



” Periodontitt og hjerte-karsykdommer ”

Veiledere: Professor, avd. for periodonti, Anne Merete Aass & Spes.cand. avd. for periodonti, Odd Carsten Koldsland

Innholdfortegnelse

1). Innledning	s. 3
2). Målet med masteroppgaven	s. 5
3). Begrepsavklaring	s. 6
Risikofaktor	
Risikoindikator	
Risikomarkør	
Determinant	
4). Hva er assosiasjon og årsak?	s. 7
Kriterier for å vurdere en assosiasjon som kausal	s. 8
5). Periodontitt	
Periodontittens patogenese	s. 9
Kliniske symptomer	s. 11
Røntgenologiske trekk	s. 11
Behandling	s. 13
6). Hjerne- karsykdommer	
Epidemiologi	s. 14
Risikofaktorer for aterosklerose	s. 15
Aterosklerose (åreforkalkning)	s. 16
Dannelse av aterosklerotisk plakk	s. 17
Symptomer og tegn på hjerte-karsykdommer	s. 18
Behandling	s. 19
7). Sammenhengen mellom periodontitt og hjerte-karsykdommer	s. 20
8). Mål	s. 21
9). Material og metode	s. 21
Skjematisk fremstilling av litteratursøket	s. 22
10).Resultat	s. 23
11). Diskusjon	s. 26
12).Konklusjon	s. 33.
13). Behandling av en hjertekarlidende pasient på tannlegekontoret	s. 34
14). Etterord	s. 36
15). Referanseliste	s. 37

Innledning

De siste tiår har det foregått en heftig debatt vedrørende forholdet mellom odontologi og indremedisin, og spesielt med tanke på om bakterier fra munnhulen kan forårsake sykdom andre steder i kroppen, den såkalte fokale infeksjons teori (Goymerac & Woollard 2004). Teorien ble publisert i 1891 av W.Miller, som antydte at mikroorganismer og deres bakterieprodukter fra munnhulen, kunne etablere seg andre steder i kroppen via blodbanen (Miller 1891). Ideen ble videreført på 1900-tallet av Billings som undret på om infiserte tenner og tonsiller kunne holdes ansvarlige for fokale infeksjoner som artritt, nevritt, endokarditt og en rekke sykdommer med ukjent etiologi (Billings 1914). Den klassiske forklaringen på sykdomsutvikling fra orale infeksjoner andre steder i kroppen, ble forklart ved pulpale sykdommer og periapikale infeksjoner, hvor bakterier fra disse sykdomstilstandene kunne etablere seg andre steder i kroppen (Goymerac & Woollard 2004).

Fig. 1: En illustrasjon på forståelsen av "fokal infeksjons teori"



<http://www.bgn.co.jp/nagatadc/ClinicCharacter/FocalInfection.JPG>

I 1930 årene presenterte Dr. Weston Price forskning som antydte muligheten for at bakterier som ble fanget i dentin tubuli under endodontisk behandling, kunne resultere i utvikling av hvilken som helst "degenerativ sykdom" (AAE 2000)

(http://www.aae.org/uploadedFiles/Publications_and_Research/Endodontics_Colleagues_for_Excellence_Newsletter/ss00ecfe.pdf). Endodontisk behandlede tenner ble regnet som hovedfokus til infeksjon, og man utførte derfor profylaktisk ekstraksjon for å forhindre fokal infeksjon. Da mange tenner ble ekstrahert uten tegn til infeksjon, kom denne fokale teorien i vanry, og teorien ble etterhvert mindre akseptert. The American Association of Endodontists (1994) fremla en offisiell uttalelse om at tenner med endodontiske lesjoner ikke ser ut til å medvirke til systemiske komplikasjoner, og dermed at endodontisk behandlede tenner ikke ser ut til å være ansvarlige for utvikling av systemiske lidelser (AAE 1994, AAE 2000) (<http://www.lacewoodendodontics.com/downloads/fw94ecfe.pdf>) (http://www.aae.org/uploadedFiles/Publications_and_Research/Endodontics_Colleagues_for_Excellence_Newsletter/ss00ecfe.pdf). Rapporten til AAE (1994) (Root Canal Therapy Safe and Effective) bygger sin konklusjon på en rekke artikler som mener å ha avkreftet en relasjon mellom endodontisk behandlede tenner og fokal infeksjon (Easlick 1951, Grossman 1955, Grossman 1960, Bender et al. 1960, Davis et al. 1971, Baumgartner et al. 1976, Ehrmann 1977, Torabinejad et al. 1983, Benatti et al. 1985).

Selv om denne ”fokale infeksjonshypotesen” mistet mange tilhengere rundt 1940, har den igjen mottatt en bred tilslutning innen medisin og odontologi, ettersom orale infeksjoner er blitt assosiert med flere systemiske lidelser (Goymierac & Woollard 2004). Denne gang har man begynt å vie mer oppmerksomhet mot en mulig korrelasjon mellom kronisk periodontitt og systemiske sykdommer (Offenbacher 1996).

Det har blitt postulert at kronisk periodontitt representerer en risikofaktor for hjerte-karsykdommer forbundet med arterosklerose, endokarditt, diabetes mellitus, respiratorisk sykdom (KOLS), prematur fødsel og revmatoid artritt. I tillegg til disse sykdomstilstander, har man også knyttet kronisk periodontitt opp mot osteoporose, kreft i pankreas (bukspyttkjertelen), metabolsk syndrom, renale sykdommer og nevrodegenerative sykdommer som Alzheimers sykdom (Pizzo et al. 2010).

Med andre ord foreligger det i dag en generell konsensus om at oral helse kan være tilknyttet generell systemisk helse, siden dårlig oral helse kan forekomme sammen med en mer alvorlig underliggende sykdom og/eller det kan predisponere for andre systemiske sykdommer (Seymour et al. 2007). Videre kan sykdommer og lidelser redusere individets evne til å innta næring, og på denne måten affisere individets næringsstatus (<http://www.netwellness.org/healthtopics/dentistry/oralsystemic.cfm>).

Det er blitt fremstilt en rekke hypoteser som forsøker å forklare forholdet eller sammenhengen mellom periodontitt og systemiske tilstander som felles mottagelighet, systemisk inflammasjon, direkte bakteriell infeksjon, kryssreaksjon eller molekylær imitasjon hvor kroppens forsvarsceller ikke klarer å se forskjell på kroppsegne og kroppsfremmede antigener (Pizzo et al. 2010).

Mål:

Intensjonen med denne masteroppgaven er å se om det foreligger vitenskapelig ("evidence based") dokumentasjon for en assosiasjon mellom periodontitt og kardiovaskulære sykdommer ved å studere prospektive studier, *kohortstudier (se side 21), i den litteraturen som er tilgjengelig på engelsk de siste 10 år. Denne oppgave vil være en litteraturstudie.

For å kunne forstå hvorledes periodontitt kan påvirke generell allmennhelse, er det viktig å forstå hva begrepet **risiko** innebærer. I denne oppgaven vil assosiasjonen kronisk periodontitt og hjertekar lidelser (som nevnt ovenfor) drøftes. Det vil derfor bli gjennomgått hva begrepet risiko innebærer, og en begrepsavklaring på hva en assosiasjon er, da periodontitt ofte blir assosiert med hjertekarsykdommer i vitenskapelig litteratur. Deretter vil periodontittens etiologi og patogenese kort bli omtalt, litt om epidemiologi, og noe om behandling. Videre vil det beskrives hva hjertekarsykdommer er, noen ord om deres epidemiologi, og noe generelt om hvorledes de behandles. Oppgaven vil avslutte med hva man skal ta hensyn til på tannlegekontoret i forhold til slike pasienter.

Begrepsavklaring:

Det er viktig å forstå hva begrepet "risiko" innebærer, og hvordan man vurderer dette relatert til publiserte artikler. Det vil derfor bli kort redegjort hva "risikofaktor", "risikoindikator", "risikomarkør" og "determinant" er.

Risikofaktor:

- Er en eksponering som er assosiert med økning i sannsynlighet for å utvikle sykdom eller infeksjon. http://en.wikipedia.org/wiki/Risk_factor
- En risikofaktor relateres biologisk eller etiologisk til forekomst av det identifiserte «event» (Kleinbaum et al. 1982). For at man skal kunne hevde at eksponeringen er en risikofaktor, bør utfallet komme etter eksponeringen. Man trenger longitudinelle studier for å kunne identifisere risikofaktorer (Burt 2001).
- En risikofaktor kan bli modifisert gjennom intervensjon, og på den måten reduseres sannsynligheten for at en spesifikk sykdom utvikles (Beck 1994).

Risikoindikator:

- En risikoindikator kan være en sannsynlig risikofaktor, men den understøttes av resultater fra tverssnittsundersøkelser, noe som har mindre verdi enn de resultater man kan få fra longitudinelle studier (Burt 2001).

Risikomarkør:

- Er en eksponering eller attributt som er assosiert med større sjanse for sykdomsutvikling, uten at den trenger å være en kausal faktor. En markør trenger ikke nødvendigvis være en risikofaktor (Burt 1991).

Determinant:

- Er en eksponering eller et attributt som øker sannsynligheten for forekomst av sykdom, og som ikke kan endres, hvilket inkluderer blant annet kjønn, alder, etnisitet og genetiske faktorer (Burt 1991).

Begrepsavklaring på ordene assosiasjon og årsak: (etiologi)

Hva er assosiasjon og årsak?

For at man skal kunne hevde at en "faktor" eller "eksponering" er en **årsak** til en sykdom, bør den anslåtte "faktor" eller "eksponering" både være nødvendig og tilstrekkelig for sykdomsutvikling. Med ordet "nødvendig" forstås at "faktoren" **må** være tilstede for at man skal kunne få sykdom, mens med ordet "tilstrekkelig" forstås at "faktoren" alene også kan føre til sykdom. Med andre ord betyr dette at hver gang en faktor er tilstedeværende må også sykdom utvikles, og når sykdom inntreffer må "faktoren" være tilstede. (Lilienfeld & Stolley 1994).

Fra et "vitenskapsteoretisk" ståsted, vil man ikke kunne verifisere "årsakssammenhenger", da dette ikke kan observeres direkte. Det som derimot kan observeres er hendelser. Noen får sykdom, mens andre holder seg friske i en gitt tidsramme. I tilknytning til sykdomsutvikling, kan man for eksempel se at de som utviklet sykdom, oftere fikk mer av eller var under sterk innflytelse av en bestemt "eksponering". I dette tilfellet kan man si at eksponeringen har en korrelasjon med sykdommen. Med andre ord; at det foreligger en assosiasjon. Til tross for at det foreligger en sterk sammenheng, og den gitte sammenhengen registreres i mange studier, vil man fortsatt ikke kunne si at "eksponeringen" var årsak til sykdommen. **Assosiasjon sier ingenting om det foreligger en årsak mellom en eksponering og sykdom eller et utfall.** (Magnus & Bakketeig 2007a).

I epidemiologiske studier, hvor de fleste bygges på observasjonelle studier, vises assosiasjoner mellom antatt risikofaktor og en sykdom. Dette innebærer at man studerer sammenhenger mellom eksponering og resultat slik det fremkommer i en populasjon. I disse observasjonelle studiene forsøker man å sile bort alt som kan virke forstyrrende på resultatet, såkalte "confounders", som kan påvirke den sammenhengen som er blitt observert mellom eksponering og resultat/effekt (Magnus & Bakketeig 2007b).

På 1970-tallet, utarbeidet Hill (1971) en rekke kriterier som måtte evalueres før man kunne se på en assosiasjon som kausal eller ikke-årsaksbetinget. Dog bør det bemerkes at disse kriteriene ikke er absolutte, men kun er ment som veiledende. Disse kriteriene inkluderte følgende punkter:

1. Graden av assosiasjon: Jo sterkere sammenheng det er mellom en risikofaktor og sykdom, desto mer sannsynlig er det for at det faktisk foreligger en valid kausal sammenheng. Dette måles i relativ risiko eller odds ratio.
2. Biologisk gradient. (Dose-respons effekt): dersom hyppigheten av en sykdom øker med dose eller nivå av eksponering overfor visse faktorer, understøttes en kausal sammenheng.
3. Eksponering før effekt: det er viktig at eksponeringen overfor den aktuelle forventede kausale faktor, forekommer før sykdommen inntreffer eller utvikles.
4. Konsistens: liknende studier som studerer det samme forholdet, bør kunne komme fram til liknende resultater.
5. Biologisk plausibilitet: det er fordelaktig om det forventede forholdet som studeres virker biologisk sannsynlig. Den antatte sammenhengen bør virke biologisk mulig.
6. Assosiasjonens spesifisitet: dersom den forventede risikofaktoren som studeres kun er assosiert med en sykdom, eller dersom sykdommen kun er assosiert med en av mange faktorer, styrkes den kausale sammenhengen.
7. Koherens: eksponering og effekt må virke sannsynlig i forhold til det som er kjent om sykdommens biologi og sykdommens utvikling.
8. Eksperimentelle studier: enkelte ganger kan man vise til eksperimentelle studier.
9. Analogier: det kan dreie seg om forskning fra annen arena, som veterinærmedisin, som kan ha verdi.

Selv om disse kriterier eksisterer, kan de diskuteres, og alene vil de ikke kunne være avgjørende for å hevde om en assosiasjon er gjeldende, årsaksbetinget, eller ikke. Imidlertid foreligger det konsensus om at dersom eksponeringen kommer før sykdommen, og assosiasjonen er tydelig når man tar høyde for systematiske feilkilder, og at den antatte sammenhengen kan identifiseres i forskjellige type ”studier med ulike design”, i forskjellige populasjoner og registreringsmåter, har man sannsynligvis kommet frem til en årsaksammenheng (Hill et al.1971, Magnus & Bakketeig 2007c).

Periodontitt:

Kronisk periodontitt kan sees på som en folkesykdom, og er den vanligste typen for periodontal sykdom. De fleste middelaldrende mennesker (>50 år), akkumulerer moderate grader av skader på periodontiet, i form av noe festetap. Derimot sees alvorlig form for kronisk periodontitt i omlag 10 % av personer over 18 år (Löe et al. 1986). Anaerobe gram-negative bakterier står bak initieringen av den infeksiøse sykdommen, periodontitt, men det er viktig å ha in mente at disse bakteriene **ikke er tilstrekkelig, men nødvendig** for å igangsette utvikling av sykdommen. Det trengs en vert som er mottakelig og en rekke andre faktorer, for at denne tannkjøttbetennelsen skal utvikles, med andre ord, en multifaktoriell tilstand (Klinge 2000).

Periodontale sykdommer affiserer mennesker verden over, og regnes for å være blant de endemiske sykdommer som man finner på denne jord hos mennesker. Alle kulturer utviser noe form for eller distribusjon av disse sykdommene (ADA 2001).

Periodontittens patogenese:

Klinisk frisk gingiva eksponeres konstant for en liten mengde av inflammasjonsceller (nøytrofile granulocytter), som ”patuljerer” kontaktepitelet og det omliggende bindevevet. Denne patuljeringen skyldes kontinuerlig tilstedeværelse av bakterier eller bakterielle produkter i gingivale sulcus (Page & Schroeder 1976).

Kort tid etter tannpussing, blir tannoverflatene raskt dekket av et proteinbelagt dekke. Dette “proteindekket”, betegnes pellikkel, og inneholder blant annet glykoproteiner fra saliva. De første bakteriene som binder seg til disse proteinene, er gram-positive bakterier, som er utstyrt med spesifikke overflatereseptorer, adhesiner. På denne måten er de med på kolonisering og tilvekst av supragingival plakk. Etter noen dager binder gram-negative bakterier seg til de gram-positive bakteriene via spesifikke reseptorer (Klinge 2000).

Dersom dette bakteriebelegget på tennene får stå uforstyrret, vil man innen 24 timer kunne se forandringer i det dentogingivale komplekset, ettersom mer blod kommer til området. Denne lesjonen benevnes ”*initial lesjon*”, og kjennetegnes ved dilatasjon av arterioler, kapillærer og venyler. Det hydrostatiske trykket i mikrosirkulasjonen øker, og det dannes et intercellulært mellomrom mellom endotelcellene som kler kapillærene. Dette medfører økt permeabilitet, slik at proteiner og væske siver ut i bindevevet. Videre ser man akkumulering av polymorfonukleære celler mot gingivale sulcus (Page & Schroeder 1976, Klinge 2000).

Dersom plakket får lov til å akkumulere i flere dager, vil karene i dentogingivale pleksus forbli dilatert og øker som et resultat av at tidligere inaktiverte kapillærkar åpnes. Klinisk sees dette som erytematøs gingiva, en akutt inflammasjon i gingiva, og denne tilstanden betegnes ”*the early lesion*” (Egelberg 1967, Lindhe & Rylander 1975). De celler som dominerer denne fasen er lymfocytter og polymorfonukleære celler (PMN celler), og noen få plasma celler (Listgarten & Ellengaard 1973, Payne et al. 1975, Seymour et al. 1983,

Brecx et al. 1987). Flere fibroblaster undergår degenerering, og det skjer en nedbryting av kollagen i bindevevet. Dette frigir plass for leukocytinfiltrasjon (Page & Schroeder 1976, Takahashi et al. 1995). Basalcellene til ”kontaktepitelet” undergår en proliferasjon, for å forsterke den mekaniske barrieren mot plakk og bakterier (Schroeder 1970, Schroeder et al. 1973).

Dersom plakk (biofilmen) får fortsette å akkumulere, øker det inflammatoriske celleinfiltratet, og man får en økning i gingivalvæske (”gingival crevicular fluid” forkortet GCF). Både bindevevet og kontaktepitelet blir infiltrert med økt antall leukocytter. Denne tilstanden er dominert av plasmaceller, og betegnes ”the established lesion” (Page & Schroeder 1976). Kontaktepitelet substitueres med lommeepitel som ikke er fastbundet til tannoverflaten, i motsetning til kontaktepitelet. Dette fasiliterer migrering av plakk i apikal retning. Vi kaller dette subgingivalt plakk. Kontaktepitelet er nå blitt mer gjennomtrengelig for passasje av substanser inn og ut av det underliggende bindevev. Den etablerte lesjonen kan fremtre i to tilstander. Den kan enten være av typen som holder seg stabil over lengre perioder (måneder/år) og som har en langsom progresjon, eller den kan være av en mer aggressiv karakter med tilsynelatende hurtig destruksjon av periodontiet (Lindhe et al. 1975, Page et al. 1975).

Ettersom lommeepitelet går dypere, fortsetter plakk å vokse i apikal retning, og det etableres et anaerobt miljø. Det inflammatoriske celleinfiltratet migrerer apikalt i bindevevet, og domineres av plasmaceller. Skadene på kollagenfibre er omfattende, og det er manifestasjon av inflammasjon på flere ”sites”. Denne lesjonen særpreges av tap av periodontalt feste og alveolart ben. Tilstanden betegnes periodontitt (Grant & Mulvihill 1972, Berglundh & Donati 2005).

Fig. 2: Kronisk periodontitt



<http://www.intelligentdental.com/wp-content/uploads/2009/08/periodontitis.jpg>

Hos de gram-negative bakteriene utgjør liposakkarider (LPS) en stor del av celleveggen, og LPS frigjøres i vesikler fra disse bakteriene. Når man har fått dannet en periodontal lomme, har LPS mulighet til å komme ut i bindevevet og det sirkulatoriske system. Det ytterste laget av epitel som står i direkte kontakt med tannoverflaten, eksponeres for en rekke bakterieprodukter. Disse produktene som frisettes fra bakterier representerer vevsfremmede substanser, som irriterer vevet. Cellene i vevet begynner å produsere og frigjøre en rekke inflammatoriske mediatorer, cytokiner, som både kan fungere antiinflammatorisk og inflammatorisk. Eksempelvis antas Interleukin-1(IL-1), IL-8 og tumor necrosis factor (TNF- α) å være pro-inflammatorisk, mens IL-10 og transforming growth factor beta (TGF- β) å være anti-inflammatoriske (Klinge 2000).

En rekke av de cytokinene som utskilles, blant annet IL-8 og IL-1a, og bakterieavfallstoffer som utskilles fra biofilmen som LPS, fungerer som en kjemotaktisk substans som tiltrekker og aktiverer leukocytter som PMN- celler fra blodkar, mot den subgingivale biofilmen. De aktiverte PMN-cellene utskiller i sin tur en rekke inflammatoriske mediatorer, som virker kjemotaktisk og aktiverer andre leukocytter. I tillegg utskiller de aktiverte PMN-cellene matriksmetalloproteinaser, en type enzymer, som destruerer kollagen og andre komponenter i ekstracellulære matriks til bindevevet. Dette medfører at den gingivale sulcus blir dypere, samtidig som det er blitt festetap (Klinge 2000).

De kliniske symptomer ved kronisk periodontitt inkluderer:

- Forandringer i farge og form av gingiva
- Blødning ved sondering
- Periodontiet utøver mindre motstand ved sondering, hvilket innebærer dype lommer ved lommedybde registrering
- Tap av alveolært benfeste og periodontalt feste
- Retraksjon av marginale gingiva
- Ved sondering av molarer kan det i mange tilfeller sonderes mellom røttene i
- varierende grad, noe som kalles furkasjonsinvolvmnt
- Økt tannmobilitet
- «Tilting» av tenner, eventuelt tap av tenner

(Kinane et al. 2008)

Generelle trekk ved kronisk periodontitt:

- Økt forekomst blant godt voksne, men kan forekomme hos barn
- Graden av nedbryting av festeapparatet avhenger av oral hygiene og plakk-nivå og av lokale faktorer som røyking, stress og systemiske risikofaktorer som blant annet diabetes mellitus
- Kronisk periodontitt klassifiseres som lokalisert når opptil 30 % av «sites» er involvert, og som generell når over 30% av «sites» er involvert (≥ 7 tenner)
- Alvorlighetsgraden av kronisk periodontitt klassifiseres etter graden av lommedybder, PPD

Fig.3: En molar med furkasjonsinvolvmnt



<http://www.dentistrytoday.com/Media/EditLive/Java/silverstein-fig->

(«probing pocket depth») og CAL («clinical attachment loss»), hvor CAL = 1-2mm betegnes mild, CAL= 3-4 mm: moderat og CAL \geq 5mm: alvorlig/avansert

(Kinane et al. 1998)

Røntgenologisk vurdering av de periodontale forholdene kan gi essensiell informasjon, blant annet graden av alveolær bendestruksjon. Når man gransker et røntgenbilde med hensyn til periodontitt, bør man se på følgende punkter:

- Mengde alveolarben som er tilstedeværende
- Om det har vært bentap mellom røttene (furkasjonsinvolvmnt)
- Tilstedeværelse av calculus (tannsten), overheng på fyllinger, eller manglende nabokontakter som fører til eller som forsterker/opprettholder den periodontale sykdommen
- Rotlengden og krone-rot lengden
- Anatomiske forhold som: antrums (sinus maxillaris, nesebihulens) beliggenhet med hensyn til den periodontale deformiteten, og om det er manglende, overtallige tenner eller retinerte tenner tilstedet
- Patologiske forhold i kjeveledd, karies, periapikale lesjoner, rot resorpsjon, samt cyster eller liknende

(White & Pharoah 2003)

Fig. 4: Et eksempel på grad av bennivå ved normale forhold, kronisk periodontitt og alvorlig periodontitt



<http://www.drsimonrosenberg.com/The-Role-of-X-Rays-in-Periodontal-Disease-Diagnosis.html>

Behandling av periodontitt:

Det terapeutiske målet ved periodontal sykdom er å **forandre** mikrofloraens sammensetning slik at floraen er kompatibel med friske forhold, eller å fjerne de mikroorganismer og andre risikofaktorer som medvirker til sykdom, og på den måten forhindre progresjon av sykdom og bevare et friskt periodontium. Videre forsøker man å forhindre at sykdommen oppstår eller inntreffer igjen (Ebersole et al. 1995).

Behandlingen av periodontitt gjøres systematisk, og inndeles i **tre faser**. Man starter med **fase 1** som er hygienefasen og varer i 4-8 uker. Her kartlegges anamnestiske og odontologiske forhold som kan være av betydning for behandlingsplanlegging. Pasienten bør etter samtykke blant annet informeres om sykdomsforløpet og mulige konsekvenser for tannsettet dersom periodontitten ikke tas hånd om. Inadekvat oral hygiene, røyking og f.eks. diabetes mellitus, har vist å ha negativ effekt på periodontiet. I tillegg bør pasienten oppmuntres til og instrueres i hvordan opprettholde god oral hygiene, motiveres til røykekutt/slutt og sunn livsstil. De faktorer som er plakkretinerende som supragingival tannsten og overheng på fyllinger og kroner fjernes (Ramseier et al. 2008, Veiledning i systematisk periodontittbehandling for studenter ved klinikk for allmenn odontologi voksen 2008).

Fase 2 er behandlingsfasen.

Første non-kirurgiske trinn i periodentalbehandling er i å rense tannflatene og tannroten fri for plakk og calculus (tannsten), kjent som scaling og rotplanering. Dette kan eventuelt suppleres med antiseptiske munnskyll og medikasjoner, enten for å legge forholdene til rette for tilheling eller for å kontrollere infeksjon av bakteriell art (Hayes et al. 1992, Van Winkelhoff et al. 1992).

Dersom man ikke ser en reduksjon i lommene, eller man fortsatt har progresjon av alveolart bentap, kan kirurgisk terapi være en nødvendighet for å forhindre tanntap (Kim & Amar 2006). I de kasus med lommer >5 mm, furkasjonsinvolverte tenner, tenner med konkaviteter og blant annet ved gingivale hyperplasier kan man foreta kirurgi for tilgjengelighet og direkte innsyn. (Veiledning i systematisk periodontittbehandling for studenter ved klinikk for allmenn odontologi voksen 2008) Av og til kan man supplere med antibiotika (Hayes et al. 1992, Van Winkelhoff et al. 1992).

Fase 3 er vedlikeholdsfasen.

Pasienten innkalles til etterkontroll 3-6 måneder etter avsluttet systematisk behandling. Innkallingsintervallet tilpasses pasientens evne til etterlevelse, alder og tilstandens alvorlighetsgrad. Under denne fasen gjøres det en ny evaluering av risikofaktorene (Veiledning i systematisk periodontittbehandling for studenter ved klinikk for allmenn odontologi voksen 2008).

Generelt om hjerte-karsykdommer:

Hjerte-karsykdommer er en rekke sykdommer som affiserer hjerte og kar, og som blant annet inkluderer følgende sykdommer:

- Koronar hjertesykdom (sykdom i arteriene som forsyner hjertet med blod).
- Cerebrovaskulære sykdom (sykdom i arteriene som forsyner hjernen med blod).
- Perifer arteriesykdom (sykdom i de kar som forsyner blant annet armer og ben).

Revmatisk hjertesykdom ”Skade på myokard (hjertemuskelen) og hjerteklaffene etter giktfeber (medisinsk ordbok: giktfeber=febris rheumatica), forårsaket av streptokokker (hemolytiske streptokokker type A” (Øyri 2003, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>)

- Medfødt hjertefeil: Feil på hjertets struktur som er tilstedet ved fødsel.
- Dype venetromboser og lungeemboli: Blodkoagel fra venene i leggen som rupturerer og følger blodstrømmen og kan avsettes i lunger eller hjertet.

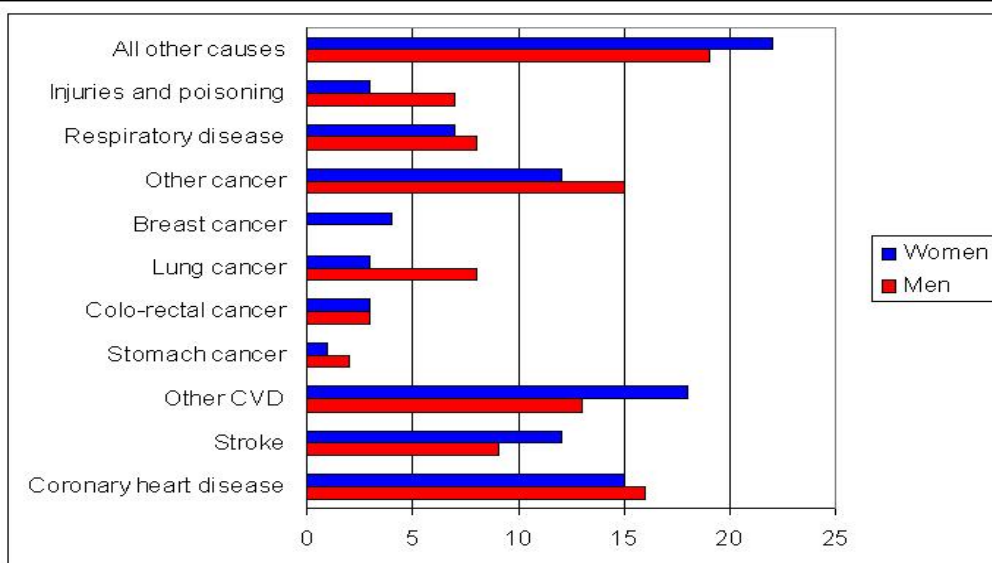
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>

Epidemiologi:

Kardiovaskulære lidelser (CVD) antas å være den fremste dødsårsaken verden over. Ifølge WHO dør flere mennesker av CVD enn av andre årsaker. Statistikk fra WHO viste at det i år 2004 døde 17,1 millioner mennesker som en følge av CVD, hvilket representerer 29 % av alle mulige dødsårsaker verden over. Videre viser WHO at 82 % av CVD-dødsfall forekommer i lav-og middels inntektsland, med ingen predileksjon mellom menn og kvinner. **Ved år 2030**, har WHO anslått at ca. **23, 6 millioner** mennsker vil komme til å dø av CVD, hovedsaklig av hjertesykdom og slag.

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>

Diagrammet nedenfor illustrerer dødsårsak i prosentandel (år 2008) blant menn og kvinner i 27 EU-land, bl.a. i Sverige og Danmark. Her ser vi at CVD er en av de dødsårsaker som er høyest rangert blant av alle dødsårsaker.



(European Cardiovascular Disease Statistics 2008 report) http://www.euphix.org/object_document/o5378n27167.html

Risikofaktorer for aterosklerose (vanlige kardiovaskulære risikofaktorer):

Hovedrisikofaktorer som sannsynligvis kan sees på som ”Determinanter” :	Mindre, usikre, eller ikke-kvantifiserte risikofaktorer som kan sees på som ”risikoindikatorer” :	”Markører” :
<p>Ikke-modifiserbare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Økende alder • Kjønn: Mann • Familiehistorie (på koronar hjertesykdom blant første grads slektninger i ung alder, under 55 år for menn, og under 65 år for kvinner, • Genetiske faktorer 	<p>Potensielt modifiserbare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fedme • Lite fysisk aktivitet • Stress • Østrogenmangel etter menopausen • Høyt karbohydrat inntak • Lipoprotein • Inntak av transfett (Hardnet fett) • Chlamydia pneumoniae 	<p>Potensielt modifiserbare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forhøyde nivåer av sirkulerende aminosyre metabolitt homocystein • Spesiell lipoprotein partikkel Lp(a) • Enkelte markører for inflammasjon som inkluderer akutt-fase reaktant C-reaktiv protein, (CRP).
<p>Potensielt modifiserbare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> • Tobakk røyking • Periodontitt? 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensjon • Hyperlipidemi, (Dyslipidemi, forhøyet LDL og forsenket HDL

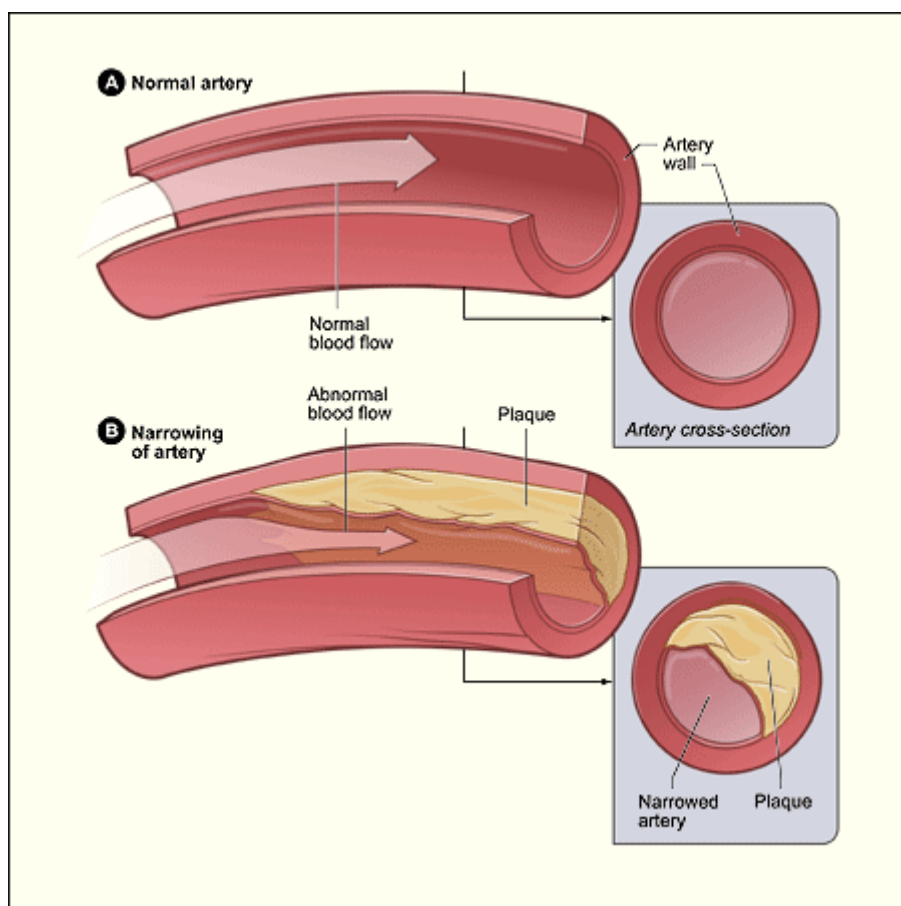
Modifisert etter (Schoen & Cotran 2003, Strøm & Libby 2006).

Aterosklerose er beskrevet som primærårsak til all form for CVD, og er ansvarlig for 50% av all dødelighet i vesten (USA, Europa og Japan). Da aterosklerose er primærårsaken til koronarsykdommer og slag (Lusis 2000) vil det heretter kun bli skrevet om aterosklerose, og ikke om andre hjerte-karsykdommer.

Aterosklerose (åreforkalkning):

Aterosklerose initieres først ved en skade av endotelet som kler karveggen. Skaden eller endoteldysfunksjonen kan oppstå ved med kjemiske agens, toksiske substanser (som sigarett røyking, unormalt høyt sirkulerende lipidkonsentrasjon i blodet eller diabetes) eller at endotelet utsettes for fysisk krefter. Alle kjente risikofaktorer for aterosklerose kan føre til endoteldysfunksjon. Hver av disse tilstandene øker endotelets dannelse av reaktive oksygenradikaler, superoksid anion, som reagerer med andre intracellulære molekyler som videre påvirker de metabolske og syntetiske funksjoner i endotelet. Som følge av dette stimuleres endotelcellene i en proinflammatorisk reaksjon, og det igangsettes en prosess som fører til åreforkalkning, aterosklerose.

Fig. 4: Åreforkalkning



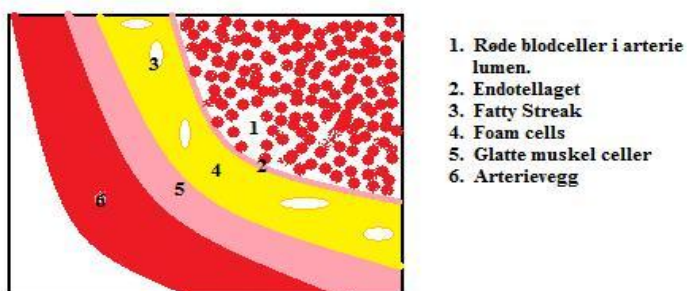
<http://seniorjournal.com/images/Symbols/Health/Atherosclerosis-large.gif>

Kortfattet beskrivelse av stadiene i utvikling av et aterosklerotisk plakk :

<p>A) Dannelse av "Fatty streak"</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Skadet eller dysfungerende endotel tillater penetrering av sirkulerende lipoproteiner, LDL, i arterieveggen. • Det skjer en opphopning av LDL spesielt i subendoteliallet. Dette gjør at LDL holdes igjen i karveggen og kan nå undergå modifiseringer, som f.eks oksidering. • Det skjer en rekruttering av leukocytter, hovedsaklig monocytter og T-lymfocytter. • Dannelse av "foam celle": etter at monocytter har adherert til et adhesjonsmolekyl på endotelcellen og penetrert intimalaget, differensierer de til fagocytiske makrofager som fagocytterer lipoproteiner og danner "foam cells". Det er nå dannet "fatty streaks", som er de første synlige tegnene på aterosklerose. Endotelcellene spiller altså en vesentlig rolle i utvikling av "fatty streak".
<p>B) Plakk progresjon</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Glatte muskelceller forflytter seg fra medialaget til intimalaget, proliferer inne i intimalaget og utskiller ekstracellulær matriks og kollagen. • Det dannes en fibrøs kappe. Ettersom plakkveksten fortsetter kan dette redusere karveggenes diameter og dermed føre til redusert blodstrøm. Glatte muskelceller mottar signaler fra "foam cells", aktiverte trombocytter (blodplater) og endotelceller. • Vi har nå fått en lipidfylt kjerne dekket av en fibrøs kapsel.
<p>C) Plakk forstyrrelse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Når "foam cells" eller glatte muskelceller dør, frigjør deres intracellulære innhold, inklusiv de inkorporerte lipoproteiner og cellulær debris (avfall) til lipidkjernen, og dermed medvirker de til at lipidkjernen blir større. Ettersom dette plaket øker i størrelse, vil det kunne protrudere ut i karvegglumen, og representere en hindring for det blodet som strømmer igjennom. Dette produserer hemodynamisk stress og øker faren for ruptur av plaket, embolus.

(Strøm & Libby 2006).

Fig. 5: Et tverrsnitt av en arterosklerotisk arterievegg



Et tverrsnitt av en arterosklerotisk arterievegg.

Illustrasjonen til venstre av Divya Jain, med inspirasjon fra nettstedet:

http://www.ceu4u.com/course_multimedia/1490.jpg

Symptomer og tegn på hjerte-karsykdommer:

Karsykdommer viser ofte ikke symptomer eller tegn på underliggende patologi, før en episode med hjerteinfarkt eller slag (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>).

Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell (2007) omtaler en rekke symptomer og tegn ved hver tilstand. Her nevnes det kun symptomer og tegn på de mest vanlige hjerte-karsykdommer:

Ved essensiell hypertensjon (hvor etiologien ikke er kjent) sees:

- som regel ingen symptomer inntil man har utviklet komplikasjoner. Det man vil se er ”forhøyet systolisk og/eller diastolisk blodtrykk”.
- Andre symptomer som kan forekomme er av en mer uspesifikk art som økt tretthet, hodepine, svimmelhet, osv.

(Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. p. 256).

Ved stabil angina pectoris sees bl.a:

- Klemmende, pressende eller snørende smerter retrosternalt, ofte med utstråling til en eller begge armer, hals eller underkjeve.
- Atypiske smerter (abdomen, rygg) eller åndenød kan være dominerende symptomer.
- Smerter avtar som følge av glyserolnitrat som tas sublingualt.

(Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. p. 266).

Ved hjerteinfarkt sees bl.a:

- Klemmende, pressende eller snørende smerter retrosternalt, ofte med utstråling til en eller begge armer, hals eller underkjeve.
- Pasienten har utrolig store smerter, som vedvarer og som ikke reduseres ved inntak av glyserolnitrat.(Nitroglycerin)
- Andre symptomer og tegn som ofte forekommer er ”kvalme, dyspne, svimmelhet, angst og uro.

(Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. p. 269).

Ved hjertearytmier sees bl.a:

- ”Palpitasjoner” (hjertebank)
- Respirasjonsvansker
- smerter i brystet
- svimmelhet og angst.

(Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. p. 280).

Ved hjerneslag sees bl.a.:

- ”De vanligste fokale utfall ved akutt hjerneslag:
 - Arm/håndparese
 - Beinparese
 - Facialparese
 - Sensibilitetsforstyrrelse
 - Afasi
 - Koordinasjonsforstyrrelser
 - visuelle symptomer”

(Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. p. 306)

* Afasi ”Hindret eller tapt evne til å snakke, skrive, gi tegn eller skjønne tale eller skrift pga sykdom eller skade i hjernen” (Øyri 2003)

Behandling av hjertekarsykdommer:



<http://www.zjufarm.com/advances-of-2010-for-the-treatment-of-cardiovascular-diseases.htm>

En behandlingsstrategi for hjertekarsykdommer er å redusere lipidkonsentrasjonen i blodet, slik at man på den måten begrenser konsekvensene av hjerte-karsykdommer. Resultater fra en rekke store studier som ble gjort på pasienter som lider av koronarsykdom, viste at diettær kontroll av kolesterol eller farmakologisk intervensjon (medikamentell behandling) for å redusere kolesterol, kunne senke progresjonen av aterosklerotisk plakk. Kosthold og trening er viktige momenter i reduksjon av risikoen for hjertekarsykdommer. Fysisk aktivitet og vektreduksjon kan forbedre lipidstatusen, med nedgang i triglyseridnivå og økning i HDL-nivået (det gode kolesterol nivået) (Strøm & Libby 2006).

Det foreligger tre mulige hovedforklaringer på hvordan periodontitt kan sees i sammenheng med systemiske sykdommer, som hjertekarsykdommer:

- 1) Felles risikofaktorer
- 2) Gram-negative bakterier i subgingival biofilm
- 3) Inflammatoriske mediatorer som dannes ved periodontitt.

Felles risikofaktorer:

De faktorer som øker risikoen for å utvikle periodontitt hos individer, kan være de samme som øker risiko for utvikling av kardiovaskulære sykdommer. De faktorer som er identifisert i både periodontitt og hjertekarsykdommer er **røyking, stress, økende alder, etnisk tilhørighet og kjønn.**

Den subgingivale biofilm:

Mye tyder på at gram-negative bakterier fra den subgingivale biofilm og de produkter som frigjøres, LPS og andre bakterieprodukter, har direkte kontakt med det gingivale bindevevet, og kommer ut i det systemiske kretsløp. Gram-negative bakterier eller deres produkter, kan føre til kraftige reaksjoner som akkumulering av inflammatoriske celler i blodkarsveggen, deling av glatte muskelceller i blodkaret, nedbryting av fett i kar (vaskulært) og koagulering inne i åren.

Inflammatoriske mediatorer som dannes ved periodontitt:

Ved periodontitt har man funnet høyere konsentrasjon av en rekke inflammatoriske mediatorer som blant annet proinflammatoriske cytokiner, TNF-alfa, IL-1-beta, IFN-gamma og prostaglandin E2. Det spekuleres på om disse mediatorer kan komme ut i blodbanen, og dermed mediere eller opprettholde en systemisk inflammasjon på et lavt nivå. Dette kan resultere i hjerte-karsykdom.

(Klinge 2000)

Mål:

Intensjonen med denne masteroppgaven er som tidligere nevnt å se om det foreligger vitenskapelig ("evidence based") dokumentasjon for en assosiasjon mellom periodontitt og kardiovaskulære sykdommer ved å studere prospektive studier,*kohortstudier, i den litteraturen som er tilgjengelig på engelsk de siste 10 år. Denne oppgave vil være en litteraturstudie.

*

En prospektiv studie er en kohortstudie hvor man går fra eksponering til manifestasjon av sykdom. Dette innebærer at man har kjennskap til eksponeringen før man samler inn data om resultatet. Videre forsøker man **ikke** å modifisere eller endre på eksponeringen, men den registreres som den foreligger. Man inndeler kohorten (en gruppe mennesker) etter hvilken eksponeringsgrad deltakerne har vært utsatt for (Magnus & Bakketeig 2007d).

Material og metode:

Det ble foretatt et litteratursøk i pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), med følgende søkeord i MESH-database:("Periodontitis"[Majr] AND "Cardiovascular Diseases"[Majr]) AND "cohort studies"[Mesh]

Videre ble søket begrenset til følgende:

inklusionskriterier:

- Publikasjoner som kun inkluderte mennesker.
- Publikasjoner på engelsk språk.
- Publikasjoner som var offentliggjort de siste ti årene, fra år 2001-2010.

Eksklusjonskriterier:

- Rene Case-controll studier (dvs. de artikler som er oppført som "case-controll" alene, og ikke også som prospektive studier i "MeSH Terms") og andre ikke-kohort studier.
- Studier som ble utført på dyr
- Publikasjoner eldre enn fra år 2001.

Dette resulterte i 28 artikler i pubmed.

I pubmed inndeles ”cohort studies” i 4 undergrupper:

- ”Follow up studies”
- ”Longitudinal studies”
- ”Prospective studies”
- ”Retrospective studies”

Et nytt litteratursøk ble gjort i pubmed for å innskrenke søket ytterligere, med følgende søkeord i MESH-database: (“Periodontitis”[Majr] AND “Cardiovascular Diseases”[Majr]) AND “prospective studies”[Mesh]. Videre ble søket begrenset med samme eksklusjons-, og inklusjonskriterier som nevnt ovenfor, men nå begrenset til **prospektive studier**.

Dette resulterte i 9 artikler i pubmed. Imidlertid kunne ikke alle av disse artiklene brukes selv etter ”avgrenset søk” i pubmed da ikke alle tilfredstilte ovennevnte inklusjonskrav. Se tabell nedenfor.

I tillegg ble dette søket supplert med et non-systematisk litteratursøk ved hjelp av «snowball sampling», med utgangspunkt i Tonettis (2009) og ”Inaba & Amano” (2010) artikkel. I Tonettis og Inabas artikkel var det anført 36 og 56 artikler som referanser. Av disse ble én artikkel hver inkludert på bakgrunn av relevans til masteroppgaven.

Skjematisk fremstilling av litteratursøket:

Dato	Database/kilde	Resultat av søket	<u>Artikler som oppfylte de angitte krav nevnt ovenfor:</u>
1). 24.02.2011	Pubmedsøk som inkluderte søkeordet ”cohort studies”	28	- (Se punkt 2)
2). 24.02.2011/31.07.2011 #(1-6)	I pubmed ble det gjort en ytterligere innskrenkning fra søkeordet ”cohort studies” til ”prospective studies”	9	6
3). 24.01.2011 #(7-8)	Snowball sampling	92	2
Total antall artikler som inkluderes i oppgaven			8

Resultat:

Referanser til resultatdelen:

- 1) Taylor et al. 2010
- 2) Behle et al. 2009
- 3) Pussinen et al. 2007
- 4) Nakib et al. 2004
- 5) D'Aiuto et al. 2004a
- 6) Hujuel et al. 2002
- 7) Beck et al. 2005
- 8) Hujuel et al. 2001

(De to siste artiklene er et resultat av snowball sampling, og i forhold til tabellen over er disse oppført sist.

Dermed vet leseren hvilke av artiklene som ble funnet ved søk i pubmed og hvilke av artiklene som ble funnet via snowball sampling.)

Artikler funnet i pubmed:

Referanse	Design	Populasjon (N)	Målet med studien	Periodontal us/ status *PS og behandling	Kardiovaskulær status	Konklusjon
1)	Randomisert kontrollert studie, 3 mnd oppfølging	N=125, Alder: 53.9±12.8 Hyperlipidemi = 41, Diabetes = 17, Hypertensjon = 27, Røykere = 40 68 i intervensjonsgruppe, 68 kontroller	Se om periodontal behandling har gunstig effekt på systemiske inflammatoriske markører og risiko for CVD.	Klinisk us* Kronisk periodontitt, Initial *SPB Ex: 58 tenner på 18 pas i intervensjonsgr. grunnet dårlig prognose.	Medisinsk us*, Markører fra blodprøve* Ingen CVD "events" i noen av gruppene.	Initial periodontal beh. har systemiske effekter.
2)	"single arm" intervensjons studie 6 ukers oppfølging	N =30, (16= K*, 14= M*) Alder: ± 43,3 år. Systemisk friske pasienter NB! Ingen kontroller	Undersøke periodontal behandlings effekt på flere systemiske inflammasjonsmarkører	Klinisk us Alvorlig periodontitt Bakterieprøve* Rtg SPB med kirurgi og ex. ved behov. Ex: Gj. Snitt 2.8 tenner per pas før behandl	Medisinsk us, Markører fra blodprøve Ingen CVD"events".	Periodontal behandling resulterte i en generell reduksjon i systemisk inflammasjon, selv om resultatet på individnivå "divergerte" noe.

3)	“Case cohort design” 10 års oppfølging	N = 5916 alder: 25-64 år, med og uten historie på CVD ”baseline”	Undersøke om det foreligger en assosiasjon mellom serum endotoksin, antistoff mot periodontale patogener og inflammasjons-markører med økt risiko for ”incident” CVD	Ingen klinisk us NB! Ingen intervensjon	Medisinsk us, markører fra blodprøve, selvrapportert medisinsk anamnese og helseatferd. 249 nye CVD events (N=5916) hos subjekter uten tidligere “events”.	Høy antistoff respons i kombinasjon med høy konsentrasjon av inflammatoriske markører indikerte høy risiko for ”incident CVD events”
4)	”Case-control” studie “Follow up” studies 2 års dental oppfølging	Utgangspopulasjon 4370, N = 269 Alder: 45-64 år. Systemisk friske pasienter	Undersøke om periodontitt er assosiert med CAC (markør for aterosklerose)	Klinisk us 47% moderat/alvorlig periodontitt 43% mild periodontitt 10% tannløse NB! Ingen intervensjon	Medisinsk us Markører fra blodprøve CAC-måling (Coronary artery calcification) Ingen CVD “events”	Periodontitt er ikke sterkt assosiert med CAC.
5)	Singel - Blind design 6 mnd oppfølging	N= 94 Alder 46±9. Systemisk friske pasienter NB! Ingen kontroller	Undersøke den systemiske effekten etter systematisk periodontal behandling på pasienter med alvorlig periodontitt.	Klinisk us, Generell alvorlig periodontitt, Bakerieprøve PCR Non kirurgisk SPB Antall tenner ved ”baseline” : 27± 3 Ex.: Gj. Snitt 2 tenner før avsluttet behandl.	Fullstendig medisinsk anamnese, markører fra blodprøve PCR	Behandling av periodontitt er assosiert med signifikant reduksjon i serum CRP og IL-6, GAP* fører til systemisk inflammasjon.
6)	Longitudinell studie ”4 follow-ups”	NHANES I Risikopasienter: N = 636 Alder: 25-74 år Pre-eksisterende historie på hjertekar, og følges over tid.	Undersøke om det foreligger en assosiasjon mellom periodontitt og CHD ”events” hos pasienter som har hjerte-karsykdommer	Klinisk us 24-timers kostholdsintervju, Periodontitt (n= 236), Gingivitt (n= 186), Periodontalt friske (n=214) NB! Ingen intervensjon	Medisinsk us og anamnese Markører fra blodprøve	Det foreligger ingen kausal sammenheng mellom periodontitt og CVD.

***Forkortelse:** SPB = systematisk periodontal behandling, GAP= generalisert alvorlig periodontitt.

***Klinisk us** kan bl.a. innebære: måling av: PPD, CAL, BOP, GR og (gingival retraksjon) .

*** Medisinsk us** kan bl.a. innebære: EKG, systolisk og diastolisk BT, antropometri (”studiet av mennesket sin kroppsbygning med mål av lekamshøgd, mål av lekamsdelar, vekt, hudfaldtjukkelse og utstrekning av visse forholdstal og variabilitet av målingene” (Øyri 2003).

***Markører fra blodprøve** kan bl.a. innebære: plasma fibrinogen, [PAI-1] (Plasminogen aktivator inhibitor-1), [TPA] (tissue plasminogen activator), CRP (C-reaktivt protein), von Willebrand Faktor, total kolesterol, HDL, [sICAM-1] (soluble intercellular adhesions molecule-1), MMP-9 (matrix metalloproteinase-9), MPO (myeloperoxidase), SAP (serum amyloid P), en rekke cytokiner som f. eks IL-1B, IL-2, IL-6 TNF-a.

***Bakterieprøve** kan bl.a. innebære følgende bakterier: *Aa* (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) , *Pg* (*Porphyromonas gingivalis*), *Tf* (*Tannerella forsythia*), *Td* (*Treponema denticola*), *Fn* (*Fusobacterium nucleatum*), *Pi* (*Prevotella intermedia*), *Cr* (*Campylobacter rectus*), *Mm* (*Micomonas micros*), *Ec* (*Eikenella corrodens*), *Vp* (*Veillonella parvula*) ,*An* (*Actinomyces naeslundii*).

Artikler funnet ved “snowball sampling”

Referanse	”Design”	Populasjon (N)	Målet med studien	Periodontal status/us og behandling	Kardiovaskulær status	Konklusjon
7)	“Comparative study”, Dental ARIC study, 2 års oppfølging	N = 6797 Alder : 45-64 år Systemisk friske pasienter	Undersøke relasjonen mellom IgG antistoffer mot 17 orale organismer og aterosklerose, og evaluere røykingens rolle.	Klinisk us NB! Ingen intervensjon	Medisinsk us og anamnese, ultralyd av carotis arteriene, selvrappotert helsespørreskjema, markører fra blodprøve. I gG antistoff mot 17 orale bakterier og aterosklerose Ingen CVD ”events”.	Det foreligger sammenheng mellom IgG antistoff reaktivt mot orale organismer og subklinisk aterosklerose både ”ever and never smokers”.
8)	4 follow-up us: 17 års oppfølging	NHANES I N =4027 Alder: 55-74 år. Enkelte Risikopasienter (bl.a. diabetes, røyking)	Undersøke om tannløse pasienter har lavere CHD risiko over tid sammenlignet med pasienter som har periodontitt.	Klinisk us NB! Ingen intervensjon	Medisinsk us , markører fra blodprøve, pasientens egenopplysning Første CVD events: 1238 CVD events, 538 var fatale.	Det foreligger ingen bevis på at eliminering av kronisk periodontitt reduserer risikoen for CHD.

FORKLARING PÅ FORKORTELSER: Pg= Porphyromonas gingivalis, Tf= Tannerella forsythensis, Td= Treponema denticola, Pi= Prevotella intermedia, Aa= Aggregatibacter actinomycetemcomitans, GAP= generell alvorlig periodontitt.

Diskusjon:

Intensjonen med denne masteroppgaven var å se om foreligger vitenskapelig ("evidence based") belegg for en assosiasjon mellom periodontitt og kardiovaskulære sykdommer i litteraturen.

De fleste av de inkluderte kohortstudiene (Taylor et al. 2010, Behle et al. 2009, Pussinen et al. 2007, D'Aiuto et al. 2004a, Beck et al. 2005), men også en tverrsnittstudie (Desvarieux et al. 2003) antyder en svak sammenheng mellom periodontitt og kardiovaskulære lidelser. Imidlertid trenger ikke dette bety at det er det "reelle" forhold som vises mellom periodontitt og kardiovaskulære sykdommer. Man kan stole på de resultater som presenteres i epidemiologiske undersøkelser, men de må forstås riktig. Resultatet kan allikevel bli kamuflert av tilfeldige feil, som ukorrekt måling (som både kan gjelde eksponering og sykdom) og feil tilknyttet "utvalgsstørrelsen". (Magnus & Bakketeig 2007e).

For at man skal kunne få et troverdig og et brukbart resultat på periodontittens rolle i patogenesen til kardiovaskulære sykdommer i prospektive studier, trenger man en stor populasjon (Hujoel et al. 2001). En "stor populasjon" kan være vanskelig å definere, da antallet individer som inkluderes i en studie avhenger av hva man ønsker å oppnå med studien. Dersom man ønsker å studere om prevalensen av en sykdom er forskjellig i to grupper, vil andelen av deltakere som trengs til studien, avhenge av fire forhold. Det første forholdet har med statistisk signifikans å gjøre. "Statistisk signifikans"-begrepet brukes i vitenskapelig litteratur, og en statistisk signifikans på for eksempel 5% ($p < 0,05$) betyr at det ikke er mer enn 5% sannsynlighet for at den forskjellen man mener å ha registrert skyldes en tilfeldighet. Det andre forholdet man må ta stilling til er hvor stor risiko man er villig til å akseptere for å overse en reell forskjell mellom gruppene. Dette statistiske forholdet uttrykkes ofte i Beta. For eksempel dersom Beta er 0,20 betyr det at det er 20 % risiko for å hevde at det ikke er noen forskjell, selv om det i realiteten er en forskjell. Det tredje forholdet som man også bør se på er: "*Hva er forventet sykdomsforekomst i kontrollgruppen?*". Dette kan i enkelte tilfeller være enkelt å estimere, og i andre tilfeller vil estimatene være usikre. Det siste forholdet man bør ha i mente er: "*Hvor liten eller stor forskjell mellom de to gruppene er vi interessert i å oppdage?*" Er man villig til å oppdage en forskjell i prevalens på $\geq 5\%$ eller ønsker man å oppdage forskjeller helt ned til 1% ? Alle disse forhold er med på å avgjøre størrelsen på en populasjon (Magnus & Bakketeig 2007f).

Tilfeldighetene spiller en større rolle når antall deltakere i en studie er lavt, da man kan ha trukket ut en gruppe som har mange av de "samme egenskapene". Imidlertid kan man gardere seg mot slik usikkerhet ved å beregne statistiske verdier rundt de parameterne man ønsker å inkludere. (Magnus & Bakketeig 2007e). I de studiene som er blitt inkludert i masteroppgaven ser man at det er ulikt antall deltakere, fra den minste populasjonen på 30 personer (Behle et al. 2009) til de største populasjonene på 5916 personer (Pussinen et al. 2007) og 6797 personer (Beck et al. 2005). Dette utgjør en stor forskjell. Man kan også stille spørsmål ved om man kan generalisere funn fra en studie som har en populasjon på 30 deltakere på en hel befolkning?

I tillegg til tilfeldige feil, bør man ta hensyn til systematiske feil som ”**seleksjonsskjevhet, informasjonsskjevhet og confounding**”. Når det ikke foreligger slike systematiske feil i en studie, kan man si at resultatet fra en studie er ”gyldig”. Dersom man trenger frivillige personer til en studie, og man annonserer dette i en avis, vil man få en bestemt type av personer. Det kan være personer som kanskje er helseorientert, og at de kanskje har en annen erfaring og sykdomstendens enn befolkningen generelt. Når man legger ut en slik annonse i en avis, vil budskapet kun nå de personer som leser denne avisen, og på den måten selekteres ”*utvalgsrammen*” indirekte. For at resultatet fra en studie skal kunne generaliseres, bør blant annet utvalget av deltakere i en studie være representativt for hele befolkningen. På den andre siden kan ”*utgangsbefolkningen*” være riktig, men det er ikke sikkert alle deltakere faktisk deltar. Dette kan på den andre siden føre til seleksjonsskjevhet (Magnus & Bakketeig 2007e).

Studien til Behle et al. (2009) mangler kontrollgruppe, hvilket videre svekker noe av troverdigheten til resultatet den presenterer. I likhet med denne studien, mangler også studien til D’Aiuto et al. (2004a) kontrollgruppe. Imidlertid hevdes det her at alvorlig generalisert periodontitt forårsaker systemisk inflammasjon. Dersom en studie av denne type mangler kontrollgruppe, vil det bli vanskeligere å avdekke det ”sanne forhold”. Det betyr at man ikke kan utelukke andre mekanismer som muligens kan ha spilt en rolle for resultatet i studiene til både Behle et al. (2009) og D’Aiuto et al. (2004a). (http://en.wikipedia.org/wiki/Scientific_control). Det trenger altså ikke bety at det var periodontal behandling som førte til at 1/3 av deltakerne viste reduksjon i inflammatoriske markører, ¼ viste markert økning og resten av deltakerene viste ingen forskjell (Behle et al 2009). Det kan være andre forhold for eksempel bakenforliggende årsaker, ”confounders”, som ikke ble fanget opp av studiene.

Vi ser noe frafall i deltakelse i den enkelte studien til Taylor et al. (2010). Dette kan for eksempel ha innvirkning på insidensestimater dersom de som faller ut er de mest syke (Magnus & Bakketeig 2007g). Frafallet vil medføre større konsekvenser i en liten enn i en stor populasjon. Taylor et al. (2010) inkluderte **136** deltakere hvor **125** deltakere fullførte. Totalt fullførte over 90% av deltakerne studien til Taylor et al. (2010).

I en studie (Nakib et al. 2004) var prevalensen av tannløshet kun noe høyere blant de med CAC ≥ 100 , selv om tolkning av resultatet ble vanskelig grunnet få antall tannløse deltakere ($n = 27$). De pasienter som hadde behov for antitrombolytisk profylakse ble ekskludert før den orale undersøkelsen. Dette kan bety eksklusjon av en gruppe som kan ha hatt mer alvorlig periodontitt (Smith et al. 1993) og CVD. Dette kan igjen bety at assosiasjonen mellom periodontitt og CAC kan ha blitt underestimert som følge av **seleksjonsbias**. En annen begrensning ved denne studien er det faktum at den orale undersøkelsen ble avholdt i år 1996-1998, mens CAC målingene ble samlet inn i år 1999-2000. Dermed kan man ikke utelukke mulig forandring i periodontal status hos enkelte pasienter under denne to års perioden, hvilket kan føre til ”*exposure misclassification*”. Denne studien konkluderte med at periodontitt **ikke** sterkt er assosiert med CAC etter justering for tradisjonelle risikofaktorer og andre konfunderende faktorer (Nakib et al. 2004).

Det er flere aspekter ved studiene som kan diskuteres, blant annet har de fleste av studiene ulike inklusjonskriterier for periodontitt. Taylor et al. (2010) inkluderte individer som blant annet hadde 6 eller flere "sites" med PPD ≥ 5 mm og CAL ≥ 2 mm, mens Behle et al. (2009) inkluderte deltakere som hadde ≥ 2 tenner/kvadrant med PPD ≥ 6 mm og samtidig CAL ≥ 3 mm med minimum 20 gjenværende tenner. Dermed foreligger det ulike kriterier for inklusjon av periodontitt pasienter, og hva som blir ansett som periodontalt friskt og periodontalt sykt. De fleste studiene har gjort klinisk dental undersøkelse, men graden av systematikk varierer. For eksempel har noen studier inkludert bakterieprøver (Behle et al. 2009, D'Aiuto et al. 2004a) mens en annen studie har tatt med 24 timers kostholdsintervju (Hujoel et al. 2002).

Ser man på undersøkelseskriteriene for hjertekarsykdommer, finner man en liknende variasjon. Enkelte av studiene har basert seg på måling av CRP og IL-6 (D'Aiuto et al. 2004a), mens andre studier har inkludert pasientens egenoppfatning om helseatferd (Pussinen et al. 2007, Beck et al. 2005). Periodontitt og hjertekarsykdommer utvikles gradvis over tid, og det er heller ingen distinkte stadier i patogenesen som atskiller helse og sykdom. Derfor synes det å være vanskelig å finne "skillelinjen" som definerer hvem som er friske og hvem som er syke.

Hovedfokuset i studien til Taylor et al. (2010), var rettet mot markøren fibrinogen. Man antok at intervensjon ville medføre reduksjon i fibrinogennivå. Selv om det ble observert noe reduksjon i fibrinogennivå, var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Derimot ble det observert en signifikant forbedring av hemoglobin- og hematokritnivå i intervensjonsgruppen som mottok initial periodontal behandling. Det ble også vist forskjeller i nivå av ulike markører som var statistisk signifikant mellom gruppene, blant annet nivået av total kolesterol som økte i intervensjonsgruppen i forhold til kontrollgruppen etter periodontal behandling (Taylor et al. 2010). Konsentrasjonen av total kolesterol, HDL og LDL kolesterol synker ved infeksjon hos mennesker. Dette kan være et resultat av blant annet økt nivå av LPS, og pro-inflammatoriske markører som TNF, IL-2 og "granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor" (GM-CSF). Pasienter med ulike typer kroniske infeksjoner viser økt nivå av endotoksin i blodet (Kiechl et al. 2001), og periodontitt er assosiert med økt nivå av TNF (Engbretson et al. 2007). Periodontal behandling i denne studien (Taylor et al. 2010) kan være årsak til reduksjon i LPS nivå, og dermed en reduksjon av de ovennevnte inflammatoriske markører. Dette kan forklare den registrerte økningen i serum konsentrasjonen av total kolesterol i intervensjonsgruppen. Dette kan videre indikere at periodontal behandling kan ha en positiv systemisk effekt. Ubehandlet periodontitt kan medvirke til økning i den inflammatoriske belastningen i mange år, men hvorvidt den spiller noen rolle i utvikling av CVD eller om den kan bidra til CVD er ifølge Taylor et al., usikkert (Taylor et al. 2010).

Studien til Behle et al. (2009) viste stor variasjon i de fleste inflammatoriske markører mellom hver pasient både med hensyn til "baseline-nivå" og etterbehandlingsnivå. Til tross for en generell trend mot reduksjon i systemisk inflammasjon rett etter behandling, og signifikant reduksjon av spesifikke biomarkører, ble det observert store forskjeller mellom pasientene. Dette sammenfaller godt med denne forskergruppens tidligere observasjoner (Lalla et al. 2007, Papapanou et al. 2007). Videre understøttes denne observasjonen også av

andre forskningsgrupper (D'Aiuto et al. 2004b, 2005, 2007). På den andre siden er ulempene med denne studien, som tidligere nevnt, mangel på en kontrollgruppe. Dermed kan man ikke tilskrive periodontal behandling alle de observerte forskjeller i serum konsentrasjon av ulike markører. Videre er det begrenset antall deltakere og de data som er presentert belyser kun korttids effekter av periodontal behandling, ettersom studien ikke strekker seg lenger enn fire uker etter behandling (Behle et al. 2009). I denne studien ble det **ikke** funnet noen statistisk signifikant forskjell i nivå av spesifikke inflammatoriske biomarkører.

Pussinen et al. (2007) demonstrerte at IgG-antistoff mot periopatogener som A.a og P.g er en risikofaktor for fremtidig "CVD events" i en gruppe middelaldrende mennesker. I denne studien var det en positiv korrelasjon mellom "IgG-antistoff kvartil" mot P.g og TNF-alfa konsentrasjon, uavhengig av alder og kjønn, men ikke uavhengig av total kolesterol og HDL kolesterol konsentrasjon. Den økte risikoen ble spesielt observert i de kasus som hadde forsterket immunrespons mot periopatogener eller endotoksinnivå, en inflammatorisk reaksjon med økt konsentrasjon av CRP, IL-6 eller TNF-alfa (Pussinen et al. 2007).

Ubehandlede periodontitt pasienter har høyere konsentrasjon av endotoksin i serum enn de som mottar systematisk periodontal behandling eller er friske (Geerts et al. 2002, Pussinen et al. 2004). Videre har det blitt rapportert at graden av endotoksinnivå øker med økende alvorlighetsgrad av periodontitt (Geerts et al. 2002, Paju et al. 2006). Det er kjent at endotoksinet medvirker til direkte og indirekte frigivelse av immunmodulerende og inflammatoriske cytokiner som blant annet TNF-a og IL-6. Disse inflammatoriske cytokiner stimulerer både lever og vaskulære celler til å frigi C-reaktivt protein (CRP) i blodet (Calabro et al. 2003). Imidlertid var det mangel på signifikant korrelasjon mellom disse parametrene. Dette er ikke overraskende da slike markører har kort biotilgjengelighet i kretsløpet. Studien til Taylor et al. (2007) konkluderte med at eksponering mot periodontale patogener eller endotoksiner i kombinasjon med lav HDL konsentrasjon induserer til systemisk inflammasjon som fører til økt risiko for CVD (Taylor et al. 2007).

Få studier har evaluert retning og grad av assosiasjon mellom periodontitt og aterosklerose (Nakib et al. 2004). Mattila et al. (1993) mener å ha funnet en uavhengig assosiasjon mellom periodontal sykdom og koronar aterosklerose ved hjelp av angiografi. I en annen studie med over 6000 deltakere fra "ARIC cohort", utført av Beck et al. (2001), ble det funnet en uavhengig statistisk signifikant assosiasjon mellom periodontitt og "carotid IMT". Enkelte studier mener å ha funnet høyere insidens av CHD blant tannløse pasienter (DeStefano et al. 1993) og blant de med betydelig tanntap (Joshi et al. 1996).

Den første studien som rapporterte et forhold mellom IgG antistoff mot orale bakterier og subklinisk aterosklerose med signifikant assosiasjon hos både røykere og ikke-røykere, var Beck et al. (2005). Videre hevdes det at denne studien var den første til å rapportere positiv dose-respons forhold mellom oral biofilm og aterogenese. Studien foreslår at systemisk eksponering for mer enn én oral organisme er assosiert med høyere forekomst av tykkere karotis arterievegg (Beck et al. 2005).

Studien til D'Aiuto et al. (2004a) demonstrerte at effektiv kontroll av periodontal infeksjon reduserte CRP og IL-6 i serum i en relativ liten populasjon (N= 94) med alvorlig generell periodontitt. Periodontitt pasienter har høyere nivå av CRP og IL-6 sammenlignet med friske individer uten periodontitt (Ebersole et al. 1997, Ebersole & Cappelli 2000, Loos et al. 2000, Noack et al. 2001). CRP og IL-6 har i nyere data fra longitudinelle studier blitt sett på som prediktorer for aterosklerose og "CVD events" (Ridker et al. 1997, Danesh et al. 2000). Rotterdam studien (en prospektiv studie) indikerte at friske individer med kronisk "subklinisk infeksjon" hadde en "akselerende" utvikling av aterosklerose, hvilket virket kronologisk plausibelt med eksponering før effekt (van der Meer et al. 2002). Et annet eksempel på assosiasjon mellom kronisk infeksjon, blant annet periodontitt, og aterosklerose kommer fra en prospektiv studie av Kiechl et al. (2001).

Resultane fra studien til D'Aiuto et. al (2004a) demonstrerte at konsentrasjonen av CRP ble redusert etter periodontal behandling, og det ble sett en korrelasjon mellom alvorlighetsgrad av periodontitt og CRP nivå. Videre ble det konkludert at alvorlig generalisert periodontitt fører til systemisk inflammasjon, hvilket innebærer at periodontitt spiller en kausal rolle i utvikling av aterosklerose (D'Aiuto et al. 2004a). Imidlertid mangler denne studien som tidligere nevnt kontrollgruppe, og dermed kan ikke stole blindt på dette resultatet.

I en nylig publisert studie av Buhlin et al. (2011) gjennomgikk 506 av deltakerne klinisk periodontal undersøkelse, hvorav 123 ikke hadde "coronary artery disease" (CAD), 184 hadde stabil CAD og 169 hadde "acute coronary syndrome" (ACS). Det ble registrert at antall "stenotiske" arterier var lineært assosiert med alveolært bentap, antall manglende tenner og PPD ≥ 6 mm. Dette resultatet førte til at Buhlin et al. (2011) konkluderte at utilstrekkelig periodontal helse, inklusiv manglende tenner, periodontal inflammasjon og alveolært bentap er assosiert med "angiographically verified coronary artery narrowing" hos pasienter med stabil CAD og ACS (Buhlin et al. 2011).

Den første artikkelen som identifiserte en relasjon mellom tannbentap og subklinisk CVD var en tverrsnittsstudie skrevet av Desvarieux et al. (2003). Denne studien tok utgangspunkt i en frisk kohort gruppe med subklinisk aterosklerose. Det var **45%** carotis plakk hos de med <9 manglende tenner, mens gruppen med ≥ 10 manglende tenner, hadde en prevalens på **60%** etter justering for CVD risikofaktorer. Det var liknende funn i en subpopulasjon på 326 ikke-røykere. Carotis plakk tilstede i **39%** <9 manglende tenner, gruppen med 10-19 manglende tenner hadde en prevalens på **52 %**, **48%** blant de med 20-31 manglende tenner og **58%** blant tannløse individer. Etter justering for kjønn, alder, diabetes, systolisk BT osv. ble denne assosiasjonen svakere, men beholdt samme mønster: **42%**, **52%**, **45%** og **52%** (Desvarieux et al. 2003). Man kan lure på hvorfor disse prosentandelene gikk ned igjen, men en slik nedgang kan muligens forklares ved at "confounder" er med på å øke/reducere tendensen til sykdomsutvikling, og har en assosiasjon med eksponeringen. Kjønn, alder, diabetes, og andre "confounders" disponerer også muligens for utvikling av carotis plakk. Når man fjerner disse faktorene, blir sammenhengen mellom carotis plakk og manglende tenner mindre (Magnus & Bakketeig 2007h). Selv om denne studien indikerer en robust relasjon mellom

periodontitt og subklinisk CVD, bør ikke resultatet fortolkes som kausalt da dette er en **tverrsnittstudie** (Desvarieux et al. 2003).

I en tverrsnittstudie gjort av Beck & Offenbacher (2002) drøftes det om at festetap kanskje ikke er det riktige verktøyet til å bruke når man skal evaluere periodontitt som "risikofaktor" (eksponering) for systemisk sykdom. Imidlertid vil valg av klinisk mål på periodontitt avhenge av hvilket utfall man er interessert i. Dersom man er interessert i "carotid intima medial wall thickness" eller hjertekarlidelse, hvilket ofte utvikles over tid, kan festetap være et egnet klinisk mål, da periodontalt feste også ofte tapes gradvis. Dersom det er snakk om akutt hjerteinfarkt eller risikofaktorer for hjertekarlidelser som CRP og fibrinogennivå, bør man bruke andre periodontale mål. Denne studien illustrerte at individer kan ha et stort festetap med få eller ingen dype periodontale lommer eller ingen BOP. På den andre siden kan individer med nesten ikke noe festetap vise mye blødning, og de individer med lite festetap kan vise dype lommer. Alvorlighetsgraden av periodontitt, festetap (CAL), var ikke assosiert med sICAM eller CRP (Beck & Offenbacher 2002).

Studien til Hujuel et al. (2001) hevder at pasienter som har blitt sanert for dental infeksjon, i form av ekstraksjon (tannløse pasienter), ikke har mindre risiko for å utvikle CHD enn pasienter som har periodontitt (Hujuel et al. 2001). I teorien virker det plausibelt at eliminering av kronisk dental infeksjon, vil kunne redusere risikoen for hjertekarlidelser, men hvordan kan man forklare ovennevnte resultat? En ting er at tannløse pasienter kan tidligere ha vært utsatt for større infeksjons eksponering som økt risiko for CHD (Hujuel et al. 2001). Dette kan kanskje være en forklaring på hvorfor risikoen for CHD ikke er mindre blant tannløse pasienter enn blant periodontitt pasienter. I denne studien antok man at risikoen for CHD hos mennesker uten dental infeksjon ville reduseres over tid, mens risikoen ville øke over tid for periodontitt pasienter. Dette ble imidlertid ikke observert i denne studien. Derfor avkrefter denne studien hypotesen om kausalitet mellom periodontitt og fatal CHD (Hujuel et al. 2001).

Enkelte studier har foreslått at dentale prosedyrer ikke bare kan være assosiert med risiko for hjertekarlidelser som bakteriell endokarditt (Lacassin et al. 1995), perioperativ myokard iskemi som følge av angst og ved bruk av lokal anestesi (Wartier et al. 2000, Massalha et al. 1996, Umino & Nagao. 1993), men også for økt risiko for å indusere sepsis når den dentale prosedyren går forut for "open heart surgery" (Hakeberg et al. 1999). Hujuel et al. (2002) hevder i en annen studie at at det **ikke** foreligger bevis for å påstå at verken periodontitt eller gingivitt er assosiert med økt risiko for CVD "events" blant individer som har selvrapportert pre-eksisterende CVD. Periodontitt ble assosiert med 3% **redusert** risiko for CHD. På den andre siden ble gingivitt assosiert med 9% **økt** risiko for CHD. Blant individer med selvrapportert tidligere hjerteinfarkt, ble periodontitt assosiert med 34% **redusert** risiko for fremtidig CHD "events". **Studien hevder at det ikke foreligger noen kausal sammenheng mellom periodontitt og CVD.** Flere andre studier har kommet frem til liknende konklusjon om at det **ikke** foreligger noen **kausal sammenheng** mellom periodontitt og CVD (Danesh 1999, Joshipura et al. 2000). I en nylig publisert prospektiv studie av Bratel et al. (2011), 16 års oppfølging, mottok 149 deltakere systematisk periodontal behandling 3-6 måneder før

”heart valve surgery”, mens 103 deltakere (kontroll gruppen) ikke mottok noen systematisk periodontal behandling før ”heart valve surgery”. Færre pasienter overlevde i intervensjonsgruppen (37%) sammenlignet med kontrollgruppen (45%). Dette resultatet førte til at Bratel et al. (2011) konkluderte at systematisk periodontitt behandling forut for ”heart valve surgery” ikke forbedrer overlevelsesraten, og derfor bør behovet for omfattende tannbehandling før hjertekirurgi revurderes. (Bratel et al. 2011).

I løpet av de siste 10 årene har det nokså omstridte temaet ”periodontitt og hjerte-karsykdommer” igjen vekket engasjement blant forskere innen medisin og odontologi. Det er blitt gjort en rekke ulike studier på dette fagfeltet, med forskjellig vinkling, og man har fremdeles ikke kommet frem til en entydig konklusjon. Noen studier hevder å ha påvist en assosiasjon mellom periodontitt og hjerte-karsykdommer, mens andre studier avkrefter en assosiasjon mellom disse. Ser man på vitenskapelig litteratur før år 2001 kan man få et inntrykk av en sterkere assosiasjon mellom periodontitt og hjerte-karsykdommer, enn det som er blitt presentert de siste 10 år. På foreliggende tidspunkt er det ikke mange prospektive studier som er blitt gjennomført, og dette gjør at det vanskelig å trekke en konklusjon basert på de inkluderte studier. Til tross for dette, antyder ”analysen av resultatdelen” en **svak assosiasjon** mellom periodontitt og hjertekarsykdommer, men at dette mysteriet langt fra er løst. Det må fremdeles gjøres mer forskning innen dette feltet, og det er fortsatt mye spennende å forske på. Imidlertid kan man ikke se bort ifra de etiske dilemmaer en prospektiv studie kan by på. (<http://emj.bmj.com/content/20/1/54.full>). I henhold til retningslinjer angitt blant annet av Nürnbergkodeksen (1947) og Helsinkideklarasjonen (1964-1996), skal all vitenskapelig forskning være berettiget i den forstand at forsøkspersonens helse og samtykke går forut for vitenskapen og samfunnets interesser. Dette kan begrense utforming av forskjellige forsøk som videre kan influere på utfallet i den aktuelle studie (Ruyter et al. 2000).

Konklusjon:

Gjennomgang av prospektive studier publisert de siste 10 år, indikerer en assosiasjon, om enn svak, mellom periodontitt og hjerte-kar sykdommer. Flere studier om temaet er ønskelig.

Behandling av en hjertekarlidende pasient på tannlegekontoret:

Hvorledes bør hjertekarlidende pasienter tas hånd om på et tannlegekontor? Hva bør man ta hensyn til?:

Dersom en pasient opplever brystmerter under en dentalbehandling, kan det være mange årsaker til dette, blant annet:

- At det foreligger en eller annen form for hjertesykdom, angina pectoris eller hjerteinfarkt.
- Gastro-øsofageal syre refluks
- Smerter i brystkassen/ muskel-skeletalt problem
- Angst
- I færre tilfeller: perikarditt, sykdom i kar, ”*medialstinal pathology*” (ekspanderende tumor)

Dersom man har en hjertekarlidende pasient i tannlegestolen (angina pectoris eller hjerteinfarkt), bør behandlingen stanses øyeblikkelig, og tannlegen bør notere pasientens puls, respiratorisk frekvens og pasientens farge (blekhet osv). Videre bør tannlegen gi pasienten glyceryl nitrat. Dersom brystmerter eller andpustenhet ikke avtar raskt, bør pasienten pålegges oksygenmaske. Dersom smerten ikke avtar **etter 10 minutter**, bør tannlegen kontakte ambulanse for innleggelse av pasienten.

Det er viktig å legge merke til at de pasienter som nylig har hatt myokardinfarkt eller gjennomgått koronar ”bypass” kirurgi **ikke** har økt risiko for å få endokarditt og de trenger **ikke** profylaktisk antibiotika.

Dersom en pasient lider av hjerteklaffefeil (medisinsk ordbok: valvular heart disease, på engelsk), bør tannlegen være klar over følgende momenter:

- Pasienten kan bli andpusten,
- Kan føle seg svimmel,
- Kan oppleve ødem
- Kan få palpitasjoner (*hjerterbank: «Hjerteslag som er så sterke eller raske at de kjennes godt i brystet»* (Øyri 2003))
- Kan oppleve uregelmessig puls som følge av uregelmessig hjerterefrekvens.

I disse tilfeller bør tannlegen konsultere pasientens behandlende lege, diskutere omfanget av hjerteklaffefeil og behovet for videre utredning.

I de tilfeller det faktisk foreligger en klaffefeil bør alle dentale, som alle andre infeksjoner, behandles ganske tidlig i forløpet og intensivt. Dette for å minimere risikoen for å få bakterieindusert infeksjon på hjerteklaffene. I slike tilfeller er det veldig viktig å eliminere all dental patologi som kan forårsake

bakteriemi. Dette er særlig viktig før en pasient for eksempel skal erstatte en hjerteklaff kirurgisk med en protese. Artificielle proteser er spesielt utsatte for endokarditt.

Det kan være viktig å sette pasienten på profylaktisk antibiotika før man starter en dental behandling, spesielt i de tilfeller man forventer å introdusere bakterier til blodbanen. De dentale prosedyrer som medfører hemoragi (blødning), **som periodontal behandling**, endodontisk behandling og ekstraksjons prosedyrer, kan føre til endokarditt. Hensikten med profylaktisk antibiotikaregime, er at antibiotika konsentrasjonen i blodet når den maksimale konsentrasjon ved behandlingen og opprettholdes i adekvat nivå i ca. 12 timer, slik at de bakterier som får innpass i blodet tas hånd om av antibiotika i blodet.

(Medicine for Dentists, a problem-based approach, second edition 2003, chapter 1: Chest pain, 2: Heart murmur)

Etterord:

Forfatteren vil med dette tilslutt benytte anledningen til å takke veilederne Anne Merete Aass og Odd Carsten Koldsland for flott og inspirerende veiledning. Det settes virkelig pris på all den konstruktive kritikken forfatteren har fått underveis, hvilket har gitt henne dypere innsikt i og forståelse for hvordan man bør skrive, interpretere og anvende vitenskapelige artikler. Dette har vært noe utfordrende, men et spennende tema å arbeide med. Videre ønsker forfatteren å takke spesialbibliotekar Anne Kolstø for ypperlig veiledning og innføring i databasen Pubmed.

Referanser:

American Dental Association. Future of dentistry. Chicago:American Dental Association, Health Policy Resources Center 2001.

American Association of Endodontists. Oral disease and systemic health: what is the connection? Endodontics: Colleagues For Excellence; Spring/summer 2000.

Baumgartner JC, Heggens JP, Harrison JW. The incidence of bacteremias related to endodontic procedures. I. Nonsurgical endodontics. J Endod 1976; 2(5):135-40.

Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, Elter J, Heiss G, Offenbacher S. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. Atherosclerosis 2005; 183(2):342-8.

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.

Beck, J.D. Methods of assessing risk for periodontitis and developing multifactorial models. J Periodontol 1994; 65, 468-478.

Beck JD, Offenbacher S. Relationships among clinical measures of periodontal disease and their associations with systemic markers. Ann Periodontol 2002; 7(1):79-89.

Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Celenti R, Kebschull M, Belusko PB, Herrera-Abreu M, Lalla E, Papapanou PN. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. J Clin Periodontol 2009; 36(4):287-94.

Benatti O, Valdrighi L, Biral RR, Pupo J. A histological study of the effect of diameter enlargement of the apical portion of the root canal. J Endod 1985;11(10):428-34.

Bender IB, Seltzer S, Yermish M. The incidence of bacteremia in endodontic manipulation: preliminary report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1960; 13:353-60.

Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. J Clin Periodontol 2005;32 Suppl 6:87-107.

Billings F. Focal infection: its broader application in the etiology of disease. JAMA 1914:899-903.

Bratel J, Kennergren C, Dernevik L, Hakeberg M. Treatment of oral infections prior to heart valve surgery does not improve long-term survival. Swed Dent J 2011;35(2):49-55.

- Brex MC, Gautschi M, Gehr P, Lang NP. Variability of histologic criteria in clinically healthy human gingiva. *J Periodontol Res* 1987 Nov;22(6):468-72.
- Buhlin K, Mäntylä P, Paju S, Peltola JS, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 2011;38(11):1007-14.
- Burt BA. Definitions of risk. *J Dent Educ* 2001; 65(10):1007-8.
- Burt BA. The distribution of periodontal destruction in populations of industrialized countries. I: Johnson NW, editor. Risk markers for oral disease. Vol 3: Periodontal diseases. Markers of disease susceptibility and activity. Cambridge University Press 1991. p.22.
- Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930-1932.
- D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol* 2004a; 31(5):402-11.
- D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004b; 83(2):156-60.
- D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005; 84(3):269-73.
- D'Aiuto F, Parkar M, Tonetti MS. Acute effects of periodontal therapy on bio-markers of vascular health. *J Clin Periodontol* 2007; 34(2):124-9.
- Danesh J. Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 2):S434-7.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 22;321(7255):199-204.
- Davis MS, Joseph SW, Bucher JF. Periapical and intracranial healing following incomplete root canal fillings in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1971;31(5):662-75.
- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 13;306(6879):688-91.

Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Papapanou PN, Sacco RL; Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke* 2003 Sep; 34(9):2120-5.

Easlick KA. An evaluation of the effect of dental foci of infection on health. *J Am Dent Assoc* 1951; 42(6):615-97.

Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol* 2000 2000; 23:19-49.

Ebersole JL, Capelli D, Steffen MJ. Longitudinal dynamics of infection and serum antibody in *A. actinomycetemcomitans* periodontitis. *Oral Dis* 1995; 1(3):129-38.

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.

Egelberg, J. The topography and permeability of vessels at the dentogingival junction in dogs. *J Periodontal Res* 1967; 1:1-39.

Ehrmann EH. Focal infection--the endodontic point of view. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44(4):628-34.

Engelbreton S, Chertog R, Nichols A, Hey-Hadavi J, Celenti R, Grbic J. Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2007; 34(1):18-24.

Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol* 2002; 73(1):73-8.

Goymerac B, Woollard G. Focal infection: A new perspective on an old theory. *Gen Dent* 2004; 52(4):357-61.

Grant PR, Mulvihill JE. The fine structure of gingivitis in the beagle. 3. Plasma cell infiltration of the subepithelial connective tissue. *J Periodontal Res* 1972; 7(2):161-72.

Grossman LI. *Root Canal Therapy*. 4th edition. Lea & Febiger, Philadelphia, pp.15-40, 1955

Grossman LI. Focal infection: Are oral foci of infection related to systemic disease? *Dent Clin N Amer* 1960; 749-763.

Hayes C, Antczak-Bouckoms A, Burdick E. Quality assessment and meta-analysis of systemic tetracycline use in chronic adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1992; 19(3):164-8.

Hakeberg M, Dernevik L, Gatzinsky P, Eklöf C, Kennergren C, Jontell M. The significance of oral health and dental treatment for the postoperative outcome of heart valve surgery. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33(1):5-8.

Hill AB. Kap.24: Statistical evidence and inference. I Principles of Medical Statistics. 9.utgave. The Lancet Limited 1971. pp. 309-323.

Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. *J Dent Res* 2002; 81(3):186-91.

Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen TA. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *J Am Dent Assoc* 2001; 132(7):883-9.

Inaba H, Amano A. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases—from molecular mechanisms to clinical cases: Implication of periodontal diseases in development of systemic diseases. *J Pharmacol Sci* 2010; 113(2):103-9.

Joshiyura K, Ritchie C, Douglass C. Strength of evidence linking oral conditions and systemic disease. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 2000; (30):12-23.

Joshiyura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996; 75(9):1631-6

Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Muggeo M, Xu Q, Wick G, Poewe W, Willeit J. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation* 2001; 27;103(8):1064-70.

Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006; 94(1):10-21.

Kinane D, Lindhe J, Trombelli L. Kap.18: Chronic Periodontitis. I: Lindhe J, Lang NP, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5.Utgave. Oxford: Blackwell Publishing Ltd 2008.pp. 420-427.

Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiological research. Principles and Quantitative methods* 1982. Published by Von Nostrand Reinhold, NY.

Klinge B. Parodontitt og allmänsjukdomar, I: *Odontology* 2000. Munksgaard, København; 2000. pp.183-200.

Lacassin F, Hoen B, Leport C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16(12):1968-74.

Lalla E, Kaplan S, Yang J, Roth GA, Papapanou PN, Greenberg S. Effects of periodontal therapy on serum C-reactive protein, sE-selectin, and tumor necrosis factor-alpha secretion by peripheral blood-derived macrophages in diabetes. A pilot study. *J Periodontal Res* 2007; 42(3):274-82.

Lilienfeld DE, Stolley PD. Kap.12: Deriving biological inferences from epidemiologic studies. I: Lilienfeld DE, Stolley PD, editors. *Foundations of Epidemiology*, 3. utgave. Oxford University Press 1994. P. 261-(262?)

Lindhe J, Hamp SE, Løe H. Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study. *J Periodontal Res* 1975; 10(5):243-55.

Lindhe, J & Rylander, H. Experimental gingivitis in young dogs. *Eur J Oral Sci* 1975; 83, 314-326.

Listgarten, M.A. & Ellegaard, B. Experimental gingivitis in the monkey. Relationship of leucocyte in junctional epithelium, sulcus depth and connective tissue inflammation scores. *Journal of Periodontology* 1973; 8,199-214.

Løe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986 ; 13(5):431-45.

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.

Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 14;407(6801):233-41.

Magnus P, Bakketeig LS, editors. *Epidemiologi*. 3. utgave. Gyldendal Norsk Forlag. 3.utgave 2003, 3.opplag 2007.

2007a).p.23	(Kap.2)	Hva er årsak?
b).p.25	(Kap.2)	
c).pp.24-27	(Kap.2)	
d).pp. 34, 36 og 40	(kap. 3)	Problemstillinger & design
e).pp.90-98	(Kap.10)	Kan vi stole på resultatene?
f).p.44	(Kap.4)	Hvem skal vi studere?
g).p.92	(Kap.10)	
h).pp.96-98	(Kap.10)	

Massalha R, Valdman S, Farkash P, Merkin L, Herishanu Y. Fatal intracerebral hemorrhage during dental treatment. *Isr J Med Sci* 1996; 32(9):774-6.

Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 103(2):205-11.

Medicine for Dentists. A problem-based approach. Kap: 1 "Chest pain" & 2 "Heart murmur"
Second edition 2003.

Miller W. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos* 1891;33:689–71.

Nakib SA, Pankow JS, Beck JD, Offenbacher S, Evans GW, Desvarieux M, Folsom AR. Periodontitis and coronary artery calcification: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Periodontol* 2004; 75(4):505-10.

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.

Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1:821–78.

Paju S, Pussinen PJ, Sinisalo J, Mattila K, Doğan B, Ahlberg J, Valtonen V, Nieminen MS, Asikainen S. Clarithromycin reduces recurrent cardiovascular events in subjects without periodontitis. *Atherosclerosis* 2006; 188(2):412-9.

Page, R.C. & Schroeder, H.E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976; 33, 235-249.

Page RC, Simpson DM, Ammons WF. Host tissue response in chronic inflammatory periodontal disease IV. The periodontal and dental status of a group of aged great apes. *J Periodontol* 1975; 46(3):144-55.

Papapanou PN, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Yang J, Roth GA, Celenti R, Belusko PB, Lalla E, Pavlidis P. Periodontal therapy alters gene expression of peripheral blood monocytes. *J Clin Periodontol* 2007; 34(9):736-47.

Payne, W. A., Page, R.C., Ogilvie, A.L. & Hall, W.B. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodont Res* 1975; 10, 51-64.

Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G, Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med* 2010; 21(6):496-502.

Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(6):1433-9.

Pussinen PJ, Vilkkuna-Rautiainen T, Alfthan G, Palosuo T, Jauhiainen M, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, Asikainen S. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(11):2174-80.

Ramseier CA, Catley D, Krigel S, Bagramian RA. Kap.:34.Motivational Interviewing. I: Lindhe J, Lang NP, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 5. utgave. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2008. p.695.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med* 1997; 31;337(5):356.

Ruyter KW, Førde R, Solbakk JH. Kap.6: Samling av tekster. I: Ruyter KW, Førde R, Solbakk JH, editors. *Medisinsk etikk- en problembasert tilnærming*. 1. utgave. Gyldendal Norsk Forlag AS 2000. pp.253-259

Schoen FJ, Cotran RS. Kap. 10: The blood vessels. I: Kumar V, Cotran RS, Stanley L, editors. *Robbin's Basic pathology*.7. utgave. Elsevier Science 2003. p. 334.

Schroeder HE. Quantitative parameters of early human gingival inflammation. *Arch Oral Biol* 1970; 15(5):383-400.

Schroeder HE, Münzel-Pedrazzoli S, Page R. Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Arch Oral Biol* 1973; 18(7):899-923.

Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(Suppl 4):3-1.

Seymour, G.J., Powell, R.N., Cole, K.L., Aitken, J.F., Brooks, D., Beckman, I., Zola, H., Bradley, J. & Burns, G.F. Experimental gingivitis in humans. A histochemical and immunological characterisation of the lymphoid cell subpopulations. *J Periodont Res* 1983;18, 375-385.

Smith AJ, Adams D. The dental status and attitudes of patients at risk from infective endocarditis. *Br Dent J* 1993; 23;174(2):59-64.

Strøm JB, Libby P. Kap.5: Atherosclerosis. I: Lilly LS, editor. *Pathophysiology of heart disease*, A collaborative Project of Medical Students and Faculty. 4. utgave, Lippincott Williams & Wilkins 2006. pp.121-129, 132-134, 136

Takahashi K, Poole I, Kinane DF. Detection of interleukin-1 beta mRNA-expressing cells in human gingival crevicular fluid by in situ hybridization. *Arch Oral Biol* 1995; 40(10):941-7.

Taylor B, Tofler G, Morel-Kopp MC, Carey H, Carter T, Elliott M, Dailey C, Villata L, Ward C, Woodward M, Schenck K. The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *Eur J Oral Sci* 2010; 118(4):350-6.

Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol* 2009; 36 Suppl 1|0:15-9.

Torabinejad M, Theofilopoulos AN, Ketering JD, Bakland LK. Quantitation of circulating immune complexes, immunoglobulins G and M, and C3 complement component in patients with large periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55(2):186-90.

Umino M, Nagao M. Systemic diseases in elderly dental patients. *Int Dent J* 1993; 43(3):213-8.

van der Meer IM, de Maat MP, Bots ML, Breteler MM, Meijer J, Kiliaan AJ, Hofman A, Witteman JC. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 1;22(5):838-42.

Van Winkelhoff AJ, Tjihof CJ, de Graaff J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* 1992; 63(1):52-7.

Veiledning i systematisk periodontittbehandling for studenter ved klinikk for allmenn odontologi voksen 2008

Wartier DC, Pagel PS, Kersten JR. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 2000; 92(1):253-9.

White SC, Pharoah MJ. Kap.17: Periodontal Disease. I: Oral radiology- Principles and Interpretation.5. utgave. Mosby 2003. p. 315.

Øyri A. Norsk medisinsk ordbok. 7. utgave. Det norske samlaget; 2003

NB! For diverse internett adr. se tekst/bilder og figurer.

