ağrı ve periradiküler inflamasyonu tetiklediği bildirilmiştir. Dental plakta bulunan *Provetella*, *Porphiromonas*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* türlerinin de AP'ye neden olan endodontik enfeksiyonlarda da rol oynayabileceği belirtilmiştir.¹² Akut ve ağrılı olabileceği gibi kronik ve asemptomatik de seyredebilen AP, 50 yaşında her iki bireyden birinde görülürken, bu oran 60 yaş üzerindeki bireylerde %62'ye kadar ulaşmaktadır.¹³

Literatürde son zamanlarda oldukça fazla önem kazanan endodontik tıp kavramı neredeyse milattan dört yüz yıl öncesine kadar dayanmakta ve sistemik hastalıklarla endodontik enfeksiyonlar arasındaki çift yönlü ilişkiyi içermektedir.¹ Hipokrat odontojenik enfeksiyon kaynağı olarak görülen şüpheli dişlerin çekilmesi ile romatoid artrit bulgularının gerilediğini belirtmiştir. 1891 senesinde Miller; çoğu sistemik hastalığın oral mikroorganizmaların varlığından kaynaklandığını ve ilgili dişlerin çekilmesi yerine kök kanallarının tedavi edilmesi gerektiğini, Frank Billings ise, tonsillektomi ve diş çekimi sonucu uzak dokularda gelişen enfeksiyonların iyileştiğini bildirmiştir.¹⁴ Dünya çapında en yaygın bulaşıcı olmayan hastalık olarak tanımlanan kardiyovasküler hastalıklar halk sağlığı için oldukça ciddi bir durumdur.¹⁵ Morbidite ve mortalitede dünya çapında oldukça yüksek orana sahip olan kardiyovasküler hastalıklarda oral mikroorganizmaların varlığı, riski artıran faktörler ve inflamasyon göstergelerinin AP gibi ağız içi kronik enfeksiyon varlığında kan değerlerinde yükselme görülmesi büyük bir endişe uyandırmış, kardiyovasküler hastalıklar ve AP arasında olası ilişkinin değerlendirilmesi ihtiyacı doğmuştur.¹⁶

Ateroskleroz kalp krizleri ve serebrovasküler hastalıkların en önemli sebebidir. Atar damar duvarlarının kalınlaşması ve sertleşmesi ile karakterize olan aterosklerozda; anatomik, fizyolojik ve davranışsal riskler, genetik yatkınlık güçlü bir etken olmakla birlikte kronik inflamatuvar bir süreci içermektedir.¹⁷ Atar damarların iç yüzeyini döşeyen endotel tabakasının disfonksiyonu aterosklerotik lezyonların oluşumunda ve ilerlemesinde major rol oynamaktadır.¹⁸ Ateroskleroz için değiştirilemeyen risk faktörleri olarak kalıtım, yaş, cinsiyet; değiştirilebilir risk faktörleri olarak hipertansiyon,

diyabet gibi kronik hastalıklar, sigara, dislipidemi, vücut kitle indeksi, total kolesterol, HDL kolesterol düşüklüğü sayılırken yeni tespit edilen risk faktörleri arasında koagülasyon eğilimini arttıran faktörler ve inflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF- α gibi) eklenmiştir.¹⁹ Aterosklerotik plaklarda oral bakterilerin varlığı doğrulanmıştır.²⁰ Oral bakterilerin dolaşıma katılarak bakteriyemiye arttırabileceği, ateroskleroza sebep olabileceği veya var olan kalp hastalığını şiddetlendirebileceği düşünülmüştür.²¹

Sigara tüketimi, ileri yaş, ırk, alkol kullanımı, sosyoekonomik durum, erkek cinsiyet, obezite ve diyabet gibi risk faktörleri hem kardiyovasküler hastalıklar hem de periodontitis için ortak risk faktörü olarak görülmüştür.²² AP'nin kardiyovasküler hastalığa sebep olabileceği gibi, yüksek kan basıncı ve diyabetin de tedavi öncesi endodontik enfeksiyonun iyileşmesinde rol oynayabileceği ayrıca endodontik tedavi görmüş dişlerin ağızda kalma süresinin bu sistemik hastalıklardan etkilenebileceği öne sürülmüştür.^{23,24}

Radyografik olarak tespit edilebilen endodontik kökenli periapikal lezyonların koroner kalp hastalığı oluşumundaki etkisini incelenmek amacıyla yaş ortalaması 47 olan 708 erkek hasta, her 3 yılda bir olmak üzere 32 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu süreçte hastaların %35'inde periapikal lezyon geliştiği ve lezyon tespit edilen hastaların da %23'ünün koroner kalp hastalığı tanısı aldığı rapor edilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık tanısı konmuş genç erkeklerde yaşlılara oranla daha fazla periapikal lezyon varlığı saptanmıştır.²⁵ Cerrahi olmayan endodontik tedavi gören diabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde kök kanal tedavisinin uzun süreli prognozu değerlendirildiğinde; diabet ve koroner hastalığı olan bireylerde diş çekim oranının oldukça yüksek olduğu, sistemik hastalıkların diş kaybına sebep olabileceği rapor edilmiştir.²⁶

Hücre adezyon molekülleri, immünoglobulinler, sitokinler, C reaktif protein (CRP) değerleri koroner kalp hastalığı riski için birer gösterge olarak değerlendirilmektedir. Diş kaynaklı enfeksiyonlarla akut miyokard enfeksiyonu arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmada CRP değeri ile radyolojik apikal lezyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış fakat; miyokard enfarktüsü geçirmiş

hastaların kötü ağız hijyenine sahip olduğu, miyokard enfeksiyonları ile kronik oral enfeksiyonlar arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür.²⁷

Cotti ve ark.²⁸ 20 ile 40 yaş arasındaki erkek katılımcılarda; dental muayene, fiziksel muayene, ekokardiyografi, endotel akış rezervi ölçümü ve aterosklerotik lezyon varlığında yükselen IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , asimetrik dimetilarginin (ADMA) seviyeleri değerlendirildiğinde, AP'li genç hastalarda ekokardiyografide bir anormallik görülmezken, ADMA ve IL-2 seviyesinin yükselmesine bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonu görüldüğünü rapor etmişlerdir.

AP'li hastalarda yapılan moleküler çalışmalarda geniş bir anaerobik mikrobiota tanımlanmış ve *P. endodontalis* varlığı da sıklıkla gösterilmiştir.^{29,30} 5.297 koroner anjiyografi yapılan hastanın; serum lipopolisakkarit değerleri, *P. endodontalis* miktarı ve bakteri yüküne göre IgA/IgG seviyeleri değerlendirildiğinde kardiyolojik tanı ile anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen; popülasyonun yüzde 65,8'inde *P. endodontalis* subgingival düzeyde tespit edilmiştir.³¹ Periapikal lezyon skoru yüksek hastalarda *P. endodontalis* miktarı ve serum IgA/IgG'nin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar; kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerinin belirlenmesinde oral patolojilerin göz önüne alınması gerektiği sonucunu desteklemektedir.³²

Cinsiyet ve yaşa bağlı olmaksızın yüksek kan basıncının kardiyovasküler kalp hastalıkları için risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir. Kronik AP'li hipertansif hastalarda sistemik CRP, IL-6, fibrinojen seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür.³³

Oksidatif stresin, tip 2 diabetes mellitus, yaşlılık, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, akciğer ve karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli patolojik veya fizyopatolojik koşullara etkisi olduğu bilinmektedir.³⁴⁻³⁸ Periodontitis bulguları olan hastaların kronik AP'li kök dentinlerinde *Prevotella intermedia*, *Phorphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus*, *Peptostreptococcus micros* ve *Streptococcus intermedius* gibi periodontal patojenler bulunabilir ve bu patojenler enflamasyonun yoğunluğuna bağlı olarak lökositlerin kemotaksisi ile oksidatif hasar oluşturabilir. Bu süreç kemik rezorpsiyonuna neden olan bakteriyel patolojilerde en etkili patojenik mekanizmalardan

biridir. Birçok bilimsel kanıt, nötrofillerden patojenik bakterilere karşı gerçekleştirilen oksidatif hasarın sıklıkla kemik rezorpsiyonunun ilk basamağı olduğunu göstermektedir.³⁹ Kronik AP'li bireylerin bu şekilde oksidatif strese maruz kalması genel sağlığı etkileyebileceği gibi, aynı zamanda uygun endodontik tedavi ile sistemik oksidatif stresin düşürülmesi yukarıda belirtilen hastalıkların görülme riskini azaltabilir.⁴⁰

20-40 yaş arası erkek hastalarda, AP'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; endotel fonksiyonunu ölçmek için kullanılan akım aracılı dilatasyon (AAD) ve karotis arter intima media kalınlığı değerlerinin (KİMK) AP'li kişilerde bozulmuş, AAD ve KİMK'nin arttığı tespit edilmiştir. Bu durum kardiyovasküler hastalıklarla endodontik enfeksiyon arasında ilişki olabileceğini düşündürmüş ve sublinik aterosklerozun değerlendirilmesinde gerekli bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.⁴¹

Son dönemlerde; AP ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan hayvan deneylerinin sayısı artmıştır. AP'li sıçanlarda omega 3 çoklu yağ asitleri (ω -3 PUFA) ile terapötik takviye uygulanarak lipid profili ve kemik rezorpsiyonu Azuma ve ark.⁴² tarafından değerlendirilmiş, ω -3 PUFA verilmeyen AP'li sıçanlarda daha geniş kemik rezorpsiyonu ve daha yüksek inflamatuvar yoğunluk görülmüştür. Birden fazla AP odağının varlığının trigliserit düzeylerini artırabileceği tespit edilmiştir. Ayrıca; omega 3 takviyesinin AP'li sıçanlarda trigliserit düzeylerini ve periapikal dokuların kemik rezorpsiyon alanlarını azaltabileceği rapor edilmiştir.⁴² Wistar sıçanlarında yapılan bir çalışmada ise; AP'nin trigliserit düzeylerindeki artışa neden olarak, ateroskleroz yokluğunda bile karotid arterin intima tabakasını kalınlaştırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada; periapikal lezyonlarda aterosklerozun inflamatuvar reaksiyonu ve kemik rezorpsiyonunu arttırdığı tespit edilerek çift yönlü ilişki görülmüştür.⁴³ Yetişkin wistar sıçanlarında yapılan bir başka çalışmada ise AP, oksidatif stres ve Na⁺/K⁺ ATPase (NKA) pompası arasındaki ilişkinin AP varlığında kalpte reaktif tür oluşumunu ve NKA aktivitesini artırdığı tespit edilmiştir.⁴⁴

AP ve kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olabileceğini açıklayan çalışmaların yanı sıra bu

ikisinin arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, AP'nin kardiyovasküler hastalık oluşumu için birincil sebep olarak değerlendirilemeyeceğini, kardiyovasküler hastalık risk değerlendirilmesinde birçok faktörün değerlendirilmesi gerektiğini vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır.^{45,46}

SONUÇ

Görülme sıklığı yüksek olan kardiyovasküler hastalıkların biyolojik süreçleri incelendiğinde AP ile ortak yönlerinin görülmesi aralarındaki ilişki konusunda şüpheleri iyice artırmıştır. Çalışmalarda, her ne kadar anlamlı sonuç elde edemeyenler fazla olsa da risk faktörlerinin, inflamatuvar değerlerin, bakteri çeşitliliğinin her ikisinde benzerlik göstermesi ve bu iki patolojinin birlikte görülmesi aralarında ilişki olabileceğini destekler niteliktedir.

Kök kanal enfeksiyonu veya periapikal patolojilerin kardiyovasküler hastalıkların görülmesinde tespit edilen majör risk faktörlerinden biri olmasına rağmen, mevcut hastalığın şiddetini veya genel sağlığı etkileyebileceği konusunda görüş birliği sağlanmıştır, bu konuda yapılacak uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışmada insanlardan ya da hayvanlardan elde edilen kaynaklar kullanılmadığından etik kurul onayı alınmamıştır.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkıları: Tasarım: EC, Veri toplama veya veri girişi yapma: EC, DH, Analiz ve yorum: EC, DH, Literatür tarama: EC, Yazma: EC

KAYNAKLAR

1. Ørstavik D, Pitt FT. Apical periodontitis: microbial infection and host responses. In: Ørstavik D, Pitt FT, editors. Essential Endodontology. Prevention and Treatment of Apical Periodontitis, 2nd ed. London, UK: Wiley-Blackwell;2007:179-91.
2. Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. Crit Rev Oral Biol Med. 2004;15:348-81.
3. Martinho FC, Chiesa WMM, Leite FRM, Cirelli JA, Gomes BPFA. Correlation between clinical/radiographic features and inflammatory cytokine networks produced by macrophages stimulated with endodontic content. J Endod. 2012;38:740-5.

4. Endo M, Martinho FC, Zaia AA, Ferraz CCR, Almeida JFA, Gomes BPFA. Quantification of cultivable bacteria and endotoxin in post-treatment apical periodontitis before and after chemo-mechanical preparation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2575-83.
5. Hong CY, Lin SK, Kok SH, Cheng SJ, Lee MS, Wang TM, et al. The role of lipopolysaccharide in infectious bone resorption of periapical lesion. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33:162-9.
6. Wicken A, Knox KW. Lipoteichoic Acids: A New Class of Bacterial Antigen: Membrane lipoteichoic acids can function as surface antigens of gram-positive bacteria. *Science*. 1975;187:1161-7.
7. Martinho FC, Chiesa WMM, Leite FRM, Cirelli JA, Gomes BPFA. Antigenic activity of bacterial endodontic contents from primary root canal infection with periapical lesions against macrophage in the release of interleukin-1 β and tumor necrosis factor α . *J Endod*. 2010;36: 1467-74.
8. Barbosa-Ribeiro M, De-Jesus-Soares A, Zaia AA, Ferraz CCR, Almeida JFA, Gomes BPFA. Quantification of lipoteichoic acid contents and cultivable bacteria at the different phases of the endodontic retreatment. *J Endod*. 2016;42: 552-6.
9. Zhao L, Chen J, Cheng L, Wang X, Du J, Wang F, et al. Effects of *Enterococcus faecalis* lipoteichoic acid on receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin expression in periodontal ligament fibroblasts. *Int Endod J*. 2014;47:163-72.
10. Bhakdi S, Klonisch T, Nuber P, Fischer W. Stimulation of monokine production by lipoteichoic acids. *Infect Immun*. 1991;59:4614-20.
11. Henderson B and MJC Wilson. Cytokine induction by bacteria: beyond lipopolysaccharide. *Cytokine*. 1996;8: 269-82.
12. Baumgartner JC, Siquera JF, Sedgley CM, Kishen A. Microbiology of endodontic disease. *Ingle's endodontics*. 2008;6:221-308.
13. Orstavik D. Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis. John Wiley & Sons. 2020.
14. Pallasch TJ, Wahl MJ. Focal infection: new age or ancient history? *Endod Topics*. 2003;4:32-45.
15. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati CN, Abbasi N. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392:1736-88.
16. Koletsi D, Iliadi A, Tzanetakakis GN, Vavuranakis M, Eliades T. Cardiovascular disease and chronic endodontic infection. Is there an association? A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:9111
17. Stöllberger C and J Finsterer. Role of infectious and immune factors in coronary and cerebrovascular arteriosclerosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2002;9: 207-15.
18. Cominacini L, Rigoni A, Pasini FA, Garbin U, Davoli A, Campagnola M, et al. The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *J Biol Chem*. 2001;276:13750-5.
19. Yılmaz G. Atorvastatin kullanan dislipidemi hastalarında tedavi öncesi ve 3 ay sonrası serum Paraokso-naz-1 ve okside LDL düzeyleri (Uzmanlık Tezi), Taksim eğitim ve araştırma Hastanesi, İstanbul. 2008.
20. Rafferty B, Jönsson D, Kalachikov S, Demmer RT, Nowygrod R, Elkind MS, Bush H Jr, Kozarov E. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med*. 2011;270: 273-80.
21. Tomás I, Diz P, Tobías A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2012;39: 213–28.
22. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, 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; 125:2520-44.
23. Fouad AFJ, Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. *J Dent Educ*. 2003;67: 459-67.
24. Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF, Association between systemic diseases and apical periodontitis. *J Endod*. 2016; 42:1427-34.
25. Caplan D, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, Garcia RI, et al., Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res*. 2006;85:996-1000.
26. Wang C-H, Chueh L-H, Chen S-C, Feng Y-C, Hsiao CK, Chiang C-P. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod*. 2011;37:1-5.
27. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, Zahorka D, Briseño B, Blettner M, et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *J Endod*. 2009;35:626-30.
28. Cotti E, Dessì C, Piras A, Flore G, Deidda M, Madeddu C, et al. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *J Endod*. 2011;37:1624-9.
29. Rôças IN, Siqueira JF Jr. Root canal microbiota of teeth with chronic apical periodontitis. *J Clin Microbiol* 2008; 46:3599-606

30. Siqueira JF Jr, Rôças IN, Alves FR, Silva MG. Bacteria in the apical root canal of teeth with primary apical periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:721-6
31. Liljestrand J, Mäntylä P, Paju S, Buhlin K, Kopra KAE, Persson GR, et al. Association of endodontic lesions with coronary artery disease. *J Dent Res*. 2016;95:1358-65.
32. Costa THR, de Figueiredo Neto JA, de Oliveira AMF, de Figueiredo Lopes e Maia M, de Almeida AL, Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *J Endod*. 2014;40:164-7.
33. Rashmi N, Galhotra V, Goel P, Rajguru JP, Jha SK, Kulkarni K. Assessment of C-reactive Proteins, Cytokines, and Plasma Protein Levels in Hypertensive Patients with Apical Periodontitis. *J Contemp Dent Pract*. 2017; 18:516-21.
34. Elbim C, Lizard G. Flow cytometric investigation of neutrophil oxidative burst and apoptosis in physiological and pathological situations. *Cytom., j. Int Soc Anal Cytol*. 2009;75:475-81.
35. Spiteller G. Is lipid peroxidation of polyunsaturated acids the only source of free radicals that induce aging and age-related diseases? *Rejuvenation Res*. 2010;13: 91-103.
36. Shao D, Oka S, Brady CD, Haendeler J, Eaton P, Sadoshima J. Redox modification of cell signaling in the cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52:550-8.
37. Ghoti H, Fibach E, Merkel D, Perez-Avraham G, Grisariu S, Rachmilewitz E. Changes in parameters of oxidative stress and free iron biomarkers during treatment with deferasirox in iron-overloaded patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2010;95:1433.
38. Kamboj SS, Sandhir R. Protective effect of N-acetylcysteine supplementation on mitochondrial oxidative stress and mitochondrial enzymes in cerebral cortex of streptozotocin-treated diabetic rats. *Mitochondrion*. 2011;11:214-22.
39. Steeves CH, Potrykus J, Barnet DA, Bearne SL. Oxidative stress response in the opportunistic oral pathogen *Fusobacterium nucleatum*. *Proteomics*. 2011;11: 2027-37.
40. Inchingolo F, Marelli M, Annibali S, Cristalli MP, Dipalma G, Inchingolo AD, et al. Influence of endodontic treatment on systemic oxidative stress. *Int J Med Sci*. 2013; 11:1-6.
41. Chauhan N, Mittal S, Tewari S, Sen J, Laller K. Association of apical periodontitis with cardiovascular disease via noninvasive assessment of endothelial function and subclinical atherosclerosis *J Endod*. 2019;45:681-90.
42. Azuma MM, Gomes-Filho JE, de Barros Morais Cardoso C, Pipa CB, Narciso LG, Bomfim SR, et al. Omega 3 fatty acids reduce the triglyceride levels in rats with apical periodontitis. *Braz Dent J*. 2018;29:173-8.
43. Conti LC, Segura-Egea JJ, Cardoso CBM, Benetti F, Azuma MM, Oliveira PHC, et al. Relationship between apical periodontitis and atherosclerosis in rats: lipid profile and histological study. *Int Endod J*. 2020;53:1387-97.
44. Barcelos RCS, Rosa HZ, Roversi K, dos Santos Tibúrcio-Machado C, Inchaki PT, Burger ME, et al. Apical periodontitis induces changes on oxidative stress parameters and increases Na(+)/K(+)-ATPase activity in adult rats. *Arch Oral Biol*. 2020;118:104849.
45. Fredrik F. Epidemiological aspects on apical periodontitis. Studies based on the Prospective Population Study of Women in Göteborg and the Population Study on Oral Health in Jönköping, Sweden. *Inst of Odontology. Dept of Endodontology/Oral Diagnosis*; 2007;11-78
46. Gomes MS, Hugo FN, Bilgert JB, Sant'Ana Filho M, Paddilha DMP, Simonsick EM, et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Int Endod J*. 2016;49: 334-42.