

PERİODONTAL HASTALIK: SİSTEMİK PARAMETRELER

Serdar ÇİNTAN, Dilek GÜVENÇ

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
scintan@istanbul.edu.tr

ÖZET

Ağızdaki hastalıkların sistemik hastalıklar için risk faktörü ya da nedeni olabileceğine dair modern çağa ait çalışmalar yaklaşık 20 yıl kadar önce başlamıştır. Periodontal bakterilerin sistemik dolaşıma katıldığı bilinmektedir. Ülsere ve inflamasyonlu periodontal cep epitelinin oral mikroorganizmalar için kolay bir taşıyıcı olduğu, aynı zamanda bir giriş yolu oluşturduğu ve periodontitisin yüksek iltihapsal gösterge düzeyleri ile sonuçlandığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Bu makalede irdelenen sistemik parametrelerin büyük bir kısmı aynı zamanda kardiyovasküler hastalık için de risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Dolayısı ile bu göstergelerdeki periodontal hastalık nedenli değişimler periodontal hastalığın kardiyovasküler hastalık ile olan ilişkisini kısmen açıklamaktadır. Sonuçlar periodontal hastalığın kardiyovasküler hastalık için risk oluşturabileceği ve uygulanacak periodontal tedavi ile bu riskin azalabileceğini işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: inflamasyon, kardiyovasküler hastalık, periodontal hastalık, sistemik parametreler

SUMMARY

Periodontal Disease: Systemic Parameters

The modern era of investigations into the possibility of oral disease being a risk factor or cause of systemic diseases or conditions began approximately 20 years ago. Periodontal bacteria are known to invade the systemic circulation. There are strong indications that the inflamed and ulcerated pocket epithelium forms an easy port of entry for oral microorganisms and periodontitis results in higher systemic levels of inflammatory factors. Most systemic markers of inflammation discussed in this paper are also regarded as predictive markers for cardiovascular diseases. Therefore, changes in these markers in periodontitis may be part of the explanation why periodontitis is associated with cardiovascular diseases. The results suggest that periodontal disease may pose a risk for cardiovascular disease and that the risk in question can be reduced by periodontal therapy.

Keywords: cardiovascular disease, inflammation, periodontal disease, systemic parameters

50 yıldan daha uzun bir süre boyunca, periodontal infeksiyonların yalnızca marjinal periodonsiyuma lokalize olduğuna ve böylece sağlıklı bireylerde sistemik etkilerinin var olmadığına dair kabul gören bir görüş mevcutken yeni kanıtlar ile periodontitise sahip bireylerde etkilenmemiş kontrol grupları ile karşılaştırıldığında çeşitli iltihapsal göstergelerin artmış serum düzeyleri ile sistemik inflamasyonun varlığı saptanmıştır^(8,15,28,32,36). Yüzyıllar boyunca kan her tür hastalık sürecinin göstergesi olabilecek bir vücut sıvısı olarak kabul edilmiştir. Özellikle son 20 yılda periodontal hastalığın kanın hücresel ve moleküler komponentleri üzerinde yarattığı etkiler üzerinde durulmuş; lökosit, eritrosit

ve trombosit sayıları ile beraber, akut-faz proteinleri, immunoglobulinler ve immunmediyatörleri de içeren plazma proteinleri ve prokoagülan durum ile lipoprotein düzeyleri üzerinde de çalışmalar gerçekleştirilmiştir. İlginç olan değerlendirilen sistemik göstergelerin aslında kardiyovasküler hastalık ile de ilişkili olmasıdır⁽¹⁾.

Geleneksel olarak periferel kandaki lökosit sayısı bireylerin infeksiyon ya da inflamatuvar bir hastalıktan muzdarip olup olmadığının değerlendirilmesinde yararlanılan bir parametredir ve referans aralığının ($\geq 10 \times 10^9/L$) üzerine çıktığında lökositozisten bahsedilir. Yapılan çalışmalarda lökositlerin periodontal hastalığı olmayan sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında

periodontal hastalığı olan gruplarda yüksek tespit edildiği bildirilmiştir. Ayrıca periodontal hastalığın şiddeti arttıkça tipik bir doz-yanıt ilişkisi içerisinde lökosit sayısının da arttığı ve tedavi sonrası azaldığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Bazı yayınlarda bu yüksekliğin referans sınırları içerisinde tespit edildiği ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı üzerinde durulmuştur^(28,32).

Periodontal hastalığın kronik iltihapsal bir durum olarak anemiye neden olabileceği yapılan çalışmalarda üzerinde durulan diğer bir sistemik yanıt olmuştur. Kırmızı kan hücrelerinin kronik infeksiyonlarda, kronik iltihapsal süreçlerde kemik iliği hücrelerinin disfonksiyonu veya demir ve vitamin alımına bağlı olmaksızın değiştiği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda periodontal hastalığa sahip bireylerin daha düşük eritrosit ve hemoglobin değerlerine sahip olduğu ve ayrıca düşük hemoglobin değerinin kronik kalp hastalığı ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir^(25,32).

Genel olarak yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara bakıldığında epidemiyolojik, in-vitro ve hayvan çalışmalarına dair kanıtlar çoğunlukla periodontal hastalık kaynaklı infeksiyonun kardiyovasküler hastalık (KVH) için potansiyel risk faktörü olduğunu işaret etmektedir^(6,14,26,27,42).

Periodontal hastalıklar belirli mekanizmalar yolu ile aterosklerozun başlangıç ve ilerleyişine katkıda bulunur. Periodontitis ve ateroskleroz, genetik ve çevresel etkenlerin kombinasyonundan oluşan kompleks etiyolojik faktörlere sahiptirler ve aslında birçok risk faktörünü ve patolojik mekanizma zemininde de benzerlikleri paylaşırlar. Sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi geleneksel risk faktörleri pekçok hastadaki KVH varlığını açıklamakta yetersiz kalabilmekte ve periodontal hastalık bireyin taşıdığı sistemik iltihapsal yükü arttırmaktadır⁽¹¹⁾.

Periodontal hastalık bireyin sürekli tekrarlayan bakteri, endotoksin, lipopolisakarit ve diğer bakteriyel ürünlere sistemik olarak maruz kalmasına sebep olabilmekte ve bu durum homeostaz ve lipid metabolizmasını etkileyebilmektedir. Dişeti oluşu, periodontal dokulara direkt olarak saldıran mikrobiyal dental plak (MDP) ve buna bağlı olarak yüksek miktarda

mikroorganizma barındırır. Periodontal cebin içindeki epitelyal bütünlüğün kaybedilmesi ile direkt olarak bakteriyel invazyon ve bakteriyemi riski yaratılmış olur⁽⁴⁶⁾. Periodontal infeksiyon sebebi ile artmış inflamatuvar ve homeostatik yanıtlar ile beraber lipit metabolizmasındaki bozukluk periodontal hastalık ve artmış KVH risk arasındaki ilişkiyi açıklayan muhtemel nedenlerdir^(1,4,28,39). Kuramsal olarak iltihapsal gösterge düzeyleri arttıkça aterosklerotik plak oluşumu da artar. Kronik periodontitis ile bu nedensel ilişkinin doğrulanması zordur⁽³⁵⁾. Ancak yakın tarihli yapılan bir tez çalışmasında konu ile ilgili ilk kez periodontal hastalığın hızlı ilerleyen bir sınıfı olan generalize agresif periodontitis hastaları üzerinde araştırma yapılmış, KVH risk daha net bir ilişki tespit edilebilmesi amacı ile 35 yaş altı bireylerde değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları göstermektedir ki; generalize agresif periodontitis hastalarına ait sistemik iltihapsal-lipit gösterge değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, high sensitive CRP (hs-CRP), interlökin 6 (IL-6), IL-1 reseptör antagonist (IL-1ra), doku plazminojen aktivatör (tPA), çözülebilir tümör nekroz faktör reseptör I ve II (sTNF RI ve sTNF RII), trigliserit, von Willebrand faktör (vWf), albümin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ancak yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir. Yapılan periodontal başlangıç tedavisi sonrası ise generalize agresif periodontitis hastalarına ait sistemik iltihapsal göstergelerinden hs-CRP, IL-6, IL-1ra, HDL kolesterol, sTNF RI, tPA parametre değerlerinde anlamlı iyileşmeler meydana gelerek kontrol grubu ile karşılaştırılabilir düzeylere girdiği gözlenmiştir. Bulgular generalize agresif periodontitis tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre inflamasyon yükünün daha fazla olduğunu işaret etmektedir ve bu durumun KVH için risk oluşturabileceği ve uygulanacak periodontal başlangıç tedavisi ile bu riskin azalabileceğini vurgulamaktadır⁽¹⁸⁾.

KVH ve serebrovasküler hastalıklara zemin hazırlayan en önemli faktör aterosklerozdur. Lipoprotein birikimi ve modifikasyonu ile başlayan aterosklerozun başlangıç lezyonu yağlı çizgilenme şeklindedir. Bu erken lezyonların

oluşumu en sık olarak arter duvarının intima tabakasındaki lipoprotein içeriğinin artmasından kaynaklanmaktadır. Kolesterolde zengin olarak oluşan bu plaklar ayrıca fibroblast ve immün sisteme ait çeşitli hücreler de içermektedir⁽³⁴⁾. Aterosklerotik plağın kopması trombus oluşumu ve bunun akabinde arteri tıkamak için periferde hareket etmesi ile devam eder; bu durum miyokard infarksiyonu veya felç ile sonuçlanabilmektedir⁽⁴²⁾. Yakın tarihli literatürler infeksiyon, lokal ve sistemik inflamasyon ve otoimmünitenin aterosklerozun patogenezinde etkili olduğunu belirtmektedir⁽⁵⁾. Arteriyel inflamasyon lipid dengesinin bozulması sonucu lokal olarak artabilmekte ve hemodinamik stres ve vasküler duvara yönelik immün reaksiyon komplike aterosklerotik lezyon oluşumuna yol açabilmektedir. Bu inflamasyon aracılığında gerçekleşen zarar aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunabilir veya ilerlemesine neden olabilir⁽²⁶⁾.

Bir biofilm olarak organize olan MDP, periodontal cepler içindeki ülser epitelial yüzey boyunca konak dokularıyla dolaylı olarak ilişkilidir. Bu infekte ve ülser oral alan tedavi edilmemiş orta veya şiddetli periodontitisli bir hasta için sekiz ve 200 cm² arasında değişen bir yüzey oluşturmaktadır. Bunun sonucu olarak periodontal hastalıklı bireylerde, çiğneme, diş fırçalama, oral dokuların muayenesi veya tedavisi ile bakteriyemi oluşabilmektedir^(47,49).

İnflamasyon aterosklerozis patogenezinde önemli rol oynar ve düşük-düzye kronik sistemik inflamasyonun istenmeyen kardiyovasküler sonuçlar ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir^(31,32). Periodontitis yükselmiş CRP ve diğer inflamatuvar göstergeler ile ilişkili infeksiyöz bir hastalıktır. Kohort ve olgu kontrol çalışmalarında periodontitisin endotelial disfonksiyon, aterosklerozis, artmış miyokard infarksiyonu ve felç riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^(2,3,42). Deneysel modellerde periodontal patojenlerin trombosit agregasyonunu, köpük hücre oluşumunu ve aterom gelişimini tetiklediği gösterilmiştir^(23,29,30,41). Dolayısı ile birçok infeksiyöz doğal hastalık gibi periodontitis de kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul görmektedir. İnflamasyon endotel fonksiyonuna zarar vererek major elastik arterlerde

aterom oluşumunu uyarır. Arteriyel plağın bütünlüğünü bozarak, stabil olmayan plağa vasküler alanlar yaratıp, trombotik ve embolik durumlara yatkınlığa yol açmaktadır⁽¹⁹⁾. Böylece KVH için mevcut lipid anomaliliğine ait, artmış kan düzeyi düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve azalmış HDL kolesterol düzeyi gibi KVH için nedensel olan geleneksel lipid rollerinin yanında, inflamasyonun sahip olduğu patojenik süreç ikinci yol olarak gösterilmektedir⁽¹⁹⁾.

Yayınlarında genellikle atıfta bulunulan diğer bir durum ise kardiyovasküler durumlarda hastaların neredeyse yarıya yakınında kardiyovasküler risk faktörlerinin gözlenmemesidir⁽¹⁹⁾. Bu noktada ise inflamasyona ait artmış serum inflamasyon göstergeleri (CRP, IL-6) ile aterogenezi uyarıcı, plak stabilitesini bozan süreci tetikleme üzerinde durulmaktadır⁽³⁷⁾. Oral orijinli bir infeksiyon sistemik infeksiyon için potansiyel bir kaynağı temsil edebilir ve inflamatuvar stres KVH'a ait morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabilir. Sigara, stres, yaşam biçimi gibi risk faktörleri her iki hastalığın etiolojisinde rol oynarken, her iki hastalık üzerinde etkili olan genetik yatkınlık, konak yanıtı gibi faktörler kardiyovasküler hastalıklar ve periodontal infeksiyonlar arasındaki ilişkinin incelenmesini çok daha karmaşık bir hale getirmektedir^(7,33,51).

Yapılan çalışmalarda paylaşılan diğer risk faktörleri ile ilgili düzenleme yapıldığında şiddetli periodontal hastalığın % 25-90 oranında KVH için risk oluşturduğu gösterilmiştir^(3,13). Bu ilişkiyi açıklayan mekanizma hâlâ net bir şekilde anlaşılmamıştır ve araştırmacılar vasküler hücrelere invaze olan geçici periyodik bakteriyemi ve dolaşan sitokin düzeyinin artışına bağlı olarak aterojenik sürecin hızlanması üzerinde durmaktadır⁽³⁰⁾. İnflamatuvar sitokinlerin endotelial hücreleri aktive etmesi ile endotelin vazodilatör, büyüme-inhibe edici ve antitrombotik özelliklerinin kaybı, nitrik oksit biyolojik aktivitesinin azalması ve proinflamatuvar faktörlerin artmış salınımı ile beraber proaterojenik fenotip teşvik edilir⁽¹⁶⁾. Bu değişiklikler aterosklerozisin erken gelişiminde meydana gelmektedir ve hastalığın klinik görüntüsüne katkıda bulunabilmektedir. Endotel disfonksiyonun klinik önemi

ise çalışmalarda koroner ve periferel arterlerdeki endotelial disfonksiyona sahip hastalarda artmış KVH riski ile vurgulanmıştır^(17,21,40,43,48).

Sonuç olarak periodontal infeksiyon ve KVH arasındaki olası bağlantıyı açıklayabilecek spesifik dört yol ortaya atılmıştır ki bu yollar bağımsız veya birlikte rol oynayabilmektedir:

1. Trombositler üzerine bakterilerin direkt etkisi
2. Otoimmün yanıtlar
3. Endotelial hücrelere ve makrofajlara bakterinin invazyonu ve /veya alınması
4. Pro-inflamatuar medyatörlerin endokrin-benzeri etkileri⁽³⁸⁾.

Birinci yolu destekleyen iki oral bakteri *Porphyromonas gingivalis* ve *Streptococcus sanguinis* salgıladıkları virulans faktörler arasında kollajen-benzeri trombosit agregasyon ilişkili proteinler mevcuttur ki bunlar in-vitro ve in-vivo ortamda trombosit agregasyonuna neden olmaktadır⁽²²⁾. İkinci otoimmün mekanizma da rol oynayabilmektedir çünkü antikorların periodontal bakteriler ve insan ısı-şok proteinleri ile çapraz etkileşime girdikleri saptanmıştır^(24,44). *P.gingivalis*'in fimbriaları ile aort ve kalp endoteline saldırdığı bir çalışmada tespit edilmiştir⁽¹²⁾. Spesifik bazı oral patojenlerin ateromatöz dokularda varlığı yine yapılan farklı çalışmalarda da gözlenmiştir^(9,20). Son potansiyel yol ise sistemik pro-inflamatuar medyatörler vasküler dokularda endokrin-benzeri etkiler için düzenlenmiştir ve çalışmalar tutarlı bir şekilde CRP ve fibrinojen düzeylerinde periodontal hastalığa sahip bireylerde artış olduğunu göstermektedir^(45,50).

KAYNAKLAR

1. Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection, *Clin Chem* 1986;32(1):142-5.
2. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(7):1245-9.
3. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(11):1816-22.
4. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease, *J Periodontol* 1996;67(Suppl 10):1123-37.
5. Beck JD, Offenbacher S. Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers, *Ann Periodontol* 2002;7(1):79-89.
6. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease, *J Periodontol* 2005;76(Suppl 11):2089-100.
7. Briggs JE, McKeown PP, Crawford VL et al. Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males, *J Periodontol* 2006;77(1):95-102.
8. Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, Klinge B. Oral health and cardiovascular disease in Sweden, *J Clin Periodontol* 2002;29(3):254-9.
9. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques, *Am Heart J* 1999;138(5 Pt 2):534-6.
10. Christan C, Dietrich T, Hagewald S, Kage A, Bernimoulin JP. White blood cell count in generalized aggressive periodontitis after non-surgical therapy, *J Clin Periodontol* 2002;29(3):201-6.
11. D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk, *J Periodontol Res* 2004;39(4):236-41.
12. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*, *Infect Immun* 1998;66(11):5337-43.
13. Destefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality, *Brit Med J* 1993;306(6879):688-91.
14. Dietrich T, Garcia RI. Associations between periodontal disease and systemic disease: evaluating the strength of the evidence, *J Periodontol* 2005;76(Suppl 11):2175-84.
15. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis, *Clin Exp Immunol* 1997;107(2):347-52.
16. Gokce N, Vita JA. Clinical manifestations of endothelial dysfunction, "Loscalzo J, Schafer AI (eds). Thrombosis and Hemorrhage" kitabında s.685-706, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia (2002).
17. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive

- assessment of endothelial function: a prospective study, *Circulation* 2002;105(13):1567-72.
18. Guvenc D, Cintan S. Generalized aggressive periodontitis and risk of cardiovascular disease, İstanbul University Institute of Health Science, Department of Periodontology, Doctorate Thesis, İstanbul (2010).
 19. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis, *Annu Rev Pathol* 2006;1:297-329.
 20. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques, *J Periodontol* 2000;71(10):1554-60.
 21. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease, *Circulation* 2001;104(22):2673-78.
 22. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease, *J Periodontol* 1996;67(Suppl 10):1138-42.
 23. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases, *Ann Periodontol* 1998;3(1):151-60.
 24. Hinode D, Nakamura R, Grenier D, Mayrand D. Cross-reactivity of specific antibodies directed to heat shock proteins from periodontopathogenic bacteria and of human origin [corrected], *Oral Microbiol Immunol* 1998;13(1):55-8.
 25. Hutter JW, van der Velden U, Varoufaki A, Huffels RA, Hoek FJ, Loos BG. Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects, *J Clin Periodontol* 2001;28(10):930-6.
 26. 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.
 27. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis, *J Periodontol* 2004;75(8):1046-53.
 28. 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(3):73-4.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis, *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
 32. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients, *J Periodontol* 2000;71(10):1528-34.
 33. Maffei G, Brouwer N, Dolman KM, van der Velden U, Roos D, Loos BG. Plasma levels of mannan-binding lectin in relation to periodontitis and smoking, *J Periodontol* 2005;76(11):1881-9.
 34. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV et al. Association between dental health and acute myocardial infarction, *Brit Med J* 1989;298(6676):779-81.
 35. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease, *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(6):403-13.
 36. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level, *J Periodontol* 2001;72(9):1221-7.
 37. Offenbacher S, Beck JD, Moss K et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease, *J Periodontol* 2009;80(2):190-201.
 38. Paquette DW, Brodala N, Nichols TC. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection, *Periodontol* 2000, 2007;44:113-26.
 39. Patel P, Carrington D, Strachan DP et al. Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease, *Lancet* 1994;343(8913):1634-5.
 40. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients, *Circulation* 2001;104(2):191-6.
 41. Qi M, Miyakawa H, Kuramitsu HK. Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation, *Microb Pathog* 2003;35(6):259-67.
 42. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review, *Ann Periodontol* 2003;8(1):38-53.
 43. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease, *Circulation* 2000;101(16):1899-906.
 44. Sims TJ, Lernmark A, Mancl LA, Schifferle RE,

- Page RC, Persson GR. Serum IgG to heat shock proteins and Porphyromonas gingivalis antigens in diabetic patients with periodontitis, *J Clin Periodontol* 2002;29(6):551-62.
45. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population, *J Dent Res* 2000;79(1):49-57.
46. Socransky SS. Relationship of bacteria to the etiology of periodontal disease, *J Dent Res* 1970;49(2):203-22.
47. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein, *Immunol Today* 1994;15(2):81-8.
48. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction, *Circulation* 2000;101(9):948-54.
49. Trautwein C, Boker K, Manns MP. Hepatocyte and immune system: acute phase reaction as a contribution to early defence mechanisms, *Gut* 1994;35(9):1163-6.
50. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. 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, *Am J Epidemiol* 2000;151(3):273-82.
51. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking, *Chest* 2007;131(5):1557-66.