

ارزیابی ارتباط هیپرلیپیدمی و بیماریهای پریودنتال

دکتر امیر معین تقوی*[†] - دکتر احمد حائریان اردکانی** - دکتر محمدرضا طالبی اردکانی*** -

دکتر ایمان طباطبایی***

*استادیار گروه آموزشی پریودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد
 **دانشیار گروه آموزشی پریودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی یزد
 ***استادیار گروه آموزشی پریودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی یزد
 ***دندانپزشک

Title: Evaluation of association between hyperlipidemia and periodontitis

Authors: Moein Taghavi A. Assistant Professor*, Haerian Ardakani A. Associate Professor**, Talebi Ardakani MR. Assistant Professor**, Tabatabai I. Dentist

Address: *Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences

** Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Shahid Sadoghi Yazd University of Medical Sciences

Statement of Problem: Hyperlipidemia is a major risk factor for cardiovascular disease. In recent years some evidence has been presented regarding the association between periodontal and cardiovascular diseases.

Purpose: The aim of this study was the evaluation of association between hyperlipidemia and periodontitis.

Materials and Methods: In this case-control study, levels of plasma lipids in 40 subjects with periodontitis (CPITN score III or IV) were measured and compared with 40 age and sex matched controls. Data were analyzed using t-student test with $P < 0.05$ as the limit of significance.

Results: Total cholesterol (CHL) and triglyceride (TG) were significantly higher in case group compared with control group. ($P=0.045$ and $P=0.016$ respectively). HDL and LDL cholesterol were higher in cases but showed no significant differences with controls. The relative frequency of pathologic values of CHL and TG were significantly greater in cases compared with control group ($P=0.005$ and $P=0.001$ respectively).

Conclusion: Based on the findings of this study, hyperlipidemia may be associated with periodontitis in medically healthy peoples but whether periodontitis causes an increase in levels of serum lipids or whether hyperlipidemia is a risk factor for both periodontitis and cardiovascular disease need to be further investigated.

Key Words: Hypercholesterolemia; Hyperlipidemia; Periodontitis; Triglycerides

Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 18; No. 2; 2005)

چکیده

بیان مسأله: هیپرلیپیدمی یکی از عوامل خطرزای اصلی بیماریهای قلبی - عروقی محسوب می‌شود. در سالیان اخیر شواهدی مبنی بر ارتباط بیماری پریودنتال و افزایش خطر ابتلا به بیماریهای قلبی - عروقی نیز ارائه شده است.
هدف: مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین سطح لیپیدهای خون و پریودنتیت انجام شد.

[†] مؤلف مسؤول: آدرس: مشهد - دانشگاه علوم پزشکی مشهد - دانشکده دندانپزشکی - گروه آموزشی پریودنتیکس - تلفن: ۰۹۱۵۵۰۲۳۲۲۷
 آدرس پست الکترونیکی: mointaghavi@yahoo.com

روش بررسی: در این مطالعه مورد شاهدی، ۴۰ نفر از افرادی که شاخص CPITN در آنها III یا IV بود، به عنوان بیماران مبتلا به بیماری پریدنتیت در گروه مورد قرار گرفتند. هیچ‌یک از آنها سابقه مصرف داروهای آنتی‌هیپرلیپیدمیک یا ابتلا به دیابت و دیگر بیماریهای اندوکراین را نداشتند. ۴۰ نفر نیز که علاوه بر مورد فوق از نظر پریدنتال فاقد پریدنتیت بودند (درجه CPITN برابر 0 یا I و بدون علائم تحلیل لثه) و از نظر سن و جنس با گروه مورد مطابقت داده شده بودند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. نمونه خون محیطی بیماران جهت تعیین سطح لیپیدهای خون به آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی یزد ارسال گردید. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون t مورد تحلیل آماری قرار گرفتند. $P \leq 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۲۵ مرد و ۱۵ زن با میانگین سنی $32/3 \pm 9/2$ سال در گروه مورد و ۲۴ مرد و ۱۶ زن با میانگین سنی $31/4 \pm 7/6$ سال در گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. اختلاف میانگین سطح کلسترول در گروه مورد ($188/87 \pm 52/2$ mg/dl) در مقایسه با گروه شاهد ($167/7 \pm 39/3$ mg/dl) معنی‌دار بود ($P=0/045$). میانگین سطح تری‌گلیسرید نیز در گروه مورد ($202 \pm 158/2$) نسبت به شاهد ($132/9 \pm 75$) به طور معنی‌داری بالاتر بود ($P=0/016$). سطح LDL و HDL نیز در گروه مورد نسبت به شاهد بالاتر بود اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. فراوانی افرادی که سطح کلسترول و تری‌گلیسرید در آنها بیماریزا بود، نیز در گروه مورد اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد داشت ($P=0/001$ و $P=0/005$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که هیپرلیپیدمی با بیماری پریدنتال در افرادی که از نظر سیستمیک سالم هستند، ارتباط دارد؛ البته به استناد این نتایج نمی‌توان تعیین نمود که آیا بیماری پریدنتال باعث افزایش لیپیدهای خون می‌شود یا این که هیپرلیپیدمی عامل خطر مشترک بیماری پریدنتال و بیماری قلبی-عروقی است.

کلید واژه‌ها: هیپرکلسترولمی؛ هیپرلیپیدمی؛ پریدنتیت؛ تری‌گلیسرید

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۸، شماره ۲، سال ۱۳۸۴)

مقدمه

سیتوکین‌های التهابی رابطه مستقیمی وجود دارد (۲). از طرف دیگر پریدنتیت که تغییراتی را در عملکرد سلول‌های ایمنی ایجاد می‌کند، ممکن است با واسطه سیتوکین‌ها باعث تغییراتی در متابولیسم چربیها شود (۲). مطالعه Pohl و همکاران رابطه مستقیمی را بین میزان تخریب پریدنتال و سطح کلسترول پلازما نشان داد (۱۱).

بر اساس مطالعه Losche و همکاران، افراد مبتلا به هیپرکلسترولمی و بیماریهای قلبی-عروقی در مقایسه با افراد سالم وضعیت پریدنتال بدتری داشتند (۱)؛ این محققان، همچنین با مقایسه سطح گلوکز خون و چربی پلازما در بیماران مبتلا به پریدنتیت با افراد سالم، دریافتند که گلوکز خون و سطح پاتولوژیک چربی در بیماران به طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود (۱).

پریدنتیت، یک عفونت باکتریایی مزمن است (۲،۱) و بر اساس مطالعات اخیر می‌تواند بر سلامت عمومی تأثیرگذار باشد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به بیماریهای پریدنتال بیشتر از افراد سالم در معرض ابتلا به بیماریهای قلبی-عروقی قرار دارند (۳-۱۰)؛ بنابراین عوامل مشترکی ممکن است افراد را مستعد ابتلا به بیماریهای پریدنتال و قلبی-عروقی سازند یا به عبارت دیگر پریدنتیت و بیماریهای قلبی-عروقی ممکن است عوامل خطر مشترکی نظیر استعمال دخانیات، دیابت، سن و جنس مذکر و عوامل رفتاری داشته باشند (۵، ۷، ۸).

ثابت شده است که بین سطح چربیهای خون و سلامت عمومی بخصوص بیماریهای قلبی-عروقی، دیابت، قابلیت ترمیم بافتی، عملکرد سلول‌های ایمنی و سطح سرمی

پاتولوژیک بودن سطح چربیهای مختلف، بر اساس استاندارد آزمایشگاه فوق به صورت زیر تعریف گردید:

Cholesterol (Chol) > 220mg/dl,

LDL cholesterol > 190mg/dl,

HDL cholesterol < 29mg/dl,

Triglyceride (TG) > 200mg/dl

یافته‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند.

برای نمایش اختلافهای معنی‌دار بین میانگین‌ها، از آزمون آماری t با سطح معنی‌داری $P \leq 0/05$ استفاده شد؛ همچنین بعد از دسته‌بندی مقادیر آزمایشگاهی در گروههای نرمال و پاتولوژیک، از آزمون آماری Chi-Square برای بررسی اختلافها استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین کلسترول و تری‌گلیسرید پلاسما در بیماران مبتلا به پریدونتیت در مقایسه با گروه شاهد به ترتیب ۱۲٪ و ۵۲٪ بالاتر و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود (به ترتیب $P = 0/045$ و $P = 0/016$) (جدول ۱). میانگین HDL و LDL پلاسما نیز در بیماران مبتلا به پریدونتیت به ترتیب ۶٪ و ۲٪ بالاتر بود اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۱).

در ۱۷ بیمار مبتلا به پریدونتیت و ۴ فرد سالم گروه شاهد، مقدار تری‌گلیسرید در محدوده پاتولوژیک قرار داشت و این اختلاف معنی‌دار بود ($P = 0/001$). شیوع هیپرکلسترولمی (total cholesterol) در بیماران مبتلا به پریدونتیت در مقایسه با افراد گروه شاهد بیشتر و از نظر آماری معنی‌دار بود ($P = 0/005$) (۱۳ نفر در گروه مورد و ۳ نفر در گروه شاهد)؛ اما در مورد LDL و HDL اختلاف معنی‌داری در این زمینه حاصل نگردید (جدول ۲).

Odds ratio برای هیپرتریگلیسریدمی و هیپرکلسترولمی

به ترتیب ۶/۷ و ۵/۹ به دست آمد.

مطالعه Katz و همکاران در مورد ارتباط بین هیپرکلسترولمی، بیماری قلبی و بیماری پریدونتال، رابطه معنی‌داری را بین CPITN نمره ۴ و هیپرکلسترولمی نشان داد (۱۲).

از آنجا که هیپرلیپیدمی یکی از عوامل اصلی خطر برای بیماریهای قلبی - عروقی است و شیوع بالایی دارد، در تحقیق حاضر رابطه بین پریدونتیت و هیپرلیپیدمی از طریق مقایسه سطح چربی پلاسما در بیماران مبتلا به پریدونتیت و افراد سالم مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی و تحلیلی، ۴۰ بیمار مبتلا به پریدونتیت (CPITN نمره ۳ و ۴ با پاکت بیشتر و مساوی ۴ میلیمتر، ۲۵ مرد و ۱۵ زن با میانگین سنی $32/32 \pm 9/2$ سال به عنوان گروه مورد و ۴۰ فرد سالم نیز که از نظر سن و جنس با گروه مورد همسان بودند، انتخاب شدند (۲۴ مرد و ۱۶ زن، با میانگین سنی $31/4 \pm 7/6$ سال). افراد هر دو گروه طی ۶ ماه از بین مراجعه‌کنندگان به بخش پریدونتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انتخاب شدند. این افراد، جهت شرکت در این مطالعه رضایت داشتند و از آنها رضایت‌نامه کتبی دریافت شد. افرادی که مبتلا به دیابت ملیتوس یا هر بیماری اندوکراین دیگر، چاقی بیش از حد ($body\ mass\ index > 30$) و نیز افرادی که داروهای ضد هیپرکلسترولمی مصرف می‌کردند، از این تحقیق حذف شدند.

تمام افرادی که بیش از ۳ سکستان با CPITN نمره ۳ و ۴ داشتند، در گروه مورد قرار گرفتند. دندانهای مولر سوم در معاینات در نظر گرفته نشدند.

نمونه خون وریدی افراد هر دو گروه برای اندازه‌گیری چربی پلاسما به صورت ناشتا گرفته شد. تعیین چربی پلاسما در تمام نمونه‌ها در آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی یزد و با استفاده از روشهای معمول صورت گرفت. معیار

جدول ۱- مقایسه میانگین چربیهای خون در دو گروه مورد و شاهد

چربی	گروه	تعداد	میانگین و انحراف معیار	آزمون t	P-value
تری گلیسرید	مورد	۴۰	۲۰۲/۰۲±۱۵۸/۲	۲/۴۹۴	۰/۰۱۶
	شاهد	۴۰	۱۳۲/۹۷±۷۵/۰۴		
کلسترول	مورد	۴۰	۱۸۸/۸۷±۵۲/۲۶	۲/۰۳۹	۰/۰۴۵
	شاهد	۴۰	۱۶۷/۷۷±۳۹/۳۷		
LDL	مورد	۴۰	۱۱۲/۸۷±۴۰/۵	۰/۲۴۳	۰/۴۰۹
	شاهد	۳۹	۱۱۰/۲۵±۵۴/۴۱		
HDL	مورد	۴۰	۴۱/۴۲±۱۵/۵۳	۰/۸۳	۰/۸۰۹
	شاهد	۳۹	۳۹/۱۵±۷/۲۰		

جدول ۲- مقایسه فراوانی افراد دارای سطح چربی پاتولوژیک در دو گروه مورد مطالعه

چربی	مورد		شاهد		P-value
	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی	
تری گلیسرید	۱۷	۴۲/۵	۴	۱۰	۰/۰۰۱
کلسترول	۱۳	۳۲/۵	۲	۷/۵	۰/۰۰۵
LDL	۱	۲/۵	۱	۲/۶	NS*
HDL	۱	۲/۵	۱	۲/۶	NS

* اختلاف معنی دار نمی باشد.

بحث

مطالعات اپیدمیولوژیک رابطه بین بهداشت ضعیف دهان و پریدنتیت را با بیماریهای عروق کرونر نشان داده اند. پریدنتیت و بیماریهای کرونر قلب عوامل خطر مشترکی نظیر دیابت ملیتوس، مصرف دخانیات، عوامل رفتاری، سن، جنس مذکر و عدم توجه به سلامتی دارند (۱، ۵، ۷، ۸، ۱۳). ارتباط بین پریدنتیت و بیماریهای عروق کرونر ممکن است به علت افزایش سطح چربیهای پلازما باشد.

بر اساس نتایج این مطالعه، در بیماران مبتلا به پریدنتیت سطح تری گلیسرید و کلسترول به طور معنی داری بالاتر بود. نتایج این تحقیق با مطالعه Cutler و همکاران همخوانی دارد (۱۴)؛ این محققان دریافتند که وجود

پریدنتیت رابطه معنی داری با افزایش سطح تری گلیسرید و کلسترول دارد؛ همچنین نتایج مطالعه حاضر با گزارش یافته های Losche و همکاران و Katz و همکاران همخوانی دارد (۱۲، ۱).

در مطالعه حاضر، odds ratio برای هیپرتریگلیسریدی و هیپرکلسترولمی به ترتیب ۶/۷ و ۵/۹ بود که از یافته های Cutler کمتر بود (۸/۶) برای تری گلیسرید و ۷ برای کلسترول (۱۴).

شیوع سطح پاتولوژیک تری گلیسرید و کلسترول همانند مطالعه Losche و همکاران در بیماران بیشتر از گروه شاهد بود اما در مطالعه وی بر خلاف یافته های تحقیق حاضر، تعداد افراد دارای سطح بیماریزای LDL نیز در بیماران مبتلا به پریدنتیت به طور معنی داری بالاتر از افراد شاهد بود (۱).

همانگونه که قبلاً ذکر شد، در تحقیق حاضر هیچ گونه اختلاف معنی داری بین دو گروه در مورد LDL و HDL حاصل نگردید؛ دلیل احتمالی برای این اختلاف در دو مطالعه این است که در مطالعه Losche و همکاران (۱) حد بیماریزا بودن سطح $LDL > 160 \text{ mg/dl}$ و $HDL < 45 \text{ mg/dl}$ بود اما در مطالعه حاضر بر اساس اعلام آزمایشگاه این مقادیر به ترتیب 190 mg/dl و 29 mg/dl در نظر گرفته شد؛ بنابراین تعداد افرادی که در این حد قرار می گیرند، کاهش می یابد.

بیماری پریدنتال یک عفونت باکتریایی است که به وسیله باکتری های گرم منفی به وجود می آید. مشخص شده است که عفونتهای شدید در متابولیسم چربیها اختلال ایجاد می کنند و افزایش تری گلیسرید پلازما بخصوص در عفونتهای ایجاد شده توسط باکتری های گرم منفی، گزارش شده است (۱۵، ۱۶). تصور می شود که این تغییرات توسط سیتوکین هایی نظیر $IL1\beta$ یا $TNF\alpha$ که در بافتهای ملتهب پریدنتال به مقدار زیاد تولید می شوند، ایجاد می گردند. (۷، ۱۷، ۱۸). این مولکول های بیولوژیک پیام رسان، اثرات فیزیولوژیک متعددی دارند؛ از جمله این که باعث افزایش

تشکیل چربیها می‌شوند (۱۹)؛ تجزیه چربیها را افزایش می‌دهند (۲۰، ۲۱) و کلیرنس چربیها را کم می‌کنند (۲۲-۲۵). نتیجه نهایی این امر هیپرلیپیدمی یا تجمع اسیدهای چرب آزاد سرم (FFA)، LDL و TG است. از طرف دیگر نقش احتمالی هیپرلیپیدمی در پریودنتیت در چند مطالعه نشان داده شده است. هیپرلیپیدمی باعث افزایش فعالیت سلول‌های سفید خون می‌شود (۲۶، ۲۷). ارتباط ازدیاد فعالیت سلول‌های سفید نظیر افزایش تولید رادیکال‌های اکسیژن با پریودنتیت پیش‌رونده در بالغین نشان داده شده است (۲۸-۳۰).

نتایج مطالعه حاضر ارتباط بین پریودنتیت و هیپرلیپیدمی را نشان داد اما نمی‌توان اذعان نمود که تغییرات مشاهده شده در متابولیسم چربیها عامل یا نتیجه پریودنتیت است؛ از طرف دیگر، گروه شاهد از نظر سن و جنس همسان در نظر گرفته شد، اما عوامل دیگری نظیر روش زندگی یا عوامل اقتصادی-اجتماعی مانند رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی نیز مهم می‌باشند؛ بنابر این مطالعات بیشتری برای درک نقش اصلی هیپرلیپیدمی و پریودنتیت در ارتباط با یکدیگر مورد نیاز می‌باشند.

منابع:

- 1- Losche W, Karapetow F, Pohl A, Pohl C, Kocher T. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2000; 27:537-41.
- 2- Iacopino AM, Cutler CW. Path physiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000; 71: 1375-84.
- 3- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989; 298:779-81.
- 4- Paunio K, Impivaara O, Tiokso J, Maki J. Missing teeth and ischemic heart disease in men aged 45-64 years. *Euro Heart J* 1993; 14: 54-57.
- 5- Destefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russel CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993; 306: 688- 91.
- 6- Grau AJ, Buggle F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Strok* 1997; 28: 1724-29.
- 7- Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 1998; 3: 127-41.
- 8- Josphipura KJ, Douglass CW, Willet WC. Possible explanation for tooth loss and cardiovascular disease relationship. *Ann Periodontol* 1998; 3: 175-83.
- 9- Kinane DF. Periodontal diseases contributions to cardiovascular disease: an overview of potential mechanisms. *Ann Periodontol* 1998; 3: 142-50.
- 10- Loesche WJ, Lopatin DE. Interaction between periodontal disease, Medical disease and immunity in the older individual. *Periodontol* 2000 1998; 16: 80-105.
- 11- Pohl A, Pohl C, Krause S, Gangler P, Losche W. Hyper lipidaemia, atherosclerosis and oral inflammatory disease. *Acta Angiologica* 1995; 1: 133-37.
- 12- Katz J, Chaushu G, Sharab Y. On the association between hypercholesterolemia, cardiovascular disease and sever periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 865-68.
- 13- Papanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996; 1: 1-36.
- 14- Cutler CW, Shinedling EA, Nunn M, Jotwan R, Kim BO, Nares S, et al. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? *J Periodontol* 1999; 70: 1429-34.
- 15- Alvares C, Ramos A. Lipids, lipoproteins and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986; 32: 142-45.

- 16- Wanner C, Zimmermann J, Quaschnig T, Galle J. Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients. *Kidn Int Suppl* 1997; 62: 553-55.
- 17- Grunfeld C, Gulli R, Moser AH, Gavin LA, Feingold KR. Effects of tumor necrosis factor administration in vivo on lipoprotein lipase activity in various tissues of the rat. *J Lipid Res* 1989; 30:579-85.
- 18- Valtonen VV. Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis. *Ann Med* 1991; 23(5):539-43.
- 19- Feingold KR, Grunfeld C. Tumor necrosis factor-alpha stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo. *J Clin Invest* 1987; 80(1):184-90.
- 20- Divertie GD, Jensen MD, Miles JM. Stimulation of lipolysis in humans by physiological hypercortisolemia. *Diabetes* 1991; 40(10): 1228-32.
- 21- Kurpad A, Khan K, Calder AG, Coppack S, Frayn K, Macdonald I, et al. Effects of noradrenalin on glycerol turnover and lipolysis in the whole body and subcutaneous adipose tissue in humans in-vivo. *Clin Sci* 1994; 86: 177-84.
- 22- Fried SK, Zechner R. Tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA levels, synthesis and activity. *J Lipid Res* 1989; 30: 1917-23.
- 23- Lanza- Jacoby S, Tabares A. Triglyceride kinetics, tissue lipoprotein lipase, and liver lipogenesis in septic rats. *Am J Physiol* 1990; 258: 678- 85.
- 24- Feingold KR, Staprans I, Memon RA. Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: Low doses stimulate hepatic triglyceride production and inhibit clearance. *J Lipid Res* 1992; 33: 1765-76.
- 25- Samara JS, Summers LK, Frayn KN. Sepsis and fat metabolism. *Br J Sur* 1996; 83: 1186-96.
- 26- Croft KD, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse I, Masarei J. Leukocyte and platelet function and eicosanoid production in subjects with hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1990; 83(2-3):101-9.
- 27- Krause S, Pohl A, Pohl C, Liebreiz A, Ruhling K, Losche W. Increased generation of reactive oxygen species in mononuclear cells from hypercholesterolaemic patients. *Thrombosis Res* 1993; 71:237-40.
- 28- Krause S, Brachmann P, Brandes C, Losche W, Hoffmann T , Gangler P. Aggregation behavior of blood granulocytes in patients with periodontal disease. *Arch Oral Bio* 1990; 35: 75-77.
- 29- Shapira L, Borinski R, Sela MN, Soskolne A. Super oxide formation and chemiluminescence of peripheral polymorphonuclear leukocytes in rapidly progressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 44-48.
- 30- Gustafsson A, Asman B. Increased release of free oxygen radicals from peripheral neutrophils in adult periodontitis after Fc delta-receptor stimulation. *J Clin Periodontol* 1996; 23(1):38-44.