МОЖНА АСОЦИРАНОСТ ПОМЕЃУ ПАРОДОНТАЛНОТО ЗАБОЛУВАЊЕ И КОРОНАРНАТА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ

Радојкова-Николовска В., Миновска А., Георгиевска-Исмаил Љ., Малеска-Ивановска В.

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Клиника за болести на устата и пародонтот
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Институт за срцеви заболувања
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Институт за физиологија

Апстракт

Акумулираните податоци од епидемиолошките, in vitro студиите и студиите изведени врз анимален модел, презентирани до сега, ја сугерираат потенцијалната улога на пародонталната инфекција како можен ризик фактор за развој на кардиоваскуларно заболување.

За таа цел, дизајниравме студија да ги одредиме вредностите на PgE2 во плазма и гингивален флуид и пародонталниот статус кај пациенти со акутен миокарден инфаркт и адултна пародонтопатија.

Пациентите беа поделени во 2 групи. Првата група ја сочинуваа 20 пациенти со акутен миокарден инфаркт и пародонтопатија (кои не користат аспирин), додека втората група ја сочинуваа 20 пациенти со дијагностицирана пародонтална болест, без знаци на постоење на кардиоваскуларно заболување (кои, исто така, не користат аспирин).

Кај двете групи на испитаници беа одредувани пародонталните индексни вредности (дентален плак, забен камен, гингивална инфламација, гингивално крвавење, апикална миграција и индекс на лукасација) , како и нивото на PgE2 во плазмата и гингивалниот флуид кај истите.

Добиените резултати покажаа сигнификантно повисоки вредности за PgE2 во плазма и гингивален флуид кај двете групи од испитуваните пациенти, и тоа индексите на PgE2 во плазма бележеа повисоки вредности во првата испитувана група, додека PgE2 во гингивален флуид беше поизразено застапена во втората група на испитаници. Пародонталниот статус укажуваше на умерено изразено пародонтално заболување со измерена апикална миграција помеѓу 2 и 5 мм.

Добиените податоци ја поддржуваат тезата дека локализираната перзистентна инфекција може да влијае на системското ниво на инфламаторните медијатори како PgE2.

Клучни зборови: пародонтални заболувања, кардиоваскуларни заболувања, пародонтални индекси.

Вовед

Кардиоваскуларните заболувања, вклучувајќи ја атеросклерозата, миокардијалната исхемија и миокардниот инфаркт, нас-

тануваат како резултат на комплексен след на случувања предизвикани од генетски фактори во содејство со факторите на животниот стил (8).

Широко акцептираните „класични" фактори на ризик, во прв ред хиперхолестеринемијата, инбалансот на липидниот метаболизам, хипертензијата, возраста, body-mass индексот, потоа диабетот, пушењето и стресот не го обезбедуваат своето учество кај околу 25-50% од случаите кои развиваат кардиоваскуларно заболување(3).

Овие опсервации ги интензивираа иницијативите за идентификација на дополнителни ризик фактори кои се вклучуваат во експресијата на ова широко распространето заболување, кое според Светската здравствена организација сè уште спаѓа во групата заболувања со највисока инциденца на смртност.

Растечкиот број на податоци, евидентирани во последната деценија на минатиот век, ја сугерираат улогата на инфекцијата и последичните инфламаторни промени како важен ризичен фактор кој се вклучува во патогенетскиот механизам на кардиоваскуларните заболувања (6).

Помеѓу останатите ризик фактори, од неодамна се акумулираат сè повеќе податоци кои го поврзуваат пародонталното заболување како можен ризик фактор во иницијацијата и прогресијата на овие заболувања.

Генерално е прифатено дека пародонталното заболување преку изобилството на инволвираните грам (-) периопатогени специеси, брзото ослободување на детектибилни нивоа на проинфламаторни цитокини, акутни фазни реактанти, клеточни атхезивни молекули и сл., може да доведе до предиспозиција на индивидуата во правец на развој на кардиоваскуларно заболување.(7)

Во неодамнешната студија на Page и сор, (12) предложен е модел според кој пародонталното заболување може да го афицира одбранбениот систем на домаќинот и да ја модифицира неговата реактивност и подложност кон срцево заболување.

Во прв ред тоа се оние заеднички чинители кои го зголемуваат ризикот за настанување и на обете заболувања како што се: пушење, стрес, возраст и расно- етничка припадност.

Следната можност е изразена преку супгингивалниот биофилм конституиран од енормен број на микроорганизми и нивно континуирано наталожување, презентиран како резервоар на липополисахариди (ЛПС) и грам (-) бактерии, со брз пристап и дисеминација во пародонталните ткива и циркулацијата.

Системскиот предизвик иницран од грам (-) специеси или ЛПС компоненти, индуцираат потенцирани васкуларни измени вклучувајќи инфламаторен клеточен инфилтрат во ѕидот на крвните садови, пролиферација на мазната васкуларна мускулатура, крвносадовна масна дегенерација и интраваскуларна коагулација(9). ЛПС учествува во регулацијата на експресијата на ендотелијални атхезивни молекули и секреција на IL-1, TNFα и тромбохексан кои резултираат во тромбоцитна агрегација и атхезија, формирање на липидни пенести клетки и депозити на холестерол и холестеролски естри.

Третиот начин на можната инволвираност на пародонталното заболување во иницијација и прогресија на срцево-садовните заболувања, ја етаблира улогата на пародонталниот ткивен комплекс како цитокин резервоар каде високи концентрации достигнуваат проинфламаторните цитокини TNFα, IL-1, γ интерферон како и PgE2. Во услови на инфламација присатна во пародонциумот, настанува нивно промптно излевање во циркулацијата и индуцирање на непрекинати системски ефекти.

Цел на трудот

Поттикнати од големиот број на литературни податоци со афирмативни но и со спротивни гледишта во однос на можната асоцираност на пародонталното заболување со срцево-садовните заболувања си поставивме за цел :

- да ја проследиме динамиката и квантитативно да ја одредиме вредноста на PgE2 во

плазма и во гингивален флуид, кај пациенти со акутен миокарден инфаркт и со адултна пародонтопатија,

- како и да го одредиме пародонталниот статус кај обете групи испитаници, користејќи клинички индикативни пародонтални параметри.

Материјал и метод

За реализација на поставената цел беа проследени 40 пациенти поделени во две групи.

Првата група ја сочинуваа 20 пациенти од Клиниката за кардиологија во Скопје, со акутен миокарден инфаркт и адултна пародонтопатија, со сè уште неотпочната терапија која вклучува аспирин.

Втората група ја сочинуваа 20 испитаници од Клиниката за болести на устата и пародонтот во Скопје, со дијагностицирана пародонтална болест и отсуство на знаци за коронарно срцево заболување, кои, исто така, не се корисници на аспирин.

По темелно земената анамнеза, кај двете групи испитаници беше земен материјал за квантифицирање на нивото на PgE2 во гингивалниот флуид и во плазма.

Гингивалниот флуид од пародонталниот џеб беше екстрахиран со помош на хартиени апсорбентни штифтови кои ги поставувавме во епрувета со 1 мл солен фосфатен пуфер (PBS) при pH 7,2.

За одредување на нивото на плазматските вредности на PgE2, од обете групи испитаници беше земана 5 мл крв од v. cubitalis која ја додававме во претходно подготвени епрувети со 0,025 мл Indomethacin и 0, 475 мл EDTA (0,04м/л)

Понатамошната обработка на земениот материјал беше извршена на Институтот за физиологија при Медицинскиот факултет во Скопје, според методот на Biotrak Assay System на Amerrsham Biosciences.

Пародонталниот статус и кај двете групи испитаници беше извршен со нотирање на следните индексни вредности:

Индекс на дентален плак - Silness-Loe
Индекс на забен камен - Silness-Loe
Индекс на гингивално крвавење – Mulleman-Son
Индекс на гингивална инфламација - Loe – Silness
Индекс на апикална миграција - Ramfjord
Индекс на луксација на забите – Ramfjord

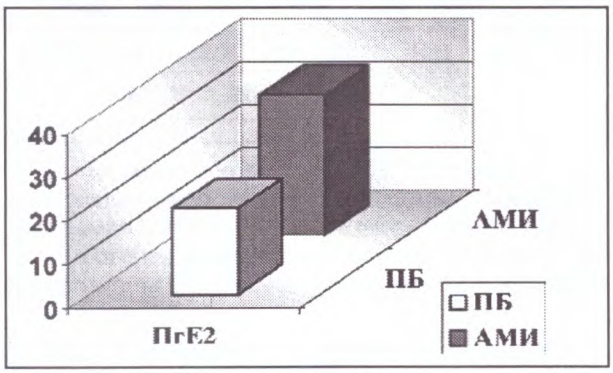
Добиените вредности статистички беа обработени по компјутерската програма Statistica 6, со помош на Student - овиот „t" – тест и Spearman –овиот тест за корелација на вредностите.

Резултати

На наредните графички прикази презентирани се резултатите кои ги добивме во нашето испитување:

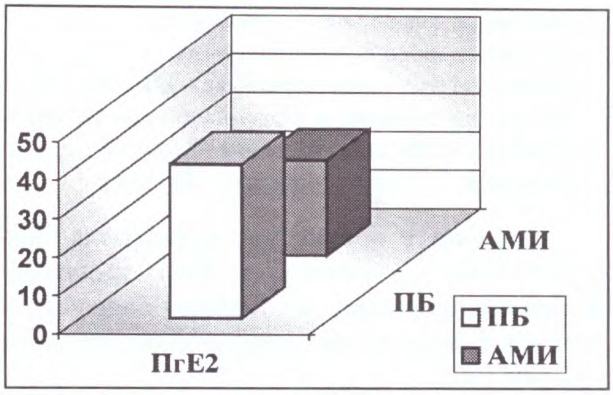
Нивото на PgE2 во плазма (pg/ml) беше повисоко кај испитуваната група пациенти со акутен миокарден инфаркт (АМИ) и изнесуваше 40,26 pg/ml, додека кај втората испитувана група со пародонтална болест (ПБ) изнесуваше 24,17 pg/ml. (Граф.1)

Нивото на PgE2 во гингивален флуид (pg/ml) беше пониско кај испитуваната група со акутен миокарден инфаркт (АМИ) и изнесуваше 19,53 pg/ml, додека кај втората испитувана група со пародонтална болест (ПБ) изнесуваше 32,20 pg/ml. (Граф.2)



Графикон 1 *Ниво на PgE2 во плазма (pg/ml)*

Индексните вредности добиени кај првата група пациенти со акутен миокарден инфаркт (АМИ) бележат поголеми вредности од оние добиени кај втората група испитаници со присутна пародонтална болест (ПБ). (Граф.3)

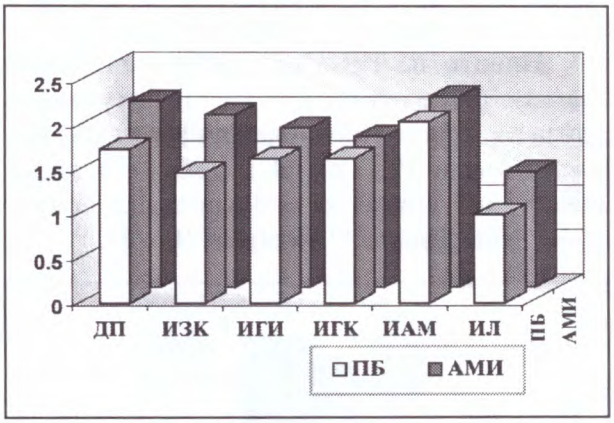


Графикон 2 *Ниво на PgE2 во гингивален флуид (pg/ml)*

Од испитуваните корелации добивме силно изразена корелација помеѓу:

Нивото на PgE2 во плазма и индексот на гингивална инфламација (ИГИ) кај пациенти со акутен миокарден инфаркт (АМИ);

Нивото на PgE2 во плазма и индексот на луксација (ИЛ) кај пациенти со акутен миокарден инфаркт (АМИ);

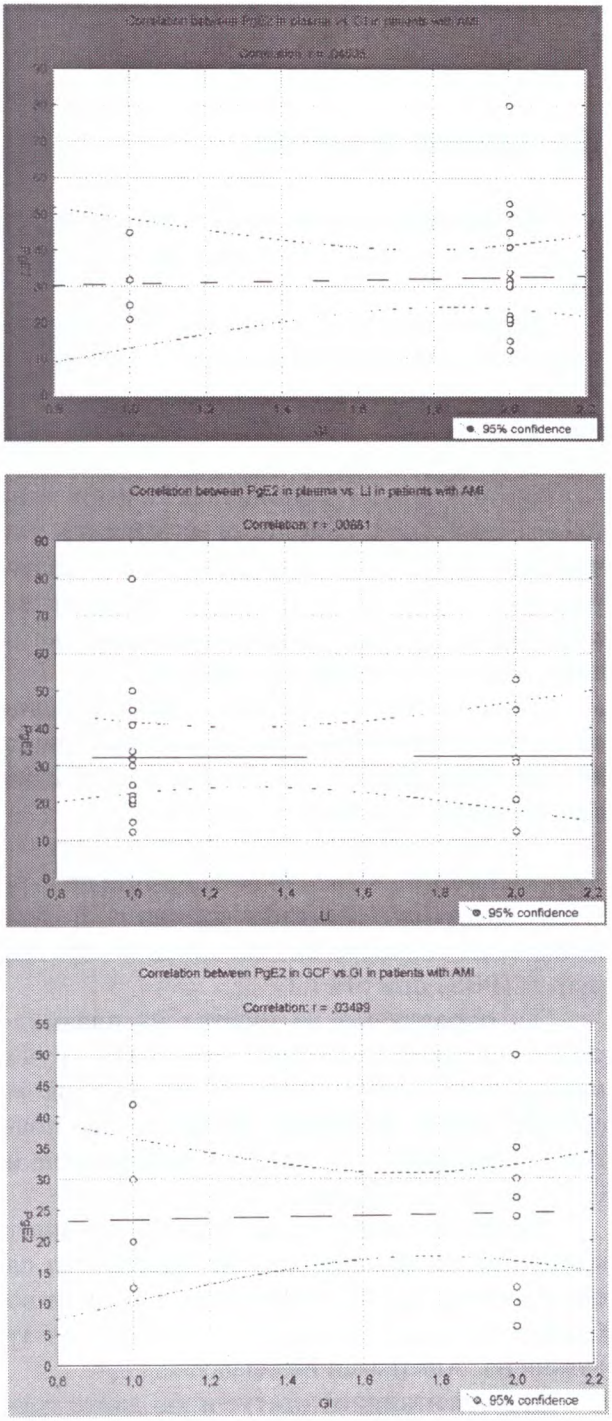


Графикон 3 *Пародонтални индексни вредности (индекс на дентален плак, индекс на забен камен, индекс на гингивална инфламација, индекс на гингивално крвавење, индекс на апикална епителна миграција, индекс на луксација)*

Нивото на PgE2 во гингивален флуид и индексот на гингивална инфламација (ИГИ) кај пациенти со акутен миокарден инфаркт (АМИ). (Граф.4)

Дискусија

Во согласност со неодамнешните статистички податоци, се претпоставува дека кардиоваскуларните заболувања (КВЗ), како најраспространето заболување во развиениот и индустријализиран свет, до 2020 год. ќе претставува и најчеста причина за смртност (5).



Графикон 4 *Корелации помеѓу испитуваните параметри*

Оттука и големиот интерес кај медицинските и научни работници да се проникне во етиопатогенетскиот механизам одговорен за настанување на заболувањето, како и да се усоврши терапевтскиот пристап кон него.

Многу години како главни виновници за развој на срцевите заболувања се сметаа „класичните" ризик фактори, сè до последната декада на минатиот век кога вниманието на медицинската јавност сè повеќе беше свртено кон улогата на инфекциите како можен етиолошки фактор во иницирањето и развојот на КВЗ (7).

Истакнувањето на асоцираност помеѓу оралните инфекции и системските заболувања од страна на Mattila и сор. (10) во 1989 год., беше пресвртница која го побуди интересот и на голем број стоматолози во правец на поангажирано разоткривање на оваа поврзаност.

Зголемениот интерес за улогата на пародонталната инфекција и инфламаторните механизми вклучени во патогенезата на коронарното артериско заболување, базира на резултатите од сероепидемиолошки студии, студиите поврзани со улогата на инфламаторните медијатори и ендотелната дисфункција, како и евалуација на улогата на медикаментозната и антибиотска терапија во нивно превенирање.

За разлика од претходните, пред сè, епидемиолошки студии (5), кои говореа за можната поврзаност на пародонталните заболувања со атеросклерозата како атрибут на коронарното срцево заболување, во последниве години сè поголемо е вниманието кон изнаоѓање и верифицирање на посуптилни механизми кои би го претставувале линкот помеѓу овие две најраспространети заболувања.

Beck и сор. (1) ја застапуваат тезата дека субјекти со генетски детерминиран снажен моноцитен одговор на бактериски антигени и стимули, спаѓаат во група на пациенти со хиперреактивен макрофаген фенотип и се со висок ризик за развој и на пародонтално и на кардиоваскуларно заболување и атеросклероза. Овие макрофаги се хиперреактивни во однос на микробниот ендотоксински предизвик, кој провоцира зголемено ослободување на PgE2, IL1β и TNFα. Ослободените инфламаторни цитокини, од своја страна, пак, можат да промовираат промени во ѕидот на крвните садови од типот на васкулит и атерома формација, со што го манифестираат и своето системско дејство.

Во согласност со теоријата на асоцираност, истражувачите укажуваат на корелација помеѓу длабочината на пародонталниот џеб и нивото на проинфламаторните медијатори. Според нив, индикативна е можноста за супсеквентна појава на нови атаки на инфаркт, кај пациенти со неодамна претрпен миокарден инфаркт и високо ниво на инфламаторни медијатори. Истите автори наоѓаат дека 20% пораст на ресорпцијата на алвеоларната коска води до 40% зголемена инциденца на КВЗ, при што пациентите со поголема загуба на алвеоларна коска од 40% се изложени на 2,7 пати поголем ризик за фатално КВЗ.

Овие наоди ја поткрепуваат снажната и специфична асоцираност во која експонираноста кон пародонтална инфекција е следена со пропорционално ефектуиран сооднос со КВЗ.

Неодамнешните податоци во однос на пародонталниот микробен предизвик, ја поддржуваа биолошката веројатност за поврзаноста помеѓу двете заболувања, следена преку in vitro студии, како и во студии на хумана популација (2).

Mayer и сор (11) документираат дека оралните периопатогени Streptococcus sanquis и Porfiromonas gingivalis предизвикуваат интермитентна бактериемија и имаат капацитет да индуцираат тромбоцитна агрегација која може да резултира со коронарно тромбозирање. Овој протромботичен ефект може да придонесе за развојот на атеросклерозата и асоцираните исхемични компликации. Исто така, тие сметаат дека востановеното пародонтално заболување може да обезбеди ослободување на биолошкиот "товар"од ендотиксини и инфламаторни цитокини, посебно тромбоксан А2, IL1β, PgE2 и TNFα, кои земаат учество во иницијацијата и егза-

цербацијата на атеротромботските случувања кај срцево-садовните заболувања.

PgE2 како експониран инфламаторен медијатор, чие ниво и повеќекратно се зголемува во услови на инфламаторни процеси присутни кај пародонталната инфекција, беше една од целите на нашето испитување за утврдување на тезата, дали локалната перзистентна инфекција може да влијае на системското ниво на инфламаторните медијатори.

Иако за првпат изолирани уште во 1930 год., првата хемиска идентификација на простагландините се случува во 1960 год., од кога и почнува ерата на нивно експлорирање, при што е утврдена нивната партиципација во регулацијата на бројни физиолошки функции (11).

PgE2, како дел од фамилијата на простагландини, е инволвиран во процеси кои ефектуираат со васкуларна дилатација, зголемена васкуларна пермеабилност, потенцирана леукоцитна миграција и амплифицирање на ефектите на останатите инфламаторни медијатори, како што се: кинините, серотонинот и хистаминот. Исто така, PgE2 е вклучен во индукцијата на треската. Сам по себе, PgE2 не е сигнификантен медијатор на болката, туку ова дејство го остварува преку зголемување на сензитивноста на ноцицепторите на други стимулуси во трауматизираното или оштетено ткиво. Тие ги свртуваат нормалните неекцитабилни полимодални рецептори (silent nociceptors) во положба од која лесно можат да се екцитираат. (15)

Посебно истакната улога на PgE2, во однос на пародонтално-ткивниот комплекс е неговото дејство врз алвеоларната коска, изразено преку промоција на остеокластичната коскена ресорпција.

Приоритетниот тераписки модел во третманот на срцево-садовните заболувања и особено миокардниот инфаркт, покрај другите медикаменти, како составен дел го вклучува аспиринот, ползувајќи го неговото анти-инфламаторно, антитромботично и аналгетско дејство.

Уште во 1968 год, забележана е способноста на аспиринот да ја инхибира тромбоцитната агрегација и да го превенира акутниот миокарден инфаркт.

Со откритието на Vane и сор (16) во 1971 год, беше расветлена уште една енигма во однос на механизмот на дејството на аспиринот и нестероидните антиинфламаторни медикаменти.

Аспиринот врши иреверзибилна инхибиција на ензимот цикло-оксигеназа 2 , дејство кое е утврдено во текот на иреверзибилниот процес на ацетилација. COX2 (уште познат и како PgH-синтетаза) е клучниот ензим кој ја катализира конверзијата на арахидонската киселина (хидролитички либерирана од мембранските фофолипиди) во PgH2, кој е прекурзор на биолошки активните простагландини и тромбоксани.

На овој начин аспиринот блокирајќи ја биосинтезата на простагландините, учествува во супресијата на васкуларната инфламација со што ја зголемува стабилноста на атеросклеротичната плака. Својот антитромботичен ефект го изразува преку ензимска инхибиција, блокирајќи ја синтезата на тромбохексанот А2, кој предизвикува редукција на промената на обликот на тромбоцитите, промени во агрегацијата и реакцијата на ослободување.

За добивање на што попрецизни и поверодостојни вредности при одредување на нивото на PgE2, а познавајќи ги сите претходно наброени ефекти на аспиринот, ние во нашето испитување ја исклучивме можноста во него да бидат инволвирани испитаници кои во својата тераписка шема вклучуваат аспирин.

Резултатите кои ги добивме при одредување на на нивото на PgE2 кај двете групи пациенти, укажуваат на нивни зголемени вредности и во плазма и во гингивалниот флуид. (Граф.1 и Граф.2)

Плазматското ниво на PgE2 кај пациентите со акутен миокарден инфаркт (АМИ) бележи вредност од 32,2 pg/ml што укажува на статистички значајна разлика во однос на плазматското ниво на PgE2 кај пациенти со

адултна пародонтопатија и изнесува 19,53 pg/ml.

Вредностите добиени во однос на нивото на PgE2 во гингивалниот флуид, достигнуваат до 40,26 pg/ml кај групата испитаници со пародонтална болест, за разлика од групата испитаници со акутен миокарден инфаркт, каде нивото на PgE2 изнесува 24,17 pg/ml.

И во однос на двете испитувани групи и кај двата испитувани медиума (плазма и гингивален флуид), добивме повисоки вредности за нивото на PgE2 од оние кои нормално се сметаат за толерантни (5 pg/ml), што укажува на постоење на изразена инфламаторна реакција која се одигрува на локално , но и на системско ниво.

Проценката на пародонталниот статус , кај обете групи пациенти, ја спроведовме преку одредување на индикативни клинички параметри кои вклучуваат одредување на индексите на: дентален плак, забен камен, гингивална инфламација, гингивално крвавење, апикална миграција и индекс на луксација на забите. (граф. 3) И кај двете групи пациенти забележавме зголемени индексни вредности, кои укажуваат на умерена пародонтална афекција (според класификацијата на AAP од 1999 год.). Сите индексни вредности добиени кај групата испитаници со акутен миокарден инфаркт беа поголеми во однос на вредностите добиени кај втората група испитаници со присутно пародонтално заболување, со статистичка значајност на разликите кај индексот на дентален плак и индексот на забен камен.

Со одредување на коефициентот на корелација, добивме позитивна корелација за плазматското ниво на PgE2 и индексот на гингивална инфламација кај пациенти со акутен миокарден инфаркт, плазматските вредности на PgE2 и индексот на луксација на забите кај истата група пациенти, како и позитивна корелација за вредностите на PgE2 во гингивалниот флуид и индексот на гингивална инфламација кај испитаниците со акутен миокарден инфаркт. (граф. 4)

Зголемените вредности на испитуваниот инфламаторен медијатор PgE2 и кај двете групи испитаници (и во плазма и во гингивален флуид) се во согласност со наодите на други испитувачи (11), за кои сметаме дека се должат на зголемениот одговор на домаќинот на микробните и ЛПС стимулуси, кои се рефлектираат со ослободување на високи нивоа на проинфламаторни медијатори, во прв ред PgE2, интерлеукини и др.

Од особена важност овде е, да се истакне значајната улога на аспиринот во превенцијата и терапијата кај пациенти со дискретни или манифестни знаци на срцево заболување, но, исто така, и да се истакне улогата и можниот бенефит од неговата примена кај пациенти со адултна пародонтопатија, со што сметаме дека би постигнале двоен ефект: намалување на локалната инфламација преку блокирање на биосинтезата на PgE2 и негова системска дисеминација, како и намалување на можниот ризик за развој на коронарната артериска болест кај оваа популација.

POSSIBLE ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND CORONARY ARTERY DISEASE

Radojkova-Nikolovska V., Minovska A., Georgievska-Ismail Lj., Maleska-Ivanovska V.

Summary

The accumulation of epidemiologic, in vitro and in animal evidence, presented to date, suggest a potential role of periodontal infection as a risk factor for coronary artery disease.

For that purpose, we designed a study to estimate the values of PgE2 in plasma and gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with acute myocardial infarction and adult periodontitis.

All the patients were divided into two groups. The first group with, acute myocardial infarction and periodontitis (non aspirin users) and another group

of patients with periodontal disease, without any signs of myocardial disease (non aspirin users also).

Periodontal index values (dental plaque, dental calculus, bleeding on probing, gingival inflammation, attachment loss and luxation index) were noted for each patient as well as levels of PgE2 in plasma and gingival crevicular fluid.

Our results shown significant higher values of PgE2 in plasma and gingival crevicular fluid in both groups of examined patients, however plasma values of PgE2 were higher in the first group and gingival fluid levels of PgE2 were higher in the second group. Periodontal status appear to moderate periodontitis in both groups, with measured attachment loss between 2 and 5 mm.

The data support the thesis that localized persistent infection may influence systemic levels of inflammatory mediators such as PgE2.

Key woards: periodontal diseases, cardiovascular diseases, periodontal indices.

Литература

1. Beck, J. D., R. I. Garcia, G. Heiss, P. S. Vokonas, and S. Offenbacher. 1996. Periodontal disease and cardiovascular disease. J. Periodontol. 67:1123-1137..
2. Deshpande, R. G., M. B. Khan, and C. A. Genco. 1998. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. Infect. Immun. 66:5337-5343
3. Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. Infect Immun 1999;67:5792-8.
4. Genco R. J. 1998. Periodontal disease and risk for myocardial infarction and cardiovascular disease. Cardiovasc. Rev. Rep. 19:34-37.
5. Genco R.J., S. Offenbacher., Beck J. D. Periodontal disease and cardiovascular disease; Epidemiology and possible mechanisms. JADA, Vol.133,June 2002
6. Ingrid Glurich, Sara Grossi, Boris Albini, Alex Ho, Rashesh Shah, Mohamed Zeid, Heinz Baumann, Robert J. Genco, and Ernesto De Nardin Systemic Inflammation in Cardiovascular and Periodontal Disease: Comparative Study Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, March 2002, p. 425-432, Vol. 9, No. 2
7. Xiaojing Li, Kristin M. Kolltveit, Leif Tronstad, and Ingar Olsen Systemic Diseases Caused by Oral Infection Clinical Microbiology Reviews, October 2000, p. 547-558, Vol. 13, No.
8. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. Ann Periodontol 1998;3(1):151-60.
9. Loesche, W. J., and D. E. Lopatin. 1998. Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. Periodontol. 2000 16:80-105
10. Mattila, K. J., M. S. Nieminen, V. V. Valtonen, V. P. Rasi, Y. A. Kesaniemi, S. L. Syrjala, P. S. Jungell, M. Isoluoma, K. Hietaniemi, and M. J. Jokinen. 1989. Association between dental health and acute myocardial infarction. Br. Med. J. 298:779-78
11. Mayer MW, Gong K, Herzberg MC: Streptococcus sanquis-induced platelet clotting in rabbits and hemodinamic and cardiopulmonary consequences. Infect Immun 1998, 66:5906-5914
12. Offenbacher, S., J. G. Collins, B. Yalta, and G. Haradon. 1994. Role of prostaglandins in high-risk periodontitis patients, p. 203-214. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
13. Page, R. C. 1998. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. Ann. Periodontol. 3:108-120
14. Scannapieco, F. A. 1998. Position paper: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. J. Periodontol. 69:841-850
15. Steinmeyer Jurgen 2000; Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteriodal anti-inflamatory drugs, Arthritis Res, 2000:2 (5):379-38
16. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res. 2003 Jun 15;110(5- 6):255-8.