

Hubungan antara Periodontitis, Aterosklerosis dan Stroke Iskemik Akut

Correlation between Periodontitis, Aterosklerosis and Acute Iskemik Stroke

Punik Mumpuni Wijayanti¹, dan Ismail Setyopranoto²

¹Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UGM / Unit Stroke RSUP Dr Sardjito

Abstrack

During the last two decades, there has been an increasing interest in the impact of oral health on atherosclerosis and subsequent cerebrovascular disease. Cerebrovascular diseases or stroke are among the most prevalent causes of death and disablement in industrialized countries. The expression stroke summarizes sudden central nervous deficits of different but always vascular etiologies. Periodontitis has been related to stroke, but findings have been inconsistent. Chronic infectious diseases, including periodontal disease, were linked to stroke risk. Gingivitis and periodontitis are among the most common human infections. Gingivitis can develop within days and includes inflammatory changes of the gingiva most commonly induced by accumulation of dental plaque.

Periodontitis results from a complex interplay between chronic bacterial infection and the inflammatory host response, leading to irreversible destruction of tooth-supporting tissues, with tooth loss as a common end point. Periodontitis is associated with elevated markers of inflammation that are themselves indicators of stroke risk. Bacteria from periodontal pockets can enter the bloodstream during activities such as chewing or tooth brushing, and periodontal pathogens were identified in carotid plaques, but their role in atherogenesis is not yet understood.

Key word: *atherosclerosis, chronic inflammatory, periodontitis, Stroke risk factor.*

Abstrak

Selama dua dekade ini, terjadi peningkatan perhatian yang luar biasa terhadap penelitian tentang pengaruh kesehatan mulut dan aterosklerosis yang selanjutnya menyebabkan penyakit serebrovaskuler. Salah satu penyakit tersebut adalah periodontitis yang diduga berhubungan dengan stroke, walaupun demikian beberapa penelitian masih belum ada yang konsisten tentang hubungan tersebut. Penyakit infeksi kronik, termasuk penyakit jaringan periodontal, sudah ada beberapa penelitian yang membuktikan berhubungan dengan faktor risiko stroke. Gingivitis dan periodontitis masih merupakan penyakit infeksi rongga mulut yang sering dijumpai di masyarakat. Gingivitis dapat berkembang dalam beberapa hari dan selanjutnya menyebabkan perubahan inflamasi gingiva dan kemudian terjadi akumulasi plak gigi.

Periodontitis merupakan hasil dari mekanisme yang kompleks antara infeksi bakteri kronik dan respon inflamasi dari *host*, dan selanjutnya menyebabkan destruksi yang *irreversible* pada jaringan pendukung gigi, dan akhirnya akan menyebabkan kehilangan gigi. Periodontitis sering didapatkan adanya peningkatan petanda-petanda inflamasi, dan hal tersebut juga merupakan infikator dari faktor

risiko stroke itu sendiri. Bakteri yang berasal dari *pocket* periodontal dapat masuk ke dalam aliran darah selama terjadi aktivitas rongga mulut misalnya pada waktu mengunyah atau gosok gigi, dan bakteri-bakteri periodontal yang patogen dapat diidentifikasi pada plak karotis, tetapi pengaruhnya terhadap proses pembentukan plak aterosklerosis (atherogenesis) belum dapat diketahui.

Kata kunci: Faktor risiko stroke, periodontitis, inflamasi kronik, aterosklerosis.

I. Pendahuluan

Periodontitis adalah infeksi persisten yang disebabkan inflamasi kronik jaringan periodontal. Karakteristik periodontitis adalah pembentukan *pocket* patologis pada jaringan periodontal seiring dengan destruksi dari serabut ligamentum periodontal yang memotong gigi ke tulang alveolar. Mikroorganisme pada jaringan periodontal terjadi oleh karena bakteri yang tumbuh tidak terkendali di dalam rongga mulut. Bakteri yang sering sebagai penyebab periodontitis adalah bakteri Gram negatif, yaitu *Actinobacillus actinomycetemcomitans* dan *Porphyromonas gingivalis*.¹

Terdapat beberapa laporan yang menghubungkan periodontitis dengan kejadian stroke, yaitu terdapat tiga penelitian prospektif,^{2,3,4} tiga penelitian *case control*,^{5,6,7} dan satu penelitian potong lintang.⁸ Walaupun demikian bukti epidemiologis tentang hubungan penyakit jaringan periodontal dengan stroke belumlah cukup dan masih diperlukan banyak penelitian.

Prevalensi penyakit jaringan periodontal di berbagai negara bervariasi, dan dilaporkan bahwa di negara-negara berkembang lebih banyak prevalensinya, hal ini disebabkan karena permasalahan kebersihan gigi dan mulut yang masih sangat rendah.⁹ Dilaporkan oleh beberapa peneliti bahwa terjadi peningkatan prevalensi penyakit jaringan periodontal, seiring dengan peningkatan penyakit-penyakit degeneratif yaitu diabetes melitus dan penyakit-penyakit kardioserebrovaskuler.^{9,10} Berdasarkan penelitian pada populasi lansia oleh Ogawa

et al, didapatkan prevalensi penyakit jaringan periodontal berkisar antara 5-70%,¹¹ sedangkan di Madagaskar dilaporkan pada usia 65-74 tahun adalah 17.1%,¹² dan penelitian di China pada kelompok lansia dilaporkan mempunyai prevalensi 22.2%.¹³

Di Indonesia, prevalensi penyakit jaringan periodontal menurut hasil survei Departemen Kesehatan berdasarkan data pasien yang berkunjung di Rumah Sakit Umum sebesar 24.82%,¹⁴ sedangkan prevalensi yang sesungguhnya di populasi masyarakat sampai saat ini belum ada catatannya.

II. Periodontitis

Periodontitis adalah penyakit yang mengenai jaringan gusi, tulang penyangga gigi dan jaringan ikat di sekitar gigi.¹⁵ Penyakit jaringan periodontal terdiri dari lesi inflamasi pada gusi yaitu gingivitis dan periodontitis yang merupakan lesi inflamasi di jaringan tulang dan jaringan pendukung gigi.^{16,17,18} Berdasarkan perubahan yang terjadi, klasifikasi penyakit jaringan pendukung gigi (jaringan periodontal) menurut *American Academy of Periodontology* (AAP) tahun 1999 adalah penyakit ginggiva (gingivitis) dan periodontitis, dan pada orang dewasa periodontitis bisa berkembang menjadi periodontitis kronis.¹⁶

Perjalanan penyakit jaringan periodontal diawali dari rendahnya kualitas kebersihan gigi dan mulut yang dapat menyebabkan gingivitis yang terbatas pada ginggiva atau *marginal gingivitis*. Proses ini berlanjut ke dalam jaringan pendukung gigi yang ada di bawahnya atau *marginal periodontitis*. Perjalanan penyakit ini berlangsung kronis sehingga akan

merusak seluruh jaringan periodontal sehingga disebut *chronic destructive periodontitis*.¹⁶

Rendahnya kualitas kebersihan gigi dan mulut merupakan tempat yang subur untuk perkembangan bakteri. Bakteri dan produknya melakukan invasi ke dalam epitel sulkus ginggiva melalui mekanisme pelepasan eksotoksin, endotoksin, enzim-enzim proteolitik dan selanjutnya mempengaruhi respon imunologik. Beberapa bakteri yang diduga sebagai penyebab terjadinya periodontitis adalah *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capthophilic gram negatif*, *Fusobacterium nucleatum* dan *Prevotella intermedia*. Sehingga dengan teraktivasinya epitel maka akan terjadi pelepasan mediator-mediator inflamasi dan proses ini merupakan salah satu faktor risiko terjadinya aterosklerosis, selanjutnya akan menyebabkan penyakit-penyakit pada sistem kardioserebrovaskuler.¹⁹

III. Periodontitis dan aterosklerosis

Proses inflamasi sudah menjadi bagian integral dari patofisiologi aterosklerosis dan meliputi proses awal hingga berkembang dan akhirnya sampai pada fase akhir berupa jaringan infark. Pada endotelium normal tidak didapatkan adanya penempelan lekosit. Pada kerusakan awal endotelium, sel-sel endotelium memperlihatkan adanya adhesi molekul yang menyebabkan lekosit dapat menempelnya. Adhesi molekul tersebut dinamakan *vascular cell adhesion molecules* (VCAM) dan *intercellular adhesion molecules* (ICAM). Selectin dan integrin juga membantu penempelan lekosit.²⁰

Jika penempelan lekosit tersebut semakin banyak, maka terjadi akumulasi atheroma berupa lipid dan menyebabkan produksi beberapa mediator kimiawi dan faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang kemudian menyebabkan stimulasi pelepasan monosit dan makrofag. Mediator kimiawi tersebut juga menyebabkan migrasi sel-sel *smooth-muscle*. Sel-sel otot

tersebut akan merespon terjadinya stimuli inflamasi dengan mensekresi enzim spesifik yaitu metaloproteinase yang dapat menyebabkan degradasi elastin dan kolagen. Selanjutnya metaloproteinase dapat memecah kapsul fibrous bersamasama dengan plak kolesterol, dan menyebabkan pecahnya plak. Pecahan plak tersebut akan meningkatkan faktor risiko infark miokardial dan stroke. Selama dua dekade terakhir ini, hal tersebut menarik perhatian untuk dilakukan penelitian tentang peranan infeksi kronis sebagai faktor risiko aterosklerosis.²¹

Terdapat hubungan antara inflamasi kronik dengan atherogenesis, yaitu dengan didapatkannya agen pro-inflamasi lain yang berhubungan dengan respon imun hiperaktif,²² atau suatu reaksi autoimun terhadap mikroba atau stimuli metabolik. Kondisi hiperinflamasi mempunyai ciri berupa peningkatan konsentrasi CRP.²³

Patogenesis penyakit jaringan periodontal diduga disebabkan oleh akumulasi plak gigi (berupa bakteri pada ginggiva) yang mengakibatkan infeksi pada mukosa dan peradangan. Penyakit jaringan periodontal lebih sering ditemukan pada perokok, obesitas, dan diabetes, dan diperkirakan kurang lebih 75% dari populasi orang dewasa di Amerika serikat dengan kira-kira 20% hingga 30% merupakan kondisi parah.²⁴

Pada dekade terakhir ini banyak bukti yang menunjukkan terdapat hubungan antara penyakit periodontal dengan aterosklerosis. Terdapat beberapa kemungkinan yang dapat menjelaskan tentang hubungan antara penyakit periodontal dengan aterosklerosis, yaitu:

1. Mungkin sebagai faktor yang bersamaan timbulnya sebagai faktor risiko keduanya, yaitu pada penyakit periodontal dan aterosklerosis, misalnya adalah merokok, obesitas dan diabetes.²⁴
2. Menggambarkan suatu kecenderungan individual berupa perkembangan respon inflamasi secara cepat yang

dipengaruhi faktor intrinsik (umur, gender, gen) atau pengaruh ekstrinsik (diit, merokok, dan lain-lain), yang selanjutnya sebagai predisposisi terjadinya penyakit periodontal maupun aterosklerosis.²⁴

3. Keberadaan fokus inflamasi pada rongga mulut dapat sebagai faktor potensial proses aterosklerosis yang distimulasi oleh faktor hormonal dan jalur *cell-mediated inflammatory*. Derajat inflamasi pada penyakit periodontal dipengaruhi oleh respon inflamasi sistemik, dan dapat dibuktikan terjadinya peningkatan *C-reactive protein*.^{25,26}
4. Adanya infeksi jaringan periodontal dapat menyebabkan suatu episode singkat terjadinya bakteremia, dengan cara menyuntik plak aterosklerotik dengan kuman patogen periodontal misalnya *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, dan *Bacteroides forsythus*, kemudian bakteri tersebut akan menyebabkan inflamasi dan ketidakstabilan plak. Terbukti bahwa dengan pemeriksaan *polymerase chain reaction* rDNA bakteri patogen tersebut didapatkan antara 18% hingga 30% pada ateroma karotis.^{27,28}

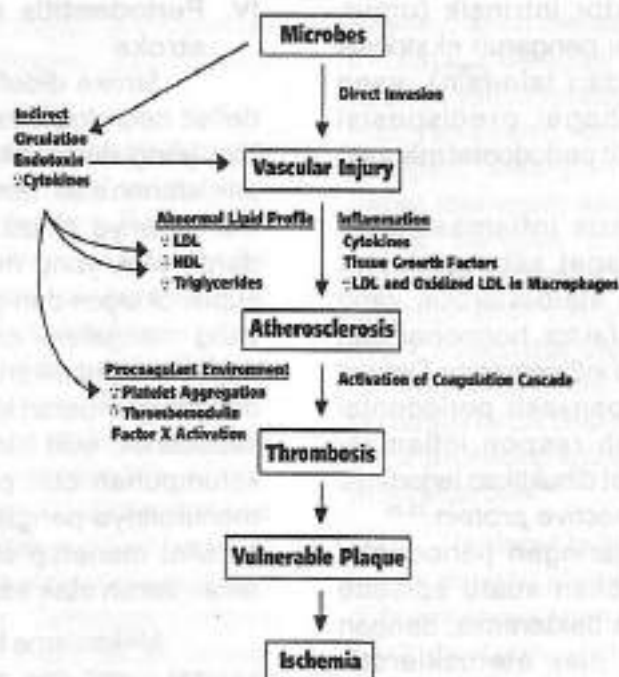
Mekanisme vaskuler oleh infeksi jaringan periodontal sebagai predisposisi aterosklerosis belum jelas. Walaupun demikian terdapat bukti bahwa *P. gingivalis* dapat menginfeksi kultur sel-sel endotelium jantung,²⁹ yang kemudian tampak adanya molekul-molekul sel adhesi.³⁰

IV. Periodontitis sebagai faktor risiko stroke

Stroke didefinisikan sebagai suatu defisit neurologik yang terjadi secara tiba-tiba yang disebabkan oleh iskemia atau perdarahan otak. Stroke iskemik disebabkan oleh adanya oklusi fokal pada pembuluh darah otak yang menyebabkan turunnya suplai oksigen dan glukosa ke bagian otak yang mengalami oklusi.³¹ Stroke iskemik dapat menimbulkan gangguan fungsi otak dengan gambaran klinik berupa penurunan kesadaran, sulit bicara, lumpuh separuh, kelumpuhan otot penggerak wajah, dan menurunnya penglihatan secara tiba-tiba, bersifat menetap atau pulih kembali bila aliran darah otak segera membaik.³²

Mekanisme terjadinya stroke adalah sangat rumit dan merupakan kombinasi kerusakan antara sel-sel endotelial, *vascular smooth muscles*, astroglia dan mikroglia, neuron bersama-sama dengan jaringan protein matriks, dan kesemuanya adalah sebagai unit neurovaskular.³³ Kerusakan sel-sel endotelium, migrasi *vascular smooth muscle* dan jaringan protein matriks merupakan faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya aterosklerosis,²⁴ yang juga mempunyai hubungan positif dengan terjadinya penyakit pada jaringan periodontal.^{21,34}

Gambar 1 menjelaskan beberapa mekanisme biologis yang menghubungkan infeksi dan penyakit periodontal dengan kejadian iskemia baik di jantung maupun di otak yang menyebabkan serangan miokard infark akut maupun serangan stroke.³⁴



Gambar 1. Mekanisme potensial agen infeksius terhadap aterosklerosis (Demmer & Desvarieux, 2006).³⁴

Beberapa hipotesis yang menghubungkan penyakit jaringan periodontal dengan aterosklerosis adalah:

1. Jalur langsung

Mikroorganisme yang hidup di rongga mulut dan produk yang dilepaskannya dapat menyebar secara sistemik melalui sistem sirkulasi. Suatu penelitian pada endarterektomi karotis didapatkan adanya bakteri patogen periodontal pada plak arterial.²⁶ Pada penyebaran secara sistemik, bakteri rongga mulut mempunyai pengaruh langsung yaitu sebagai mediator terjadinya penyakit vaskuler, misalnya hiperkoagulasi, perkembangan aterosklerotik atau keduanya.

Pada penelitian tikus yaitu dengan cara menyuntikan intravena *P. gingivalis*, maka akan mempercepat perkembangan aterosklerotik.³⁵ Selanjutnya Lalla *et al.*, menemukan bahwa penyebab infeksi periodontal melalui injeksi daerah rongga mulut dengan *P. gingivalis* dan ternyata DNA *P. gingivalis* tersebut ditemukan kembali

pada jaringan aorta hanya pada tikus yang terinfeksi dan berdasarkan observasi didapatkan terjadinya percepatan lebih awal aterosklerosis pada tikus yang terinfeksi.³⁶ Giacona *et al.*, menemukan bahwa strain *P. gingivalis* mampu menginfeksi makrofag dan meningkatkan pembentukan sel busa (*foam cell*) pada dinding vaskuler, dan selanjutnya *P. Gingivalis* mampu menginisiasi atau memperburuk proses aterosklerosis.³⁷

Penelitian lain melaporkan bahwa *Streptococcus sanguis* dan *P. gingivalis* mampu menyebabkan agregasi platelet dan hiperkoagulasi, sehingga akan meningkatkan pembentukan trombus yang akan menyebabkan serangan stroke iskemik akut.³⁸

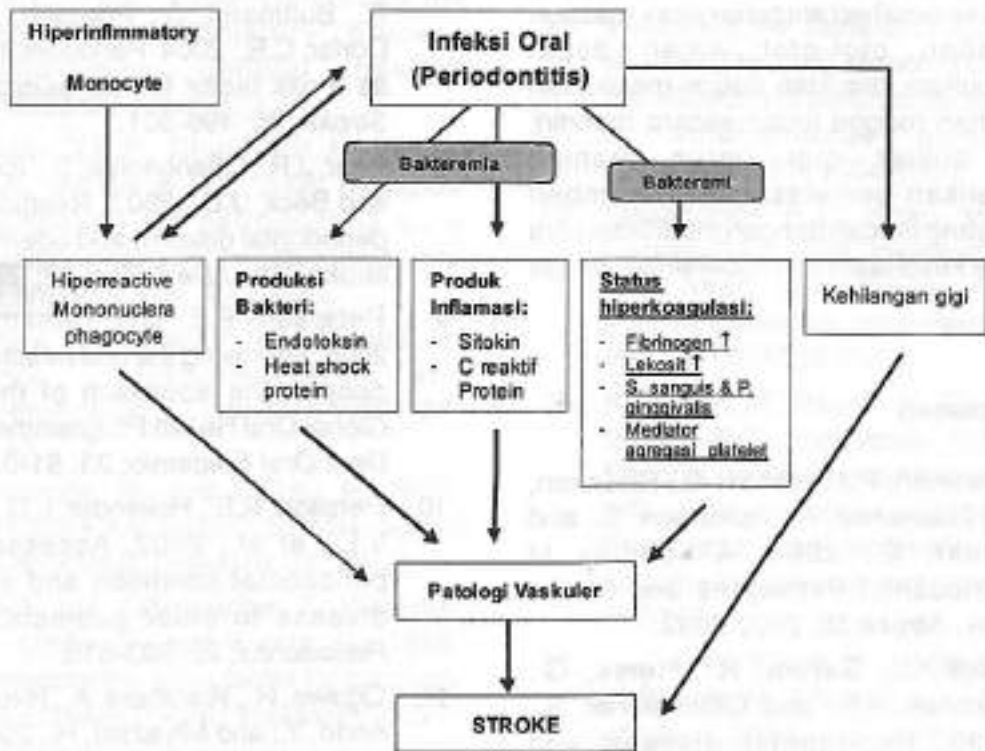
2. Jalur tidak langsung

Pada aterosklerosis didapatkan adanya komponen inflamasi yang kuat,³⁹ dan bukti epidemiologi menyebutkan bahwa terdapat peningkatan level inflamasi sistemik sebagai petunjuk terjadinya penyakit vaskuler.⁴⁰

Pada penderita penyakit jaringan periodontal didapatkan adanya peningkatan marker inflamasi sistemik, misalnya *C-reactive protein*,^{26,41,42} dan dilaporkan bahwa pemberian terapi terhadap penyakit jaringan periodontal dapat menurunkan inflamasi sistemik.⁴³

Pada penderita inflamasi akut ginggiva, suatu tindakan yang rupanya tidak membahayakan, misalnya menggosok gigi atau mengunyah, ternyata bakteri jaringan periodontal beserta endotoksinnya dapat masuk ke dalam sirkulasi sistemik.⁴⁴ Bakteri

patogen pada jaringan periodontal ternyata dapat terdeteksi pada plak karotis dan berperan terhadap aterogenesis, yaitu dengan cara merusak endotelium dan mentimulasi proses inflamasi pada arteri-arteri besar.^{27,28} Bakteri jaringan periodontal juga dapat menstimulasi terjadinya trombogenesis dengan cara menginduksi agregasi platelet dan meningkatkan faktor-faktor penjendalan.⁴⁵ Gambar 2 menggambarkan beberapa mekanisme patofisiologi yang dapat menjelaskan adanya hubungan antara periodontitis dengan stroke.



Gambar 2. Mekanisme yang menghubungkan infeksi oral dan penyakit periodontal dengan stroke.⁴⁶

Kesimpulan

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri pada jaringan periodontal, misalnya pathogens *A. actinomycetemcomitans* dan *P. gingivalis* berhubungan dengan insiden stroke. Agen-agen infeksius berperan terhadap patogenesis aterosklerosis melalui beberapa mekanisme aksi dan beberapa

tahapan. Mikroorganisme dapat menginfeksi sel-sel endotelium vaskuler secara langsung sehingga menginisiasi respon inflamasi yang kemudian menyebabkan aterosklerosis.

Sebagai salah satu upaya untuk mencegah terhadap serangan stroke, maka dokter harus memberikan terapi terhadap infeksi jaringan periodontal, karena dapat mencegah terjadinya koagulasi dan

pembentukan trombus yang kemudian akan menyebabkan serangan stroke iskemik. Disfasia pada penderita stroke dapat menyebabkan terjadinya perubahan pola makan, gangguan pengunyahan (mastikasi), asupan nutrisi kurang dan penurunan berat badan. Ketidakmampuan untuk membersihkan mulut terhadap partikel-partikel makanan dapat menyebabkan nafas yang berbau tidak sedap (halitosis), karies gigi dan selanjutnya akan meningkatkan risiko infeksi.

Dokter gigi harus memberikan nasehat kepada pasien tentang pentingnya kesehatan dan kebersihan rongga mulut. Adanya kelemahan anggota gerak maupun kelemahan otot-otot wajah dapat menimbulkan kesulitan dalam melakukan kebersihan rongga mulut secara mandiri, maka dokter gigi harus mampu memberikan penjelasan dan memberi contoh yang mudah dengan modifikasi cara menjaga kesehatan dan kebersihan rongga mulut.

Kepustakaan

1. Pussinen, P.J., Alfthan, G., Rissanen, H., Reunanen, A., Asikainen, S., and Knekt, P., 2004. Antibodies to Periodontal Pathogens and Stroke Risk. *Stroke*; 35: 2020-2023.
2. Beck, J., Garcia, R., Heiss, G., Vokonas, P.S., and Offenbacher, S., 1996. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*; 67: 1123-1137.
3. Morrison, H.I., Ellison, L.F., and Taylor, G.W., 1999. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk*; 6: 7-11.
4. Wu, T., Trevisan, M., Genco, R.J., Dorn, J.P., Falkner, K.L., and Sempos, C.T., 2000. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first National Health and Nutrition Examination Survey and its follow-up study. *Arch Intern Med*; 160: 2749-2755.
5. Syrjanen, J., Peltola, J., Valtonen, V., Iivanainen, M., Kaste, M., and Huttunen, K., 1989. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med*; 225: 179-184.
6. Grau, A.J., Buggle, F., Ziegler, C., Schwarz, W., Meuser, J., Tasman, A.J., Buhler, A., Benesch, C., Becher, H., and Hacke, W., 1997. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke*; 28: 1724-1729.
7. Grau, A.J., Becher, H., Ziegler, C.M., Lichy, C., Buggle, F., Kaiser, C., Lutz, R., Bultmann, S., Preusch, M., and Dorfer, C.E., 2004. Periodontal disease as a risk factor for ischaemic stroke. *Stroke*; 35: 496-501.
8. Elter, J.R., Offenbacher, S., Toole, J.F., and Beck, J.D., 2003. Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA. *J Dent Res*; 82: 998-1001.
9. Petersen, P.E. and Yamamoto, T., 2005. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Comm Dent Oral Epidemio*; 33: 81-92.
10. Persson, R.E., Hollender, L.G., Powell, V.L., et al., 2002. Assessment of periodontal condition and systemic disease in older subjects. *J Clin Periodontol*; 29: 803-810.
11. Ogawa, H., Yoshihara, A., Hirotsu, T., Ando, Y., and Miyazaki, H., 2002. Risk factor for periodontal disease progression among elderly people. *J Clin Periodontol*; 29: 592-597.
12. Petersen, P.E., Razanamihaja, N., and Poulsen, V.J., 2004. Surveillance of Oral Health Among Children and Adults in Madagascar. Geneva, Switzerland: WHO 2004.
13. Wang, H.Y., Petersen, P.E., Bian, J.Y., and Zang, B.X., 2002. The second national survey of oral health status of children and adults in China. *Int Dent J*; 52: 283-290.
14. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1990. Profil Kesehatan Mulut

- di Indonesia tahun 1990. Dirjen Yanmed, Depkes, Jakarta.
15. Matthews, D.C., 2000. Periodontal Medicine: A New paradigm. *J Can Dent Assoc*; 66: 488-489.
 16. Carranza, F.A., 2000. *Glickman's Clinical Periodontology*, 7th edit., W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.
 17. Garcia, R.I., Henshaw, M.M., and Krall, E.A., 2002. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontology*; 25: 21-36.
 18. Marton, J.I., 2004. How does the periapical inflammatory process compromise general health? *Endodontic Topic*; 8: 3-14.
 19. Chun, Y.H.P., Chun, K.R.J., Olguin, D.A., and Wang, H.L., 2005. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *J Periodont Res*; 40: 87-95.
 20. Libby, P., Ridker, P., and Maseri, A., 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105: 1135-1143.
 21. Leinonen, M., and Saikku, P., 2000. Infections and atherosclerosis. *Scand J Cardiovasc Diseases* 34: 12-20.
 22. Beck, J.D., Offenbacher, S., Williams, R., Gibbs, P., and Garcia, R., 1998. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 3: 127-141.
 23. Mendall, M.A., Strachan, D.P., Butland, B.K., Ballam, L., Morris, J., and Sweetnam, P.M., 2000. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 21:1584-1590.
 24. Haynes, W.G. and Stanford, C., 2003. Periodontal Disease and Atherosclerosis: From Dental to Arterial Plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*; 23: 1309-1311.
 25. Wu, T., Trevisan, M., Genco, R.J., Falkner, K.L., Dorn, J.P., and Tempos, C.T., 2000. An examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and HDL cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol*; 151: 273-282.
 26. Slade, G.D., Offenbacher, S., Beck, J.D., Heiss, G., and Pankow, J.S., 2000. Acute phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res*; 79(1): 49-57.
 27. Chiu, B., 1999. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J*; 138: S534-S536.
 28. Haraszthy, V.I., Zambon, J.J., Trevisan, M., Zeid, M., and Genco, R.J., 2000. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*; 71: 1554-1560.
 29. Deshpande, R.G., Khan, M.B., and Genco, C.A., 1998. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun*; 66: 5337-5343.
 30. Khlgatian, M., Nassar, H., Chou, H.H., Gibson, F.C., and Genco, C.A., 2002. Fimbria dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infect Immun*; 70: 257-267.
 31. Hacke, W., Kaste, M., Bogousslavsky, J., Brainin, M., Chamorro, A., Lees, K., et al., 2003. Ischemic Stroke Prophylaxis and Treatment - European Stroke Initiative *Recommendations* 2003.
 32. Kidwell, C.S., Saver, J.L., and Starkman, S., 2000. The acute stroke patient: Prehospital stroke identification and treatment in Cohen., S.N., *Management of Ischemic Stroke*. Mc Graw Hill, Health Professions Division.
 33. Lo, E.H., Dalkara, T., and Moskowitz, M.A., 2003. Mechanisms, challenges and opportunities in Stroke. *Neuroscience* 4: 399-415.
 34. Demmer, R.T., and Desvarieux, M., 2006. Periodontal infections and

- cardiovascular disease. The heart of the matter. *Am Dent Assoc*, 137 (suppl 2): 14S-20S.
35. Li, L., Messas, E., Batista, E.L. Jr, Levine, R.A., and Amar, S., 2002. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. *Circulation*; 105(7): 861-867.
 36. Lalla, E., Lamster, I.B., Hofmann, M.A., et al., 2003. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 23(8): 1405-1411.
 37. Giacona, M.B., Papapanou, P.N., Lamster, I.B., et al., 2004. *Porphyromonas gingivalis* induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. *FEMS Microbiol Lett*; 241(1): 95-101.
 38. Fong, I.W., 2000. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. *CMAJ*; 163(1): 49-56.
 39. Libby, P., 2000. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol*; 86 (8B): 3J-9J.
 40. Ridker, P.M., Rifal, N., Stampfer, M.J., and Hennekens, C.H., 2000. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*; 101(15): 1767-1772.
 41. Loos, B.G., Craandijk, J., Hoek, F.J., Wertheim-van Dillen, P.M., and van der Velden, U., 2000. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol*; 71(10): 1528-1534.
 42. Slade, G.D., Ghezzi, E.M., Heiss, G., Beck, J.D., Riche, E., and Offenbacher, S., 2003. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med*; 163(10): 1172-1179.
 43. D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., et al., 2004. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*; 83(2):156-160.
 44. Lockhart, P.B., 2000. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontology*; 23: 127-135.
 45. Sharma, A., Novak, E.K., Sojar, H.T., Swank, R.T., Kuramitsu, H.K., and Genco, R.J., 2000. *Porphyromonas gingivalis* platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. *Oral Microbiol and Immun*; 15: 393-396.
 46. Li, X., Kolltveit, K.M., Tronstad, L., and Olsen, I., 2000. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*; 13(4): 547-558.