

DİŞ HEKİMLİĞİNDE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Güven KÜLEKÇİ

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İSTANBUL
gkulekci@istanbul.edu.tr

ÖZET

Kardiyovasküler hastalık ve periodontal hastalık erişkinlerde dünya çapında en yaygın rastlanan hastalıklardır. Periodontitis, subgingival bakteri biyofilmi ile başlayan lokal ve kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Son yıllarda periodontitisin sistemik inflamatuvar yanıtı artırdığı ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların olası bir risk faktörü olduğu konusunda kanıtlar artmıştır. Bu iki hastalığın birçok risk faktörü ortaktır. Bu ilişkinin daha iyi anlaşılması ve son bilgi doğrultusunda periodontitisli hastalarda birincil ve ikincil aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltacak bir yaklaşım sağlamak amacıyla Amerikan Kardiyoloji Dergisi ve Periodontoloji Dergisi 2009 Temmuz sayılarında bir ortak görüş makalesi yayımlanmıştır. Periodontal muayene sırasında kişisel periodontal risk değerlendirmesi ve tıbbi izleme, risk durumlarından habersiz olan kişilerin bu iki hastalık yönünden erken tanı ve uygun tedavisini kolaylaştırabilir.

Anahtar sözcükler: biyofilm, inflamasyon, kardiyovasküler hastalık, periodontitis, risk değerlendirmesi

SUMMARY

Risk Assesment for Cardiovascular Disease in Dentistry

Cardiovascular disease (CVD) and periodontal disease are among the most prevalent conditions affecting adults all over the world. Periodontitis is a localized, chronic inflammatory disease induced by subgingival bacterial biofilm. Periodontitis has been widely reported to be associated with an increase in the systemic inflammatory response, and has emerged as a possible risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases. These two diseases has shared many risk factors. A consensus report was published in July 2009 of the American Journal of Cardiology and the Journal of Periodontology for a better understanding of the link between atherosclerotic CVD and periodontitis and, on the basis of current information, an approach to reducing the risk for primary and secondary atherosclerotic CVD events in patients with periodontitis. Personalized periodontal risk assessment and medical screening during the periodontal examination may facilitate the early identification and appropriate treatment of people who are unaware of their risk status for these diseases.

Keywords: biofilm, cardiovascular disease, inflammation, periodontitis, risk assessment

Kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar koroner kalp hastalığı, ateroskleroz, akut miyokardiyal enfeksiyonlar, inme gibi çeşitli kalp ve damar ile ilgili durumları içerir. Olguların çoğunda alta yatan neden aterosklerozdur. Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında ölümlerin en başta gelen nedeni olarak yaklaşık % 30'undan sorumludur⁽⁴²⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2009 raporunda kardiyovasküler hastalık için sekiz risk faktörü sıralamıştır: Alkol kullanımı, sigara içme, yüksek kan basıncı, yüksek vücut kitle indeksi, yüksek kolesterol, yüksek kan şekeri, az

meyva ve sebze yeme ve hareketsiz yaşam. Bu risk faktörlerine bağlı kardiyovasküler ölüm oranları, orta gelirli Avrupa ülkelerinde % 72 oranı ile en yüksektir. Kardiyovasküler ölümler, yüksek gelirli ülkelerde düşük ve orta gelirli ülkelere göre daha ileri yaşlarda görülür. DSÖ'nün 2005 yılında yayımlanan Kalp Hastalığı ve İnme Atlası'nda Türkiye de verileriyle yer almaktadır⁽⁴³⁾. Örneğin Türkiye'de her bin kişi için koroner kalp hastalığına bağlı olarak kaybedilen sağlıklı yaşam yıl (Disability-adjusted life years=DALYs) oranı 16'dır. Bu oran yüksek gelirli ya da düşük gelirli ülkelerin iki katıdır.

Türkiye’de 1990 yılında başlamış ve düzenli olarak sürdürülen eşsiz bir kardiovasküler tıp projesi olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmalarına göre ülkemizde yaşı 20’nin üzerinde olan her bin erkekten 90’nında ve kadınların da 71’inde kalp ve damar hastalığı mevcuttur. Kalp damar hastalığı dağılımında Karadeniz ve Doğu Anadolu bölgelerinin başı çektiği; genetik faktörlerden çok beslenme alışkanlıklarının bu dağılımda etken olduğu; sigara içme, yüksek kolesterol düzeyi, yüksek tansiyon, diyabet, obezite, hareketsiz yaşam tarzı, kötü beslenme alışkanlıkları gibi risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıyla kalp damar hastalıklarının gelişiminin engellenebileceği ya da en azından yavaşlatılabileceği bildirilmiştir⁽²⁸⁾. TEK HARF çalışmalarının toplum genelinde dünyada ilk kez saptanan çarpıcı bir sonucu halk arasında iyi kolesterol olarak bilinen kronik hastalıklardan koruyucu proteinlerin başında gelen yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-kolesterol)’ün iltihap ve damar sertliğine karşı işlevlerinin hayli zayıfladığı ve erkekleri diyabetten, kadınları koroner kalp hastalığından koruyamadığı gözlemdir⁽²⁸⁾. HDL parçacıklarının bu işlev bozukluğu kronik düşük düzeyli inflamasyon artışına bağlanmıştır⁽²⁸⁾. Periodontal hastalık düşük düzeyli kronik inflamasyonlardan birisidir. TEK HARF kalp damar sağlığı önerileri içinde ağız diş sağlığı ile ilgili öneriler bulunmaktadır.

Periodontal hastalık prevalansı

Dünyada olduğu gibi Türkiye’de de periodontal hastalık prevalansı yüksektir. Periodontal hastalık yaşla artar. Erişkin diş kayıplarının başlıca nedenidir⁽³²⁾. 2004 yılı Türkiye ağız diş sağlığı profiline göre 35-44 yaş grubunun % 15.7’sinin, 65-74 yaştakilerin % 14.3’ünün periodontal dokuları sağlam; 35-44 yaş grubunun % 2.6’sının ve 65-74 yaşındakilerin ise yarısına yakını (% 48) dişsizdir. En dikkat çekici bulgu, bireysel hijyen alışkanlıklarının yetersiz olduğunun açık bir göstergesi olarak her iki grupta çok yüksek (% 62.6 ve % 54.8) diş taşı olmasıdır⁽¹⁶⁾.

Periodontitis sıklıkla belirtisiz seyrederek ya da dişetleri şişkin, soluk, hassas ve spontan ya da fırçalama sırasında kanar; dişetleri çekilmiş

olduğundan dişler uzamış gözüktür; dişler arasındaki açıklık artmıştır; diş ve dişeti arasında cerahat vardır; dişler sallanarak kaybedilir; diş sallanması nedeniyle ısırma diş algısı değişir; kötü tat duygusu ve halitosis (ağız kokusu) vardır⁽³²⁾. Periodontitisin klinik tanısındaki kanıtlar dişeti inflamasyonu, bir periodontal sonda ile ölçülerek değerlendirilen dişleri saran konnektif doku kaybı ve radyografi ile saptanan kemik kaybıdır⁽³²⁾.

Periodontal hastalık

Periodontal hastalık, dişleri destekleyen kemik ve dişeti dokularının yıkıma uğradığı kronik bir inflamasyondur⁽³⁰⁾. Periodontal hastalık aynı zamanda bir biyofilm infeksiyöz hastalığı olarak kabul edilir⁽¹⁾. Periodontal hastalıklarla ilişkili bakteriler periodontal ceplerde ve sement yüzeylerinde subgingival plak biyofilmi oluşturur. Subgingival plakta yaklaşık 500 farklı bakteri türü bulunabileceği hesaplanmıştır. Gingivitis periodontal hastalığın en hafif biçimidir; alttaki destek dokuları etkilemez ve geri dönüşümlüdür. Gingivitisle ilişkili bir dişteki bakteri yükü 10,000 - 1,000,000 iken periodontitise geçişte bu yük 100,000 - 100,000,000 olur⁽²¹⁾. Periodontal hastalıklarla ilişkili bakteri türleri ve birliktelikleri çok sayıda olduğundan renk kodlarıyla tanımlanmaktadır⁽³⁸⁾. Subgingival biyofilmde başlangıç kolonizasyonu *Actinomyces* türleri ile birlikte sırasıyla sarı, yeşil ve mor birlikteliklerden oluşur. Turuncu ve kırmızı birliktelikler gingivitis ve periodontitisle ilişkilidir. Periodontal hastalık şiddetiyle en yüksek ilişkili bulunanlar *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* kırmızı birliktelik olarak adlandırılır⁽³⁸⁾. Subgingival mikroflora konağın doğal ve edinsel immun sistemi tarafından etkilenebileceği gibi mikroflora da konağı lokal ve belki sistemik olarak etkiler^(1,6). Bakterilere karşı inflamatuvar yanıt, genetik ve çevresel faktörler (sigara içme, diyet, hijyen gibi) ile büyük ölçüde değişir^(1,36). Periodontitis, sistemik inflamasyon düzeylerinde artışa yol açar^(3,27,31). Ayrıca bakteriler ve ürünleri kan dolaşımı ile (bakteremi) ya serbest ya da monositler ya da nötrofiller gibi dolaşan hücreler içinde kalp dokuları gibi uzak yerlere taşınabilirler⁽¹¹⁾. *P.gingivalis* gibi bazı periodontal

patojenler fagositik hücreler içinde öldürülmeye dirençli olarak sistemik dolaşıma katılabilir. Isı şok proteinleri (HSPs) gibi bakteri antijenleri konak molekülleri ile çapraz reaksiyon veren özel bir antikor oluşmasına neden olabilirler^(22,30).

Ağzımız yüreğimizde

Son yıllarda periodontal hastalıklar ve ilgili patojenlerin kardiyovasküler hastalık, inme, prematüre ya da düşük kilo ağırlıklı bebekler, pulmoner infeksiyonlar, diyabet, osteoporoz, şişmanlık, romatoid artrit, renal hastalıklar ve hatta Alzheimer hastalığı gibi sistemik durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Periodontitis ile başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere sistemik ilişki, başlangıçta lokal bir inflamatuvar saldırı olarak başlayan sistemik bir inflamasyondur⁽³⁰⁾.

Periodontal hastalıkların başlıca nedeni kötü ağız hijyenidir. Ağız dışı risk faktörleri sigara içme, diyabet, genetik, mental anksiyete, depresyon, obesite ve hareketsiz yaşamdır. Duyarlı bir kişide iki ilgisiz inflamatuvar hastalık olarak duran periodontitis ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ortakır⁽¹¹⁾.

Periodontitis ile kardiyovasküler hastalık ilişkisini destekleyen kanıtların çoğu epidemiyolojik çalışmalardan edinildiğinden ilişkinin nedensel mi yoksa ortak hazırlayıcı ya da durumsal bir faktörden mi kaynaklandığı anlaşılamamaktadır^(7,24,30). Bununla birlikte periodontal hastalık ya da patojenler ile sistemik hastalık arasında doğrudan nedensel ilişkiyi mekanizma temelinde açıklayacak deneysel çalışmalar da yapılmaktadır^(19,39,40). *P.gingivalis*, *T.forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi periodontal bakteriler karotis, koroner ve aort ateromatöz plaklarında saptanmaktadır⁽²⁴⁾. *P.gingivalis*'in apolipoprotein E(apoE-/-) eksik fare modelinde aterosklerotik lezyonları artırdığı; in-vitro olarak endotel hücrelerine yayılabildiği ve canlılığını sürdürebildiği; ateroskleroz için karakteristik pro-inflamatuvar ve pro-trombotik bir ortam oluşumuna öncülük eden pro-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu başlatabildiği ve hücre adhezyon molekülleri (CAMs) ve Toll-like reseptörleri (TLRs)'nin eks-

presyonu düzenleyebildiği; düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) varlığında aterosklerozun erken işareti olan makrofajların köpük hücre oluşumunu indüklediği; trombüs ve emboli olaylarına yol açan trombosit kümeleşmesini indükleyebildiği gösterilmiştir^(9,12,13,23,25,30). Hem periodontal hastalık hem kardiyovasküler hastalıkta serum C-reaktif protein(CRP) düzeyi yükselir. CRP köpük hücre, damar rüptürü ya da erozyonu sonrası trombositten zengin trombüs oluşumu ile ilişkili olduğundan damar endoteline bakteriyel zarar olmaksızın periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki sağlayabilir⁽³⁾. Ayrıca periodontal tedavinin, inflamasyonun sistemik göstergelerini ve ısı şok proteinlerine antikor yanıtını azalttığı, damar disfonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir^(7,26). Bununla birlikte bu sonuçların uzun vadeli miyokardiyal infarkt ya da inme riski üzerine etkisi henüz bilinmemektedir.

Periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalık

Periodontitis ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ilişkisi üzerine Amerikan Kardiyoloji Dergisi ve Periodontoloji Dergisi'nde 2009 yılında bir ortak rapor yayımlanmıştır⁽¹⁰⁾. Bu uzlaşma raporunda orta ve ciddi periodontitisli hastalarının kardiyovasküler hastalıkların artan olası riskleri konusunda bilgilendirilmeleri ve birden çok risk taşıyanların tıbbi yönden değerlendirilmeleri önerilmiştir. İnflamasyon hipotezi, periodontitis ve ateroskleroz ilişkisi için akla yatkın ve çekici bir açıklama olmasına karşın bu iki hastalığın mekanizmasının tanımlanması ve periodontitisli hastaların kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için en iyi nasıl tedavi edilebileceği konularında aşağıdaki on soruya yanıt verecek daha fazla araştırma gerekmektedir⁽¹⁰⁾:

1. Periodontitis, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü müdür ?
2. Eğer periodontitis kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü ise ateroskleroza hangi evrelerinde önemlidir ve ilişkinin mekanizması nedir ?
3. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olduğuna bakıl-

maksızın kardiyovasküler hastalık risk faktörleri periodontitisli hastalarda daha farklı mı tedavi edilmelidir ?

4. Periodontal tedavi infeksiyon ve inflamasyon kontrolü sağlayarak doğrudan aterosklerotik plak gelişme oranını ve akut miyokardiyal infarkt ve inme gibi komplikasyonları azaltıyor mu ?
5. Toplumda periodontitis tanısı konmamış ve tedavi edilmemiş primer ve sekonder aterosklerotik kardiyovasküler hastalık durumları için artan riskteki kişilerin saptanması ve tedavisi hangi önlemlerle artırılabilir ?
6. Kardiyovasküler hastalık riskine eklenebilecek özel ağız patojenleri var mı ve antibiyotik tedavisi için hedeflenmeli mi?
7. İnfeksiyonun neden olduğu periodontal inflamasyonun olası rolüne ek olarak sekonder endotoksemi, periodontitis ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık arasında nedensel bir rol oynuyor mu ?
8. Akut miyokardiyal infarkt ve inme gibi akut olaylar periodontitisin kötüleştiği dönemlerde artıyor mu?
9. Kalsiyum kanal blokerlerinin bazı kişilerde gingival hiperplaziye neden olmasından başka periodontitis üzerine yan etkisi var mı? Eğer varsa bu etki ne boyutta ?
10. Kalsiyum kanal blokerlerine ek olarak diğer kardiyovasküler ilaç tedavilerinin periodontitise olumsuz etkisi var mı?

Risk değerlendirme

Önleyici ve kanıta dayalı tıp ve diş hekimliğinin ortaya çıkmasıyla tıp ve diş hekimleri "hastalık ve sonuçlarını tedavi etmek" yerine olması gerektiği gibi "hastalığı önlemeye" yönelmişlerdir⁽⁶⁾. Kanıta dayalı yaklaşım hastanın riskine dayanan koruyucu ve tedavi edici öneriler sağlar⁽²⁾. Periodontal risk değerlendirmesi sadece hastalık yönünden değil risk faktörleri kişiler arasında değiştiğinden "kişiye özel yaklaşım" sağlar. Günümüzde kardiyak hastalık için periodontal riski azaltma standardı, cerrahi olmayan periodontal tedavi yani küretaj ve kök yüzeyi düzleştirme yöntemidir⁽¹⁵⁾. Mekanik yaklaşım yanında lokal ya da sistemik doku yıkıcı enzimleri önleyen subantimikrobiyal doz doksisisiklin/

minosiklin periodontal hastalık iyileştirilmesinde anlamlı yarar sağlar^(4,14). Bazı durumlarda bakteriyel kontrolü kolaylaştırmak ve dişlere en azından biraz desteği yeniden kazandırmak için kemik ve yumuşak doku rejenerasyonu sağlayan cerrahi yaklaşım gerekir. Hastanın antikoagülan tedavisinin kesilmesini gerektirmeyen cerrahi sistemler de piyasaya çıkmıştır⁽¹⁵⁾.

Her hastada periodontal muayene yapılmalıdır. Muayene basit ve sonucu hasta tarafından da kolayca anlaşılabilir bir formata dönüştürülmelidir. Hastalar risk faktörleri ve tıbbi öykülerinin de katıldığı bir puanlamayla değerlendirilebilir⁽²⁹⁾. Hasta ile de paylaşılan tıp ve diş hekimi arasındaki yazılı iletişimle hasta uzun süre sağlıklı kalabilir. Ateroskleroz için bilinen risk faktörlerinin iki ya da daha çoğuna sahip olan periodontitisli kişiler diş hekimi tarafından fiziksel muayene ve yıllık kan basıncı ve kan lipid profili ölçümü ile tıp hekimine yönlendirilmelidir. Periodontitisli ve yüksek duyarlılık CRP (hsCRP) düzeyi orta düzey (1.0 mg/L ve 3 mg/L) olan hastalar ya da her ikisine sahip hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için çok yönlü yaşam tarzı değişiklik önerileri büyük önem taşır. Periodontitisli tüm hastalara sigara bırakmaları önerilmelidir. Kan basıncı yüksek olan (>140/90 mmHg) periodontitisli tüm hastalar standart hipertansiyon tedavi protokollerine göre tedavi edilmeli ve kilo verme, tuz kısıtlaması dahil uygun yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir^(10,11). Diş hekimliği kliniğinde kan basıncı ölçümü yanında hasta başı hsCRP testi yapılması kardiyovasküler hastalıkların birincil önlenmesinde çok değerli olabilir⁽³⁵⁾. Klinik belirtiler olmadan Framingham risk değerlendirmesi gibi global risk değerlendirmesi ile bir kişinin kardiyovasküler risk skoru (on yıl içinde kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığı) düşük (<% 10), orta (% 10-% 20) ve yüksek (>% 20) olarak belirlenebilir⁽³⁴⁾. Orta risk grubunu daha ileri sınıflandırmak amacıyla yapılan yeni bir çalışmada risk faktörleri arasına periodontal hastalık da eklenmiş; ancak rutin kullanıma uygun bir sonuç alınamamıştır⁽¹⁸⁾. Yurt dışında periodontoloji uzmanlık derneklerinin web sitelerinde toplumun bilgilendirilmesi ve kişisel olarak periodontal hastalık riskini hesaplama testleri bulunmaktadır⁽²²⁾. Kardiyovasküler has-

talık ve periodontitis arasındaki ilişkinin farkındalığı ve periodontal hastalık risk değerlendirilmesi hastaların tedaviyi kabul etme fırsatını artırır⁽³⁷⁾.

Son yıllarda kan yerine tükürük testleri önem kazanmaktadır. Periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalığın inflamasyon, konnektif doku yıkımı ve kemik yeniden şekillenmesi, kardiyak enzimler, hücre adhezyonuna ilişkin çeşitli biyogöstergeleri tükürükte saptanabilmektedir. Tükürük testleri teknolojik ilerlemeyle hasta başı tanı testlerine dönüştürülme aşamasındadır⁽²⁷⁾.

Kişisel periodontal tıp

Günümüzde diş hekimi kişisel periodontal tıp uygulaması için en yeni bilgilerle anamnez almayı, periodontal patojenler için mikrobiyolojik test istemeyi, patojenleri nicel, nitel ve birliktelik yönünden değerlendirebilmeyi, daha spesifik tanı ile başarılı periodontal tedavi yapmayı yani bilime dayalı karar vermeyi öğrenmektedir. Periodontitis çok çeşitli faktörlerden etkilendiğinden her hasta için altta yatan neden farklıdır. Örneğin bir hastanın periodontitis nedeni, kötü ağız hijyeninden ötürü ağız mikroflorasındaki kayma; bir başkasında genetik yatkınlıktan ötürü yıkıcı immün yanıt olabilir. Başarılı tedavi her hastanın özel gereksinimlerini karşılanarak sağlanabilir^(1,36).

Bu amaçla İ Ü Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Mikrobiyolojisi Laboratuvarı, subgingival plak biyofilm ya da tükürük örneklerinden mikroarray (DNA çip) tekniği ile 10 ya da 20 periodontal patojen için semikantitatif sonuç verebilmekte ve PCR'a dayalı bir testle IL-1 polimorfizmi sonucuna göre periodontal hastalığa genetik yatkınlığı belirleyebilmektedir. Görmek daha inandırıcı olduğundan hastalar test yapılmasından çok memnun kalmakta ve diş hekiminin evde bakım ile ilgili önerilerini ya da kontrol randevularını aksatmamaktadırlar.

Ancak yeniliklere uyum çoğu zaman zordur; risk değerlendirmesi ve hastalığı önlemeye dayalı bir sağlık stratejisi ve eğitim stratejisi gerektirir. Son yıllarda ABD'de ve Avrupa Birliği'nde diş hekimliği eğitiminde ağız ve sistemik hastalık potansiyel riskleri ve tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır^(5,41). ABD'de serbest

çalışan diş hekimlerinin hastaları için tıbbi tarama konusunda tutum ve davranışlarının değerlendirildiği bir çalışma, diş hekimlerinin büyük çoğunluğunun tıbbi tarama ve tıp hekimine sevk konusunda istekli olduğunu göstermiştir⁽¹⁷⁾.

Tıp hekimlerinin de periodontal hastalık ve sistemik sağlık arasında belirlenmiş ilişki konusunda hem tıp eğitimi hem uzmanlık aşamasında eğitilmeleri önerilmektedir^(20,33). Tıp hekimleri diş eti hastalığının belirtileri ya da açıklanamayan diş kayıpları olan kardiyovasküler hastalıklı hastaları periodontal yönden değerlendirmeli ve diş hekimine yönlendirmelidir.

KAYNAKLAR

1. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis, *Periodontol* 2000;55(1):36-47.
2. Burt BA. Definitions of risk, *J Dent Educ* 2001; 65:1007-8.
3. Camp S, Lei Y, Costalonga M et al. Systemic disease and the oral microbiota, "Lamont RJ, Burne RA, Lantz MS, Leblanc DJ (eds). Oral Microbiology and Immunology" kitabında s.361-75, ASM Press Washington (2006).
4. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planning in patient with adult periodontitis, *J Periodontol* 2000; 71(4):521-32.
5. Cowpe J, Plasschaert A, Vinkka-Puhakka H, Walmsley AD. Profile and competences for the graduating European Dentist - update 2009, *Eur J Dent Educ* 2010;14(4):193-202.
6. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis, *Nat Rev Microbiol* 2010;8(7):481-90.
7. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from scottish health survey, *Brit Med J* 2010;340:c2451.
8. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine, *JAMA* 1992; 268(17):2420-5.
9. Ford PJ, Gemmell E, Timms P, Chan A, Preston FM, Seymour GJ. Anti-P.gingivalis response correlates with atherosclerosis, *J Dent Res* 2007;86(1):35-40.
10. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al. The

- American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease, *Am J Cardiol* 2009;104(1):59-68.
11. Genco RJ, Van Dyke TE. Reducing risk of CVD in patients with periodontitis, *Nat Rev Cardiol* 2010;7(9):479-80.
 12. Giacona MB, Pappanou PN, Lamster IB et al. Porphyromonas gingivalis induces uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro, *FEMS Microbiol Lett* 2004;241(1): 95-101.
 13. Gibson FC 3rd, Hong C, Chou HH et al. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, *Circulation* 2004;109(22):2801-6.
 14. Golub LM, Wolff M, Roberts S, Lee M, Payonk GS. Treating periodontal diseases by blocking tissue-destructive enzymes, *JADA*;125(2):163-9.
 15. Gottehrer NR, Martin JL. The standard of care for nonsurgical periodontal treatment for reducing the dental risk for cardiac disease, *Dent Today* 2007;26(11):100-4.
 16. Gökalp S, Güçüz Doğan B, Tekçiçek M, Berberoğlu A, Ünlüer Ş: Erişkin ve yaşlılarda ağız-diş sağlığı profili, Türkiye-2004, *Hacettepe Dişhek Fak Derg* 2007;31(4):11-8.
 17. Greenberg BL, Glick M, Frantsve-Hawley J, Kantor ML. Dentists' attitudes toward chairside screening for medical conditions, *JADA* 2010;141(1):52-62.
 18. Helfand M, Buckley DI, Freeman M et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force, *Ann Intern Med* 2009;151(7): 496-507.
 19. Jain A, Batista E, Serhan C, Stahl GL, van Dyke TE. Role for periodontitis in the progression of lipid deposition in an animal model, *Infect Immun* 2003;71(10):6012-8.
 20. Kim S, Mouradian WE, Slayton RL. What every doctor should know about oral health, *Med Educ* 2006;40(5):477-8.
 21. Külekçi G. Periodontal mikrobiyoloji, "Çağlayan G (ed). Periodontoloji" kitabında s.40-82, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara (2010).
 22. Külekçi G, Gökbüget A. Ağız mikroflorasının genel sağlığa etkisi, *ANKEM Derg* 2009;23(3):137-45.
 23. Lalla E, Lamster IB, Hofmann MA et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1405-11.
 24. Leishman SJ, Do HL, Ford PJ. Cardiovascular disease and the role of oral bacteria, *JOM* 2010; 2: 5781 - DOI: 10.3402/jom.v2i0.5781.
 25. Li L, Messas E, Batista EL Jr, Levine RA, Amar S. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E deficient murine model, *Circulation* 2002;105(7):861-7.
 26. Mercanoglu F, Oflaz H, Oz O et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy, *J Periodontol* 2004;75(12):1694-700.
 27. Miller CS, Foley JD, Bailey AL et al. Current developments in salivary diagnostics, *Biomark Med* 2010;4(1):171-89.
 28. Onat A: TEKHARF Çalışması 2009, <http://tekharf.org> (2009).
 29. Page RC, Martin JA, Loeb CF. The Oral Health Information Suite (OHIS): Its use in the management of periodontal disease, *J Dent Educ* 2005; 69(5):509-20.
 30. Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection, *Periodontol 2000*, 2007;44:113-26.
 31. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis, *J Clin Periodontol* 2008;35(4):277-90.
 32. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases, *Lancet* 2005; 366(9499):1809-20.
 33. Quijano A, Shah AJ, Schwarcz AI, Evanthia L, Ostfeld RJ. Knowledge and orientations of internal medicine trainees toward periodontal disease, *J Periodontol* 2010; 81(3):359-63.
 34. Raphael SL. General health screening as part of a periodontal examination, *JOM* 2010; 2: 5783 -DOI: 10.3402/jom.v2i0.5783.
 35. Shanies S, Hein C. The significance of periodontal infection in cardiology, *Grand Rounds Oral-Sys Med* 2006;1:24-33.
 36. Slayton RL. Genetics and environmental factors play important roles in the risk for periodontal disease and edentulism, *J Evid Base Dent Pract* 2006;6(3):238-9.
 37. Slepian M, Gottehrer NR. Oral-body inflammatory connection, *Dent Today* 2009;28(1):140-2.
 38. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque, *J Clin Periodontol* 1998; 25(2):134-44.
 39. Wada K, Kamisaki Y. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases-from molecular mechanisms to clinical cases: involvement of Porphyromonas

- gingivalis in development of human aortic aneurysm, *J Pharmacol Sci* 2000;113(2):115-9.
40. Wang P-L. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases- from molecular mechanisms to clinical cases: treatment of periodontal disease regarded as biofilm infection: systemic administration of azitromycin, *J Pharmacol Sci* 2010;113(2):126-33.
41. Wilder RS, Iacopino AM, Feldman CA et al. Periodontal-systemic disease education in U.S. and Canadian dental schools, *J Dent Educ* 2009;73(1):38-52.
42. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks, World Health Organization, Geneva (2009). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
43. World Health Organization. The Atlas of Heart Disease and Stroke (2005). http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/.

Eş Zamanlı Oturum: Panel 3 sunularından

ÇOCUK VE ERİŞKİNDE AŞILAMA

Yönetenler: **Nuran SALMAN, Gaye USLUER**

- Çocukluk çağı aşılamaında yenilikler
Nuran SALMAN
- Aşı karşıtı gruplar ve aşılarla karşı yapılan haksız suçlamalar
Selim BADUR