

Nove spoznaje o međusobnom djelovanju parodontitisa i sustavnih bolesti

Andrija Bošnjak
Darije Plančak
Zvonimir Curilović

Zavod za parodontologiju
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Novija istraživanja neprijeporno potvrđuju da postoji klinički relevantan međusobni utjecaj između parodontitisa i određenih sustavnih bolesti, to jest stanja važnih i za stomatologa u svakodnevnoj praksi i za liječnika opće medicine. Ovaj članak daje najnovije obavijesti o utjecaju parodontnih bolesti u sustavnim bolestima koje uključuju kardiovaskularne bolesti i aterosklerozu, diabetes mellitus, respiratorne bolesti i nepoželjne ishode trudnoće. Također obrađuje utjecaj dijabetesa i pušenja u parodontnim tkivima.

Ključne riječi: *parodontitis, sustavne bolesti, sustavni poremećaji.*

Acta Stomat Croat
2001; 259-266

PREGLEDNI RAD
Primljeno: 10. veljače 2001.

Adresa za dopisivanje:

Andrija Bošnjak
Zavod za parodontologiju
Stomatološki fakulteta
Gundulićeva 5, 10000 Zagreb
tel. +385 1 480 2155
fax +385 1 480 2159
e-mail: bosnjak@sfzg.hr

Uvod

Parodontitis je jedna od najraširenijih oralnih bolesti. Nastanku parodontitisa i destruktiji potpornog aparata zuba uzročnici su mikroorganizmi - bakterije, njihovi dijelovi i proizvodi njihove mijene tvari. Od mnogobrojnih različitih bakterija u bio-filmu na površini zuba svojim se patogenim djelovanjem na parodont osobito ističu sojevi *Porphyromonas* i *Prevotella* (prije nazvani crno pigmentirani *Bacteroides*), *Bacteroides forsythus* i *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Mikroorganizmi zubnoga plaka i njihovi proizvodi, pogotovo kod uznapredovalih oblika bolesti, mogu između ostalog prigodom mastikacije, a pogotovu prigodom raznih terapijskih zahvata (scaling, kirurški zahvati) dospjeti u krv. Posljedice se mogu očitovati na udaljenim organima. To se u prvom redu odnosi na utjecaj parodontnih patogena na razvoj subakutnog endokarditisa, nekih respiratornih bolesti (pneumonija, emfizem, kronična opstruktivna plućna bolest), na nastanak koronarne bolesti srca, ateroskleroze i

ishemičnog infarkta, te na pogoršanje glikemičke kontrole dijabetesa.

U svezi s novijim istraživanjima čini se da "fokalna infekcija" s početka XX. stoljeća u novome obliku doživljava svoju renesansu. S druge strane pak utjecaji određenih sustavnih bolesti na parodont dobro su istraženi i danas se smatraju čimbenicima rizika.

Sustavni čimbenici rizika za razvoj parodontnih bolesti svrstani su u dvije skupine (1). Prvu skupinu čine pušenje i diabetes mellitus. Utjecaj tih dvaju stanja na razvoj i progresiju parodontne bolesti temelji se na unakrsnim, longitudinalnim i intervensijskim studijama te na studijama mehanizma djelovanja. Zato je razumno ova dva stanja nazvati pravim čimbenicima rizika, a uzimati u obzir te čimbenike nezaobilazno je u liječenju parodontne bolesti.

Druga skupina čimbenika rizika na nižem je stupnju razvoja i razumijevanja, pa ih je zbog toga bolje nazivati indikatorima rizika. U nju spadaju:

osteopenija i osteoporoza, stres, nemir i nemogućnost nošenja sa stresnim okolnostima, nutritivni čimbenici (kalcij i C vitamin), lijekovi te genetski čimbenici. Dodatno u tu skupinu spadaju i bolesti imunoga sustava (AIDS), primarni i sekundarni poremećaji neutrofila (kongenitalna neutropenija i lijekovima uzrokovana agranulocitoza) i bolesti koje utječu na odgovor domaćina (Sy Papillon-Lefevre, Sy Ehlers-Danlos, hipofosfatazija), no one su povezane s opasnijim bolestima u djece i vjerojatno znatno povećavaju rizik za nastanak parodontne bolesti.

Sve je više dokaza da je znatan dio kompleksnih bolesti povezan s oportunističkim infekcijama koje svoj izvor imaju u parodontnoj bolesti. Posljedica toga je povećano zanimanje za oralnu mikrobiologiju, imunost oralne sluznice i povezanost sa sustavnim stanjima kao što su prerano rođenje i niska porođajna težina, plućne bolesti, kardiovaskularne bolesti i cerebrovaskularne bolesti. Ovaj članak daje pregled sustavnih stanja i bolesti koje mogu utjecati na parodontnu bolest, ali i onih koje parodontitis može pogoršati.

Kardiovaskularne bolesti i parodontitis

Međudjelovanje kardiovaskularnih bolesti i oralnih infekcija dobro je znano, a to se osobito odnosi na bakterijemije oralnoga podrijetla kao izvor mikroorganizama koji mogu oštetiti zaliske uzrokujući bakterijski endokarditis. Ovdje će biti opisani najnoviji dokazi o povezanosti parodontne bolesti i ateroskleroze, koronarne bolesti srca (KBS) i infarkta.

Ateroskleroza

Kardiovaskularna bolest, a najčešće je to ateroskleroza, još uvijek je najčešći uzrok smrti u Europi, Sjedinjenim Američkim Državama i u dijelu Azije (2). Ateroskleroza danas se svrstava u kategoriju upalnih bolesti. Prema Rossovoj hipotezi aterosklerotičnog odgovora na ozljedu inicijalna lezija nastaje ozljedom endotela koja dovodi do kronične upale u arteriji i do aterosklerotičnoga odgovora (3).

Jedan od mogućih mehanizama jest ozljeda endotela uzrokovana infekcijskim agensima, a na taj način počinje upalni odgovor kakav je moguće

vidjeti kod ateroskleroze. Ulogu infekcije nedavno su kritički analizirali Danesh i suradnici (4). U svojim su istraživanjima utvrdili kako postoji sve više dokaza da se infekcija *Chlamydijom pneumoniae*, *Helicobacterom pylori*, parodontnim bakterijama i citomegalovirusom može povezati s razvojem kardiovaskularnih bolesti.

Koronarna bolest srca

Mnoge studije povezuju oralne bolesti i koronarnu bolest srca (KBS). Dok su se prijašnje studije bavile cjelokupnom usnom šupljinom, u novije vrijeme pozornost je više usmjerena na parodontne bolesti. De Stefano i suradnici (5) ustanovili su da pacijenti s parodontitisom imaju 25% veći rizik za KBS, a razmjerni je rizik muškaraca mlađih od 50 godina bio 1,72. Rezultati su bili prilagođeni prema dobi i krvnome tlaku, te djelomice usklađeni prema pušenju.

Joshi i suradnici (6) pratili su više od 44.000 zdravstvenih radnika dulje od šest godina. Ispitanici s parodontnom bolesti i s manje od 10 zuba imali su početni rizik za KBS 1,67.

Genco i suradnici (7) dokazali su da je parodontna bolest na početku istraživanja bila predskazatelj KBS-a u ispitanika mlađih od 60 godina, s razmjernim rizikom od 2,68.

Objavljeni podatci pokazuju povećanu povezanost kardiovaskularnih bolesti (KVB) i parodontitisa, osobito u muškaraca mlađih od 60 do 65 godina.

Ishemični infarkt

Istraživanja Wu i suradnika (8) temelje se na desetogodišnjem praćenju gotovo 10.000 ispitanika. Njihovi rezultati govore o povezanosti parodontitisa i nehemoragičnog infarkta s razmjernim rizikom od 2,11. Dalje studije potvrđuju podatke o povećanom riziku za nehemoragični infarkt u bijelih i crnih muškaraca i žena (9-11).

Općenito, povezanost oralnih bolesti uzrokovanih mikroorganizmima, pogotovo parodontne bolesti, s KVB-om i nehemoragičnim infarkt, većinu kojeg čini ishemični infarkt, jasno potvrđuje povezanost parodontitisa i ateroskleroze te njezinih posljedica kao što su koronarna bolest srca i bolest moždanih arterija.

Parodontitis i respiratorne bolesti

Već su 1968. godine Potter i suradnici opisali postojanje bolesti zuba u ispitanika s plućnim bolestima (12). Oralne bakterije mogu aspiracijom sline doprijeti do donjega respiratornog trakta i izazvati pneumoniju. Teške infekcije pluća mogu nastati nakon aspiracije salivarnih sekreta, pogotovo u pacijenata s parodontitisom (13-16). Čak 30 do 40% aspiracijskih pneumonija, posebice nekrotizirajućih pneumonija ili plućnih apscesa, u podlozi ima anaerobe, u prvome redu *Proteus gingivalis* (PG), *Bacteroides oralis*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (AA), *Peptostreptococcus* i *Clostridium* (17-26). Većina tih mikroorganizama opisana je u etiologiji parodontne bolesti (27,28). Moguće je i da *Streptococcus viridans* ima ulogu u nastanku i/ili progresiji pneumonije (22,29-32).

Bakterije bi mogle imati važnu ulogu u egzacerbacijama kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) (33,34). Pri tome bi dentalni plak mogao služiti kao skladište respiratornih patogena.

U mogućem djelovanju oralnih bakterija na patogenezu respiratornih bolesti opisano je nekoliko mehanizama:

- aspiracija oralnih patogena (npr. PG ili AA),
- promjena mukozne površine salivarnim enzimima parodontitisa, na taj način nastaje pojačana adhezija i kolonizacija respiratornih patogena (35-44),
- enzimi koji se pojavljuju kod parodontitisa mogu razoriti salivarnu pelikulu patogenih bakterija (45),
- promjena respiratornog epitela citokinima iz parodontnih tkiva i olakšavanje infekcije respiratornim patogenima (46-53).

Pušenje i parodontitis

Učinak pušenja na parodontna tkiva istraživao je nizom studija. Pušenje djeluje imunosupresivno što ugrožava obranu domaćina. Važan je učinak što se smanjuje motilitet, kemotaksija i fagocitoza polimorfonuklearnih leukocita (PMN-L) u perifernoj krvi. Time se oslabljuje prva crta obrane organizma protiv subgingivno naseljenih bakterija (54-57).

Osim toga, u pušača je smanjena produkcija antitijela, i to osobito IgG2 (58), najodgovornijih za opsonizaciju parodontnih bakterija, a pušači imaju i smanjeni udio imunoregulacijskih T-limfocita (59).

Rezultat je toga da parodontni patogeni mikroorganizmi izbjegavaju specifičnu i nespecifičnu imunološku obranu te se naseljavaju subgingivno. Pušenje povećava adheziju mikroorganizama na stanice epitela (60), a dokazano je da pušači mnogo lakše budu zaraženi bakterijama *Bacteroides forsythus* i *Porphyromonas gingivalis* nego nepušači (61).

Nikotin je nađen i na korijenskoj površini zuba pušača (62). Glavni metabolit nikotina, kotinin, može se naći u serumu, slini i sulkusnoj tekućini pušača (63). Od izlaganja fibroblasta nikotinu slabi proliferacija (64), migracija i prianjanje na korijensku površinu (65). Oni nespecifično vežu i fagocitiraju nikotin, što može prouzročiti promjene u metabolizmu stanica, sintezi kolagena i sekreciji proteina.

Pušenje izaziva čitav niz nepovoljnih reakcija koja uključuju oslabljeni imunološki odgovor, subgingivno naseljavanje bakterija i toksičnost stanica veziva. Sve to zajedno dovodi do izraženije parodontne bolesti i oslabljela odgovora parodontnih tkiva prigodom terapije.

Diabetes mellitus i parodontitis

Utjecaj diabetes mellitusa (DM) na parodontna tkiva dobro je znan. Teško je doći do nekih općepriznatih zaključaka budući da provedene studije nisu usklađene, no neke studije na malim uzorcima govore o neznatnom utjecaju DM-a na parodontna tkiva, a suvremene epidemiološke studije, u kojima su upotrebile moderne epidemiološke metode, jasno govore o činjenici da je DM čimbenik rizika za parodontitis. DM se često povezuje s pojačanom gingivnom inflamacijom kao odgovorom na akumulaciju plaka (66-68).

Poznato je da mlađi dijabetičari s oslabljenom glikemičkom kontrolom lakše razvijaju parodontitis od starijih, a Papanou je naveo teže slučajeve parodontitisa u odraslih dijabetičara u usporedbi s odraslima koji ne boluju od DM-a (69). Longitudinalna studija na Pima Indijancima pokazala je

da je DM tip 2 (neovisan o inzulinu) znatan čimbenik rizika za parodontnu bolest (70,71). DM ne samo da utječe na prevalenciju i jakost parodontitisa, već ima utjecaja i na progresiju bolesti (72).

Mora se istaknuti da je potreban pozoran parodontološki pregled i detaljan status pacijenata s DM-om i parodontitisom, a sve zbog ispravne procjene potencijalnog odgovora na parodontološku terapiju budući da postojanje DM-a ne znači nužno i lošiju prognozu i lošiji ishod parodontne bolesti.

Mehanizmi utjecaja dijabetesa na parodont

Mogući mehanizmi djelovanja DM-a na parodont jesu promjene u razini glukoze, sastavu subgingivne flore, prokrvljenost, odgovoru domaćina i metabolizmu parodontnih tkiva (72), no parodontitisom zahvaćena mjesta u dijabetičara sadrže slične sojeve bakterija kao i zaražena mjesta u ispitanika bez dijabetesa (73-75). Ujednačeni sastav subgingivne flore mogao bi biti pokazatelj da je razlog povećanoj prevalenciji i jačoj destrukciji kod dijabetičara u razlikama u odgovoru domaćina.

Povećana razina glukoze u sulkusnoj tekućini kod DM-a mogla bi nepovoljno djelovati na cijeljenje rana i na lokalni odgovor na postojeće mikroorganizme (76).

Promjene u vaskularizaciji bubrega, mrežnice i živčanoga tkiva u DM-u također su nazočne u parodontu. Zadebljanje endotela kapilara oslabljuje difuziju kisika i na taj način mijenja homeostazu parodontnih tkiva (77).

Stvaranje krajnjih proizvoda uznapredovale glikolize (engl. advanced glycosylation endproducts, AGEs), prema Schmidtu i suradnicima (78) pokazuje dvostruko veće gomilanje u gingivi pacijenata s DM-om u usporedbi s pacijentima bez DM-a. Mehanizam odgovoran za opsežne ozljede vaskularnog sustava mogao bi biti pojačani stres pri oksidaciji. Stvaranje AGE-a stimulira proliferaciju arterijske glatke muskulature zadebljavajući tako zidove krvne žile. U kapilarama pojačano križanje kolagena koji sadrži AGE u bazalnoj membrani onemogućava normalnu degradaciju tih proteina i time dovodi do zadebljanja bazalne membrane. U arterijama kolagen koji sadrži AGE-e na sebe veže lipoproteine niske gustoće (engl. low density lipoproteins, LDL) koji stvaraju aterome i još više su-

žavaju lumen krvne žile. Svi ti mehanizmi mogu biti uzrokom promijenjena odgovora na invaziju bakterija, a na taj način i progresije parodontne bolesti (79).

U nekih je pacijenata s DM-om primijećen poremećaj adherencije, kemotaksije i fagocitoze PMN-L (72,80,81), no ti se poremećaji ispravljaju uspostavom glikemičke kontrole. Oliver i suradnici (82) pretpostavljaju da povišene vrijednosti β -glukuronidaze upućuju na hiperreaktivnost ili povećani broj PMN-L u gingivnom sulkusu nekontroliranih dijabetičara.

Smatra se da velik dio dijabetičara ima hiperreaktivni fenotip monocita i makrofaga, pri čemu njihova stimulacija bakterijskim antigenom, npr. lipopolisaharidima (LPS), dovodi do i vrlo povišene produkcije citokina (83,84).

Promjene u metabolizmu kolagena stvaraju promjene u cijeljenju rana, inicijalne lezije parodonta i progresije parodontitisa. Matriksne metaloproteinaze (MMP) u parodontnim tkivima odgovorne za degradaciju kolagena su kolagenaze, gelatinaze i elastaze, a dovode do razaranja koštanog i vezivnoga tkiva (85,86). Ti su proteini karakteristični po tome što brže razaraju novostvorene molekule, tako da je krajnji rezultat manjak nosivih molekula kolagena koje sadrže AGE.

Smanjenu proizvodnju kolagenaza može se postići tetraciklinskom terapijom (85,87,88), i to uporabom malih doza kemijski modificiranih tetraciklina (KMT) koji nemaju antibakterijski učinak (89-91). Njihova uporaba u pacijenata s DM-om još nije opisana.

Utjecaj parodontitisa na glikemičku kontrolu kod dijabetesa

Taylor i suradnici (92) objavili su studiju u kojoj su dokazali kako je početno jaki parodontitis šesterostruki čimbenik rizika za lošu glikemičku kontrolu u fazi održavanja. U studiji kontroliranih slučajeva odraslih bolesnika s DM-om i gingivitisom i blagim oblikom parodontitisa, te bolesnika s DM-om i jakim parodontitisom (93), pokazalo se da su ispitanici s jakim parodontitisom imali znatno veću prevalenciju kardiovaskularnih i renalnih komplikacija u vremenu praćenja koje je trajalo od 1 do

11 godina unatoč činjenici da su vrijednosti hemoglobina A1c (HbA1c) bile slične u objema skupinama, što znači sličnu dugotrajnu glikemičku kontrolu. Čini se da su klasične komplikacije DM-om u uskoj vezi s parodontnom bolesti, pa se može govoriti o parodontitisu kao "šestoj komplikaciji DM-a" (94). Najteže pitanje na koje treba dati odgovor jest može li terapija parodontne bolesti, usmjerena na eliminaciju patogenih mikroorganizama, imati pozitivan učinak na glikemičku kontrolu. To je jedna od velikih zadaća u skoroj budućnosti.

Parodontitis čimbenik rizika niske porođajne težine

Opsežna istraživanja Offenbachera (95) i njegovih suradnika pokazala su da je neliječeni parodontitis u trudnica čimbenik rizika za prerano rođenje (trajanje trudnoće manje od 37 tjedana) djece s niskom porođajnom težinom, tj. manjom od 2500 grama. Danas se smatra da je prerano rođenje s niskom porođajnom težinom (PRNPT) rezultat upale koja djeluje neizravno, uglavnom translokacijom bakterijskih produkata - endotoksina (LPS), te djelovanjem medijatora majčine upale (96).

Upala uzrokuje povišene vrijednosti biološki aktivnih molekula kao što su prostaglandin E₂ (PGE₂) i čimbenik tumorske nekroze (TNF-α), spojevi koji bi mogli biti uzrokom preranoga poroda (97). U nedavno objavljenom istraživanju vrijednosti PGE₂ iz sulkusne tekućine bile su u skladu s intra-amniotičkim vrijednostima PGE₂. Postoji mogućnost da je parodontna upala, uzrokovana gram-negativnim bakterijama, dostatna izazvati prerani porod i to kao izvor LPS-a i/ili stimulacijom sekundarnih medijatora upale, PGE₂ i interleukina-1 β (IL-1β) (98). Najnoviji podatci govore o povezanosti količine intrasulkularnoga PGE₂ kao markera postojeće parodontne bolesti i smanjene djetetove porođajne težine. Dodatno je pokazano da su četiri vrste bakterija koje se povezuju sa zrelim plakom i parodontitisom (*Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* i *Treponema denticola*) pronađene u većim koncentracijama u majki s PRNPT-om u usporedbi sa zdravim rodiljama (99).

Zaključak

Stomatolozi su sve više u prigodi poboljšavati i čuvati opće zdravlje svojih pacijenata. Novi dosezi parodontologije, ali i općemedicinskih grana, temeljeni na dokazima, pokazuju koliko je međudjelovanje oralnih i sustavnih bolesti sada razumljivije. No pred strukom stoji još mnogo nerazjašnjenih ili nedovoljno razjašnjenih fenomena kojima će se znanost morati posvetiti.

Literatura

1. GENCO RJ. Current view of risk factors for periodontal disease. *J Periodontol* 1996; 67 (Suppl): 1041-9.
2. BRAUNWALD E. Shattuck Lecture - cardiovascular medicine at the turn of the millenium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-9.
3. ROSS R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
4. DANESH J, COLLINS R, PETO R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.
5. DeSTEFANO F, ANDA RF, KAHN HS et al. Dental disease and risk of coronary heart disease. *BMJ* 1993; 306: 688-91.
6. JOSHUPURA KJ, RIMM EB, DOUGLASS CW et al. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996; 75: 1631-6.
7. GENCO RJ, CHADDA S, GROSSI S et al. Periodontal disease is a predictor of cardiovascular disease in a Native American population (abstract). *J Dent Res* 1997; 76 (Special Issue): 3158.
8. WU T, TREVISAN M, GENCO RJ, DORN JP, FALKNER KL, SEMPOS CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first National Health and Nutrition Examination Survey and its follow up study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2749-55.
9. BECK J, GARCIA J, HEISS G et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123-37.
10. SYRJÄNEN J, PELTOLA J, VALTONEN V et al. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* 1989; 255: 179-84.
11. GRAU AJ, BUGGLE F, ZIEGLER C et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997; 28: 1724-9.
12. POTTER RT, ROTMAN F, FERNANDEZ F et al. The bacteriology of the lower respiratory tract. Bronchoscopic study of 100 clinical cases. *Ann Rev Respir Dis* 1968; 97: 1051-61.

13. DONOWITZ GR, MANDELL GL. Acute pneumonia. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone 1990.
14. LEVISON ME. Pneumonia, including necrotizing pulmonary infections (lung abscess). In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al, editors. Harrison's Principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 1994: 1184-91.
15. FINEGOLD SM. Aspiration pneumonia. Rev Infect Dis 1991; 13: S 737-42.
16. SCHREINER A. Anaerobic pulmonary infections. Scand J Infect Dis 1979; 19 (Suppl): 77-9.
17. BROOK I, FRAZIER EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals. Chest 1993; 103: 1502-7.
18. GOLDSTEIN EJ, KIRBY BD, FINEGOLD SM. Isolation of *Eikenella corrodens* from pulmonary infections. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 55-8.
19. SUWANAGOOL S, ROTHKOPF MM, SMITH SM et al. Pathogenicity of *Eikenella corrodens* in humans. Arch Intern Med 1983; 143: 2265-8.
20. JOSHI N, O'BRYAN T, APPELBAUM PC. Pleuropulmonary infections caused by *Eikenella corrodens*. Rev Infect Dis 1991; 13: 1207-12.
21. ZIJLSTRA EE, SWART GR, GODFROY FJM, DEGENER JE. Pericarditis, pneumonia and brain abscess due to a combined *Actinomyces-Actinobacillus actinomycetemcomitans* infection. J Infect 1992; 25: 83-7.
22. MAHOMED AG, FELDMAN C, SMITH C et al. Does primary *Streptococcus viridans* pneumonia exist? S Afr Med J 1992; 82: 432-4.
23. LORENZ KA, WEISS PJ. Capnocytophageal pneumonia in a healthy man. West J Med 1994; 160: 79-80.
24. MORRIS JF, SEWELL DL. Necrotizing pneumonia caused by mixed infection with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Actinomyces israelii*: Case report and review. Clin Infect Dis 1994; 18: 450-2.
25. YUAN A, LUH KT, YANG PC. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* pneumonia with possible septic embolization (letter). Chest 1994; 105: 646.
26. CHEN AC, LIU CC, YAO WJ et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* pneumonia with chest wall and subphrenic abscess. Scand J Infect Dis 1995; 27: 289-90.
27. MOORE WEC, MOORE LVH. The bacteria of periodontal disease. Periodontol 2000 1994; 5: 66-77.
28. SLOTS J, RAMS TE. Microbiology of periodontal disease. In: Slots J, Taubman MA, editors. Contemporary oral microbiology and immunology. St. Louis: MO Mosby-Year Book Inc. 1992: 425-43.
29. SHINZATO T, SAITO A. A mechanism of pathogenicity of "Streptococcus milleri group" in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. J Med Microbiol 1994; 40: 118-23.
30. APPELBAUM PC, CAMERON EW, HUTTON WS et al. The bacteriology of chronic obstructive pneumonia. S Afr Med J 1978; 53: 541-2.
31. PRATTER MR, IRWIN RS. Viridans streptococcal pulmonary parenchymal infections. JAMA 1980; 243: 2515-7.
32. MARRIE TJ. Bacteremic community-acquired pneumonia due to viridans group streptococci. Clin Invest Med 1993; 16: 38-44.
33. CABELLO H, TORRES A, CELIS R et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. Eur Respir J 1997; 10: 1137-44.
34. TORRES A, DORCA J, ZALACAIN R et al. Community-acquired pneumonia in chronic bronchitis: comparison of transtracheal, fiberbronchoscopic, and oropharyngeal sampling methods. Am Rev Respir Dis 1997; 116: 41-7.
35. WOODS DE, STRAUS DC, JOHANSON WG, BASS JA. Role of fibronectin in the prevention of adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to buccal cells. J Infect Dis 1981; 143: 784-90.
36. ABRAHAM SN, BEACHEY EH, SIMPSON WA. Adherence of *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* to fibronectin-coated and uncoated epithelial cells. Infect Immun 1983; 41: 1261-8.
37. NAKAMURA M, SLOTS J. Salivary enzymes. Origin and relationship to periodontal disease. J Periodontal Res 1983; 18: 559-69.
38. ZAMBON JJ, NAKAMURA M, SLOTS J. Effect of periodontal therapy on salivary enzyme activity. J Periodontal Res 1985; 20: 652-9.
39. LOESCHE WJ, SYED SA, STOLL J. Trypsin-like activity in subgingival plaque. A diagnostic marker for spirochetes and periodontal disease. J Periodontol 1987; 58: 266-73.
40. WIKSTROM M, LINDHE A. Ability of oral bacteria to degrade fibronectin. Infect Immun 1986; 51: 707-11.
41. FRANDSEN EG, REINHOLDT J, KILIAN M. Enzymatic and antigenic characterization of immunoglobulin A1 proteases from *Bacteroides* and *Capnocytophaga spp.* Infect Immun 1987; 55: 631-8.
42. QUINN MO, MILLER VE, DAL NOGARE AR. Increased salivary exoglycosidase activity during critical illness. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 179-83.
43. WEINMEISTER KD, DAL NOGARE AR. Buccal cell carbohydrates are altered during critical illness. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 131-4.
44. GIBBONS RJ, HAY DI, CHILDS WC, DAVIS G. Role of cryptic receptors (cryptitopes) in bacterial adherence to oral surfaces. Arch Oral Biol 1990; 35: 107S-14S.
45. SCANNAPIECO FA. Saliva-bacterium interactions in oral microbial ecology. Crit Rev Oral Biol Med 1994; 5: 203-48.
46. REDDI K, WILSON M, NAIR S et al. Comparison of the proinflammatory cytokine-stimulating activity of the surface-associated proteins of periodontopathic bacteria. J Periodontal Res 1996; 31: 120-30.

47. WILSON M, REDDI K, HENDERSON B. Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria. *J Periodontol Res* 1996; 31: 393-407.
48. KJELDSSEN M, HOLMSTRUP P, LINDEMANN RA, BENDTZEN K. Bacterial-stimulated cytokine production of peripheral mononuclear cells from patients of various periodontitis categories. *J Periodontol* 1995; 66: 139-44.
49. HÅKANSSON A, CARLSTEDT I, DAVIES J et al. Aspects on the interactions of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* with human respiratory tract mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S187-91.
50. ROSSOMANDO EF, WHITE L. A novel method for the detection of TNF-alpha in gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1993; 64: 445-9.
51. TATAKIS DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol* 1993; 64: 416-31.
52. BIRKEDAL-HANSEN H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res* 1993; 28: 500-10.
53. DARVEAU RP, BELTON CM, REIFE RA, LAMONT RJ. Local chemokine paralysis, a novel pathogenic mechanism for *Porphyrromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1998; 66: 1660-5.
54. KENNEY EB, KRAAL JH, SAXE SR, JONES J. The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontol Res* 1977; 12: 223-34.
55. NOBLE R, PENNY B. Comparison of leukocyte count and function in smoking and nonsmoking young men. *Infect Immun* 1975; 12: 550-5.
56. CORBERAND J, LAHARRAGHE P, NGUYEN F et al. In vitro effect of tobacco smoke components on the function of normal human polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1980; 30: 649-55.
57. MacFARLANE GD, HERZBERG MC, WOLFF LF, HARDIE NA. Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette smoking. *J Periodontol* 1992; 63: 908-13.
58. TEW JG, ZHANG J-B, QUINN S et al. Antibody of the IgG₂ subclass, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1996; 67 (Suppl): 317-22.
59. COSTABEL U, BROSS KJ, REUTER C et al. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 1986; 90: 39-44.
60. VENDITTO MA. Therapeutic considerations: lower respiratory tract infections in smokers. *J Am Osteopath Assoc* 1992; 92: 897-900.
61. ZAMBON JJ, GROSSI SG, MACHTEI EE et al. Cigarette smoking and subgingival infection. *J Periodontol* 1996; 67: 1050-5.
62. CUFF MJ, MCQUADE MJ, SCHEIDT MJ et al. The presence of nicotine on root surfaces of periodontally diseased teeth in smokers. *J Periodontol* 1989; 60: 564-9.
63. McGUIRE JR, MCQUADE MJ, ROSSMAN JA et al. Nicotine in saliva and gingival crevicular fluid of smokers with periodontal disease. *J Periodontol* 1989; 60: 176-81.
64. HANES PJ, SCHUSTER GS, LUBAS S. Binding, uptake and release of nicotine by human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 1991; 62: 142-7.
65. RAULIN LA, McPHERSON JC III, MCQUADE MJ, HANSON BS. The effect of nicotine on the attachment of human fibroblasts to glass and human root surfaces in vitro. *J Periodontol* 1988; 59: 318-25.
66. GUSBERTI FA, SYED SA, BACON G et al. Puberty gingivitis in insulin-dependent diabetic children. *J Periodontol* 1983; 54: 714-20.
67. CIANCIOLA LJ, PARK BH, BRUCK E et al. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc* 1982; 104: 653-60.
68. De POMMEREAU V, DARGENT-PARE C, ROBERT JJ, BRION M. Periodontal status in insulin-dependent diabetic adolescents. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 628-32.
69. PAPANOU PN. 1996 World Workshop in Clinical Periodontics. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996; 1: 1-36.
70. EMRICH LJ, SHLOSSMAN M, GENCO RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991; 62: 123-30.
71. SHLOSSMAN M, KNOWLER WC, PETTITT DJ, GENCO RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 532-6.
72. OLIVER RC, TERVONEN T. Diabetes - a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol* 1994; 65: 530-8.
73. CHRISTGAU M, PALITZSCH KD, SCHMALZ G et al. Healing response to non-surgical therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunological results. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 112-24.
74. ZAMBON JJ, REYNOLDS H, FISHER JG et al. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1988; 59: 23-31.
75. SASTROWIJOTO SH, HILLEMANS P, VAN STEENBERGHEN TJ et al. Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol* 1988; 59: 316-22.
76. NISHIMURA F, TAKAHASHI K, KURIHARA M et al. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998; 3: 20-9.
77. SEPPALA B, SORSA T, AINAMO J. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol* 1997; 68: 1237-45.
78. SCHMIDT AM, WEIDMAN E, LALLA E et al. Advanced glycosylation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol Res* 1996; 31: 508-15.

79. IACOPINO AM. Diabetic periodontitis: possible lipid-induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function. *Oral Diseases* 1995; 1: 214-29.
80. MANOUCHER-POUR M, SPAGNUOLO PJ, RODMAN HM, BISSADA NF. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol* 1981; 52: 410-5.
81. McMULLEN JA, van DYKE TE, HOROSZEWICZ HU, GENCO RJ. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus. *J Periodontol* 1981; 52: 167-73.
82. OLIVER RC, TERVONEN T, FLYNN DG, KEENAN KM. Enzyme activity in crevicular fluid in relation to metabolic control of diabetes and other periodontal risk factors. *J Periodontol* 1993; 64: 358-62.
83. OFFENBACHER S. 1996 World Workshop in Clinical Periodontics. Periodontal diseases: pathology. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821-78.
84. SALVI GE, COLLINS JG, YALDA B et al. Monocytic TNF- α secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 8-16.
85. RYAN ME, RAMAMURTHY NS, GOLUB LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol* 1996; 3: 85-96.
86. BIRKEDAL-HANSEN H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal disease. *J Periodontol* 1993; 64: 474-84.
87. GOLUB LM, LEE HM, LEHRER G et al. Minocycline reduced gingival collagenolytic activity during diabetes: preliminary observations and a proposed new mechanism. *J Periodontol Res* 1983; 18: 516-26.
88. McCULLOCH CAG, BIREK P, OVERALL C et al. Randomized controlled clinical trial of doxycycline in prevention of recurrent periodontitis in high risk patients: antimicrobial activity and collagenase inhibition. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 616-22.
89. GOLUB LM, LEE HM, GREENWALD RA et al. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res* 1997; 46: 310-9.
90. BAIN S, RAMAMURTHY NS, IMPEDUGLIA T et al. Tetracycline prevents cancellous bone loss and maintains near-normal rates of bone formation in streptozotocin diabetic rats. *Bone* 1997; 21: 147-53.
91. GREENWALD RA, GOLUB LM, RAMAMURTHY NS et al. *In vitro* sensitivity of the three mammalian collagenases to tetracycline inhibition: relationship to bone and cartilage degradation. *Bone* 1998; 22: 33-8.
92. TAYLOR GW, BURT BA, BECKER MP et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996; 67: 1085-93.
93. THORSTENSSON H, KUYLENSTIERNA J, HUGOSON A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 194-202.
94. LOE H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16 (Suppl 1): 329-34.
95. OFFENBACHER S, KATZ V, FERTIK G et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birthweight. *J Periodontol* 1996; 67 (Suppl 10): 1103-13.
96. GIBBS RS, ROMERO R, HILLIER SL et al. A review of premature birth and subclinical infections. *Am J Obstet* 1992; 166: 1515-28.
97. American Academy of Periodontology Position Paper. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic disease. *J Periodontol* 1998; 69: 841-50.
98. DAMARE SM, WELLS S, OFFENBACHER S. Eicosanoids in periodontal diseases: potential for systemic involvement. *Adv Exp Med Bio* 1997; 433: 23-5.
99. OFFENBACHER S, JARED HL, O'REILLY PG et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3: 233-50.