

# Parodontna bolest kao čimbenik rizika za koronarnu bolest srca

---

Oreč, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:511054>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerađivanja 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-25**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)



STOMATOLOŠKI FAKULTET  
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

Marko Oreč

**PARODONTNA BOLEST KAO ČIMBENIK  
RIZIKA ZA KORONARNU BOLEST SRCA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2016.

Rad je ostvaren u Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: **dr.sc. Domagoj Vražić**, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Lektorica hrvatskoga jezika: **Drijenka Pandžić Kuliš, prof.**

Lektorica engleskoga jezika: **Mila Pandžić, prof.**

Rad sadrži: 36 stranica

3 slike

1CD

## **POPIS KRATICA**

PI – plak indeks

BOP – krvarenje pri sondiranju

PD – dubina sondiranja

GR – recesija gingive

CAL – razina kliničkog pričvrstka

DMF – indeks karijesa, zubi koji nedostaju i zubi s ispunima

AGP- agresivni parodontitis

CP - kronični parodontitis

SYNTAX – sinergija između perkutane koronarne intervencije uz upotrebu Taxus stenta i kardijalne kirurgije

SYNTAX Score – SYNTAX izračun rizika

FIB – fibrinogen

PGE2 – prostaglandin E2

WBC – bijele krvne stanice

IL-1 $\beta$  – interleukin 1  $\beta$

IL-1 $\alpha$  – interleukin 1  $\alpha$

IL-6 – interleukin 6

IL-10 – interleukin 10

TNF $\alpha$  – tumor nekroza faktor alfa

CRP – C reaktivni protein

FMLP – peptid N-formil-metionil-leucil-fenilalanin

LPS – lipopolisaharid

PMN – polimorfonuklearni granulociti

MCP- monocitna kemoatraktivna bjelančevina

MIP – makrofagna inflamatorna bjelančevina

ACVD – aterosklerotska kardiovaskularna bolest

ACS – akutni koronarni sindrom

CAD – koronarna arterijska bolest

CVD – kardiovaskularna bolest

CHD – koronarna srčana bolest

STEMI – akutni koronarni sindrom s perzistentnom ST elevacijom

NSTEMI – akutni koronarni sindrom bez perzistentne ST elevacije

PCR – lančana reakcija polimerazom

ELISA- imunoenzimski test visoke osjetljivosti i selektivnosti za određivanje prisutnosti količine specifičnih molekula

Zahvaljujem se svom mentoru dr. sc. Domagoju Vražiću na stručnoj pomoći i

sugestijama pri izradi rada.

## **SADRŽAJ:**

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. PARODONTITIS.....	3
3.1.Prevalencija parodontitisa .....	3
3.2.Kronični parodontitis .....	6
3.3. Agresivni parodontitis .....	9
3.4.Patogeneza parodontitisa .....	11
3.5.Čimbenici rizika .....	14
4. KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	17
4.1. Ateroskleroza .....	17
4.2.Koronarna bolest srca .....	20
5. RASPRAVA .....	24
6. ZAKLJUČAK .....	28
7. SAŽETAK .....	29
8.SUMMARY .....	30
9. LITERATURA.....	31
10. ŽIVOTOPIS .....	36

## 1. UVOD

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije u posljednjih nekoliko desetljeća su kardiovaskularne bolesti vodeći uzroci smrti u svijetu. Podaci iz 2011. godine pokazuju da je 17,5 milijuna ljudi umrlo od kardiovaskularnih bolesti u svjetskoj populaciji, što znači da čine 31 % uzroka smrti. U nisko i srednje razvijenim zemljama tri četvrtine ljudi umire od posljedica kardiovaskularnih bolesti (1). Na kardiovaskularne bolesti može se preventivno utjecati izbjegavanjem rizičnih faktora kao što su pušenje duhana, konzumiranje alkohola, nepravilna prehrana te nedovoljna tjelesna aktivnost.

Osim spomenutih faktora rizika istraživanja ukazuju na parodontnu bolest kao jedan od čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti (2). Parodontitis je bolest primarno uzrokovana mikroorganizmima, ali također je bolest multifaktorske etiologije (3). To je bolest karakterizirana sporim i kontinuiranim napredovanjem, a ako se ne liječi, dovodi do ireverzibilnoga gubitka potpornog aparata zuba. Kronični parodontitis najčešće se javlja kod starijih, ali može se naći i u svim dobnim skupinama (4). Danas je jasno da parodontitis predstavlja izrazito ozbiljniji problem nego što se prije smatralo, zato što je dokazano da može utjecati na sistemske bolesti te je dokazani čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti u brojnim provedenim istraživanjima. Potvrđeno je da se bakterije iz usne šupljine mogu širiti i doseći sistemsko vaskularno tkivo i doprinijeti nastanku ateroskleroze (2).



## **2. SVRHA RADA**

Svrha rada je utvrđivanje spoznaja o potencijalnom utjecaju parodontne bolesti kao čimbenika rizika za koronarnu bolest srca na temelju pregleda znanstvene literature.

### **3. PARODONTITIS**

#### **3.1. Prevalencija parodontitisa**

Tijekom posljednjih 25 godina dogodile su se velike promjene te su postignuti značajni pomaci i uspjesi u razumijevanju same naravi parodontnih bolesti, njezine patogeneze, tijeka i ishoda. Nove spoznaje o naravi bolesti dovele su i do značajnih promjena u načinu razmišljanja i pristupu parodontološkoj terapiji te prevenciji parodontnih bolesti (5).

Prva općepriznata klasifikacija nastala je 1966. godine u Ann Arboru (Michigan, SAD). Te godine je održana prva radionica na kojoj gotovo da i nije bilo rasprave o klasifikaciji bolesti. Tada je bolest podijeljena na gingivitise i parodontitise. Poznavanje etiologije i patogeneze bolesti bilo je skromno, pa je u to vrijeme klasifikacija bila utemeljena više patomorfološki, tj. na temelju kliničke slike samog tijeka bolesti (6).

Dotadašnja gledišta o klasifikaciji promijenila su se 1982. godine kada su autori Page i Schroeder napravili klasifikaciju na temelju etiologije i mikrobiologije bolesti (7).

Detaljna klasifikacija parodontnih bolesti i stanja iznesena je prvi put 1989. na trećoj Međunarodnoj radionici Američke akademije za parodontologiju koja je održana u Princetonu u SAD-u. Korekcije i pojednostavljenja klasifikacija parodontnih bolesti realizirana su u narednim godinama (8).

Danas važeća klasifikacija datira iz 1999. godine (9) kada je održana Međunarodna radionica za klasifikaciju parodontnih bolesti i stanja. Tada se prvi put pojavila prigoda za izradbu općepriznate i znanstveno utemeljene klasifikacije. Novost koja je unesena tom klasifikacijom je da se dob pojedinog ispitanika više ne uzima kao primarna odrednica za postavljanje dijagnoze (9). S obzirom na zahvaćenost dijeli se na „lokalizirani“ parodontitis, kada je manje od 30 % zahvaćenih mjesta, te „generalizirani“ parodontitis, kada je više od 30 % zahvaćenih mjesta. Na temelju stupnja težine i gubitka pričvrstka može se raditi o početnom (1 do 2 mm), umjerenom (3 do 4 mm) ili uznapredovalom ( $\geq 5$  mm) obliku parodontitisa (10).

Studija na reprezentativnom uzorku u svrhu procjene prevalencije, kliničkih karakteristika, kroničnog i agresivnog parodontitisa provedena je u Maroku. Sudjelovalo je 830 ispitanika od čega 50 % muških i 50 % ženskih, dobi od 12 do 25 godina, a kronični i agresivni parodontitis su određeni klinički. 31 % i 10,1 % ispitanika imali su  $\geq 4$  mm i  $\geq 6$  mm gubitak pričvrstka, odnosno 4,9 % su imali agresivni parodontitis i 6,4 % su imali kronični parodontitis. Ispitanici s kroničnim parodontitisom imali su tipično 4 do 5 mm gubitka pričvrstka na nekoliko molara ili premolara. Ispitanici s agresivnim parodontitisom imali su gubitak pričvrstka  $\geq 5$  mm na više zubi, a 68 % i 73 % tih ispitanika je imalo  $\geq 6$  mm gubitka pričvrstka sa zahvaćenim maksilarnim i mandibularnim molarima. Parodontitis i gubitak pričvrstka su značajno više prevladavali u skupini od 19 do 25 godina nego u skupini od 12 do 18 godina. Nije bilo značajnije razlike među etničkim skupinama ili među spolovima. Rezultati ispitivanja pokazali su veliki rizik za parodontnu bolest kod

mladih Marokanaca, a biološke, okolišne razloge i čimbenike rizika tek treba utvrditi daljnjim istraživanjima (11).

Cilj epidemiološke studije provedene 2013. godine u Švedskoj bio je analizirati različite kliničke i radiografske podatke oralnog zdravlja stanovnika Jönköpinga i usporediti rezultate s presjeka četiriju studija provedenih od 1973. do 2013. (12).

Podaci istraživanja iz 1973., 1983., 1993., 2003. i 2013. uzeti su u ravnomjernom odnosu slučajnim odabirom. Ispitanici su podijeljeni prema dobnoj granici u skupine: 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70 i 80 godina. Klinička i radiografska dokumentacija je obuhvaćala broj zubi, karijes, implantate, mobilne i fiksne radove, ispune, endodoncije te ono što nas posebno zanima u ovom radu: oralna higijena i parodontni status. Za dobnu skupinu od 40 godina i starije u razdoblju od 2003. do 2013. pokazalo se smanjenje plaka na zubima. Postotak područja s gingivitisom za dobnu skupinu od 20 godina i starije bio je 40 % 1973. godine, a 2013. godine zabilježen je postotak od 15 %. Zabilježen je pad područja s gingivitisom u svim dobnim skupinama 2013. u odnosu na podatke iz prethodnih godina. Postotak ispitanika s dubinom džepa većom od 4 mm povećavao se s godinama. Između 2003. i 2013. zabilježeno je jasno smanjenje u svim dobnim skupinama osoba s dubinom džepa većom od 4 mm. U razdoblju od 40 godina povećao se broj osoba bez ikakva gubitka marginalne kosti te smanjen broj osoba s umjerenim gubitkom alveolarne kosti (12).

Pregledom brojnih istraživanja iz Europe, SAD-a i Latinske Amerike znanstvenici Miyazaki i sur. 1991. došli su do različitih rezultata, ali teški oblici parodontne

bolesti, unatoč velikim razlikama, nalaze se samo u 10 do 15 % populacije ispitanika (13).

Može se reći da su u Europi, SAD-u i Latinskoj Americi gingivitis i lakši oblici parodontitisa vrlo rasprostranjeni (13).

Pregledom istraživanja može se istaknuti kako prevalencija i epidemiologija parodontnih bolesti ovisi o stavovima o profilaksi, njezinoj dostupnosti te provođenju i nizu drugih faktora kao što su geografske, socijalne i etničke razlike (3).

### **3.2.Kronični parodontitis**

Kronični parodontitis uglavnom se javlja, tijekom ili odmah nakon puberteta, kao gingivitis, ali tek kasnije se primjećuju simptomi kao što su gubitak kosti ili gubitak pričvrstka (4). Obično započinje kao upala i otjecanje gingive. To je uzrokovano i podržano plakom te uzrokuje reverzibilno stanje ako se liječi i poboljša loša oralna higijena. Gingivitis koji se ne liječi može prijeći u kronični parodontitis koji karakterizira gubitak pričvrstka i kosti što je ireverzibilno stanje (4), a to za posljedicu ima pomicanje, naginjanje, ekstruziju zuba te u konačnici gubitak zuba (3). Kronični oblik parodontitisa je potaknut i poduprt mikrobnim plakom i parodontno-patogenom florom, ali mehanizmi obrane domaćina imaju također važnu ulogu u patogenezi i nasljednoj podložnosti pacijenta za razvoj bolesti (4). Tijek bolesti kroničnog oblika parodontitisa označen je uglavnom sporom i kontinuiranom progresijom bolesti, a ona u svakoj fazi može akutno egzacerbirati što za posljedicu

ima daljnji gubitak pričvrstka. Značajka je kroničnoga parodontitisa da ne zahvaća sve zube jednako (4). Napredovanje kroničnog parodontitisa klinički se može potvrditi samo ponovljenim pregledima, ali je sigurno da će neliječene lezije napredovati (4).

U kliničkoj slici kroničnog parodontitisa javlja se upala gingive što se očituje promjenom boje i površine, krvarenjem pri sondiranju iz područja gingivalnoga džepa, smanjenom otpornošću parodontnog tkiva na sondiranje (lažna dubina džepa), gubitkom kliničkog pričvrstka i gubitkom alveolarne kosti. Isto tako se može primijetiti recesija gingive, zahvaćenost furkacija, aktivnost džepa: krvarenje, eksudat i gnoj, apscesi džepa ili furkacija, povećana pokretljivost zuba, pomicanje zuba i naposljetku ispadanje zuba (3,4).

Kronični parodontitis najčešće se javlja kod starijih, ali se može naći i kod djece i adolescenata. Na temelju istraživanja o prevalenciji parodontitisa može se reći da je kronični parodontitis najčešći oblik parodontne bolesti (4). Ako se pravovremeno ne pristupi liječenju, sa sigurnošću možemo reći da će bolest napredovati i uzrokovati daljnji ireverzibilni gubitak parodontnih tkiva (3,4).



Slika 1. Klinički i radiografski status pedesetpetogodišnjega muškarca s parodontitisom. Preuzeto: (4).

### 3.3. Agresivni parodontitis

Veliki pomak u razumijevanju parodontnih bolesti dogodio se nakon održane Međunarodne radionice za klasifikaciju 1999. godine (9) koja je reklasificirala različite oblike parodontitisa. Nova klasifikacija parodontne bolesti dijeli u osam kategorija, te između ostaloga razlikuje kronični, agresivni i nekrotizirajući oblik parodontitisa te parodontne manifestacije sistemskih bolesti (14).

Prije uvedene nove klasifikacije ova je skupina bolesti bila definirana prema vremenu javljanja bolesti. Kako se bolest javljala u mlađoj životnoj dobi, prema tome je bila nazvana parodontitisom koji započinje u mlađoj dobi (14). Danas se zna da se agresivni parodontitis može javiti u bilo kojoj dobnoj skupini, tj. bez ograničenja na osobe mlađe od 35 godina kako se nekada smatralo (9). Agresivni parodontitis se sastoji od skupine rijetkih, često teških, brzo napredujućih oblika, a ti oblici često svoju manifestaciju imaju u ranoj životnoj dobi. Kao karakteristika agresivnog parodontitisa primijećena je i specifična tendencija javljanja unutar obitelji (9). Na Međunarodnoj radionici 1999. godine agresivni parodontitis (AGP) okarakteriziran je sljedećim glavnim značajkama (9,14):

- medicinska anamneza bez osobitosti;
- brz gubitak pričvrstka i brz gubitak kosti;
- javljanje bolesti unutar obitelji.

Karakteristično je obilježje agresivnog parodontitisa da u relativno kratkom vremenu može uzrokovati klinički mjerljivu bolest, a to ukazuje na infekciju visoko



virulentnom mikroflorom i/ili visoku sklonost prema parodontnoj bolesti (14). Specifičnost agresivnoga parodontitisa, koja je u početku zbunjivala znanstvenike, u kliničkim je manifestacijama oboljelih pokazivala malu količinu plaka koja nije u skladu s težinom klinički mjerljive destrukcije. Taj podatak ukazuje na razliku između agresivnog i kroničnog parodontitisa. Mikroskopska znanstvena istraživanja ukazala su na povišenu razinu bakterije *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, pa se danas smatra da taj mikroorganizam ima ključnu ulogu poglavito u lokaliziranome agresivnom parodontitisu (14). Agresivni parodontitis također karakterizira abnormalnost fagocita, makrofaga hiper-reaktivnoga fenotipa, a pokazalo se i da su za vrijeme lokalne upalne reakcije povišene razine stvaranja prostaglandina E2 (PGE2), interleukina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) i faktora nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$ ) kao odgovor na bakterije i njihove produkte (14). Zanimljiva je karakteristika agresivnog parodontitisa da napredovanje gubitka pričvrstka i gubitka kosti može spontano prestati. Tijekom dijagnosticiranja agresivnog parodontitisa treba isključiti prisutnost sistemske bolesti koja može znatno oslabiti obranu domaćina i dovesti do preranoga gubitka zuba (14). U liječenju agresivnoga parodontitisa važnu ulogu ima uklanjanje *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, što se povezuje s uspješnom terapijom, a često je potrebno uključiti dodatnu antibiotsku terapiju (15).



Slika 2. Klinički izgled parodontalnih tkiva kod petnaestogodišnje djevojčice oboljele od juvenilnog parodontitisa. Preuzeto: (14).

### **3.4. Patogeneza parodontitisa**

Danas se zna da je parodontna bolest infekcija uzrokovana mikroorganizmima koji su sposobni kolonizirati površinu zuba iznad ili ispod gingivalnoga ruba. Pretpostavlja se da je usta sposobno kolonizirati 500 bakterijskih vrsta, a nadalje svaka osoba može obično imati 150 ili više različitih vrsta. Primjerice, u zdravome plitkom sulkusu broj bakterija iznosi  $10^3$  u subgingivalnim područjima, a broj se može popeti i do  $10^8$  u dubokim parodontnim džepovima. Na jednoj površini zuba u

supragingivalnom plaku broj bakterija može biti  $10^9$  (16). Općeprihvaćena je činjenica da bakterije zubnog plaka i usne šupljine čine preduvjet, ali samo njihovo postojanje ne znači nužno razvoj bolesti, tj. nisu samostalno odgovorne za pojavnost parodontitisa (3).

Bakterije *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* čine primarni čimbenik rizika (3), a uz njih sudjeluju i drugi čimbenici rizika poput pušenja duhana, dijabetesa melitusa, drugih sistemskih bolesti, stresa i načina života. Ti čimbenici imaju veliku važnost za nastanak parodontne bolesti, njezin oblik i težinu (3,17). Navedeni čimbenici rizika mogu biti jednako važni za patogenezu parodontitisa kao i parodontno-patogene bakterije. Faktori rizika mogu nepovoljno utjecati na obrambeni odgovor domaćina i činiti ga podložnim za nastanak bolesti (3). Domaćin mora biti osjetljiv sistemski i lokalno, a pod određenim uvjetima i s pomoću ostalih čimbenika rizika bakterijska flora pobjeđuje obranu imunološkog sustava i dolazi do razvoja parodontne bolesti (3,17).

Obrana domaćina se sastoji od različitih mehanizama koji sprječavaju bakterijsku infekciju. Ljudski organizam uz fizičke i kemijske barijere posjeduje i imunološki sustav koji igra važnu zaštitnu ulogu. Imunološki sustav dijelimo na specifičnu ili stečenu imunost i nespecifičnu ili prirodno naslijeđenu imunost. Prvu liniju obrambenog sustava čine stanice nespecifične imunosti fagociti, prirodno ubilačke stanice i izvršne molekule kao što su komplement i C-reaktivni protein (CRP). Drugu liniju obrambenog sustava čini specifična ili stečena imunost, a čine ju limfociti (T i B), makrofagi kao stanice koje predočavaju antigen i imunoglobulini (3).

Patogenezu parodontne bolesti možemo podijeliti u četiri faze. Prva faza karakterizirana je reakcijom zdravoga parodontnog tkiva na plak koju nazivamo inicijalna reakcija. Bakterije plaka stvaraju metabolite kao što su kratke masne kiseline, zatim peptid N-formil-metionil-leucil-fenilalanin (FMLP) i lipopolisaharid (LPS) koji onda potiču izlučivanje medijatora upale interleukina 8 (IL-8), TNF $\alpha$ , interleukina 1 alfa (IL-1 $\alpha$ ), PGE2 te matriksnu metaloproteinazu (MMP). Nakon toga slobodni živčani završetci stvaraju neuropeptide i histamin koji zatim povećavaju lokalne reakcije krvnih žila. Perivaskularni mastociti potom oslobađaju histamin koji potiče endotel krvnih žila na oslobađanje IL-8 u krvotok, a IL-8 privlači polimorfonuklearne granulocite (PMN) (18).

U drugoj fazi, koju nazivamo inicijalna akutna faza, u kojoj je upala još uvijek lokalizirana, dolazi do aktivacije makrofaga i sustava serumskih proteina, a aktivirani makrofagi stvaraju medijatore upale kao što su IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-6, IL-10, IL-12, TNF $\alpha$ , PGE2, MMP i stvaranje kemotoksina kao što su monocitna kemoatraktivna bjelančevina (MCP) i makrofagna inflamatorna bjelančevina (MIP) (18).

Treća faza u kojoj dolazi do povećanja upale i stvaranja infiltrata karakterizirana je povećanjem aktivnosti upalnih stanica, dolazi do odvajanja spojnog epitela i nastajanja gingivalnoga džepa, a u upalnom infiltratu može se vidjeti da prevladavaju limfociti. Slijedom događaja aktivirani limfociti T putem citokina koordiniraju imunološki odgovor, zatim plazma stanice stvaraju imunoglobuline i citokine, a aktivirani fibroblasti umjesto stvaranja kolagena stvaraju MMP i tkivne inhibitore MMP-a (TIMP) (18).

U četvrtom završnom stadiju dolazi do kronične imunološke reakcije te inicijalnog gubitka pričvrstka. U infiltriranome vezivnom tkivu, u kojem prevladavaju plazma stanice, povišena je aktivnost makrofaga, visoko regulirajućih medijatora i odgovora domaćina, fibroblasti stvaraju mnogobrojne citokine (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) te PGE2, MMP i TIMP (18).

Na prethodno opisani način poremećena tkivna homeostaza za posljedicu ima razgradnju kolagena, matriksa i kosti što se očituje kao parodontitis (18).

### **3.5. Čimbenici rizika**

Čimbenik rizika označuje način života, izloženost okolini, prirodnu ili nasljednu osobinu za koju je prema epidemiološkim dokazima poznato da je povezana s određenom bolesti. Danas se zna da bolesti imaju više od jednog uzroka te da postoji čitav niz čimbenika rizika koji potvrđuju da je bolest uzrok multifaktorske etiologije (19). Postoji veliki broj dokaza koji tu tvrdnju opravdavaju, empirijski i teorijski (19). Pacijenti koji imaju jedan ili više čimbenika rizika imaju povećanu vjerojatnost dobivanja bolesti ili pogoršavanje već postojeće bolesti. Različiti čimbenici utječu na pojavu bolesti, stupanj te progresiju bolesti, a to su bakterije kao čimbenici rizika, zatim dob, sistemske bolesti, način života, pušenje, stres i genetika (3). Čimbenike rizika možemo podijeliti na promjenjive i nepromjenjive (3).

Nepromjenjivi čimbenici rizika su dob, spol, rasa i genski polimorfizam, a promjenjivi čimbenici rizika se dijele na sistemske i lokalne čimbenike rizika.

Sistemske promjenjive čimbenike rizika čine: sistemske bolesti, pušenje, stres, lijekovi, odnos prema zdravlju, okoliš i prehrana, a u lokalne promjenjive čimbenike rizika spada: količina i sastav sline, disanje na usta, alergijski podražaji, okluzijska trauma te bruksizam (3). Danas je uvriježeno mišljenje kako je posrijedi ukupni učinak svih čimbenika rizika. Provedena istraživanja, od kojih su neka spomenuta u radu, nisu dokazala značajniju razliku između muškaraca i žena u prevalenciji parodontitisa (11), ali muškarci češće imaju teže oblike parodontne bolesti (20).

Četiri su vrste bakterija posebno naglašene kao primarni uzročnici parodontitisa, a to su: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* i *Treponema denticola* (3,15). Tvari kao što su nikotin, ugljični monoksid i vodikov cijanid povezane su s pušenjem i temelj su potencijalnim učincima pušenja na razvoj i ishod parodontne bolesti. To ukazuje da je pušenje čimbenik rizika za razvoj parodontne bolesti (19). Također je primijećeno da pušenje utječe na vaskularni sustav, humoralni imunski sustav, stanični i upalni sustav, a preko citokina i adhezijskih molekula može mijenjati odgovor domaćina na parodontnu bolest (19). Tijekom godina povećan je broj istraživanja dokazao povezanost pušenja i parodontitisa (19,21). Dijabetes melitus prema današnjim spoznajama i trenutno dostupnim podacima čini glavni rizični čimbenik za parodontnu bolest (19,22). Istraživanja su Emricha i sur. 1991. godine dokazala da su dijabetičari 3 puta podložniji gubitku pričvrstka ili alveolarne kosti od osoba koje ne boluju od dijabetesa (19). Taylor i sur. 1998. proveli su dvogodišnje praćenje pacijenata s dijabetesom i zdravih kontrola, a rezultat je pokazao da dijabetes daje omjer rizika od 4,2 za progresiju gubitka kosti tijekom razdoblja praćenja (19). Stres

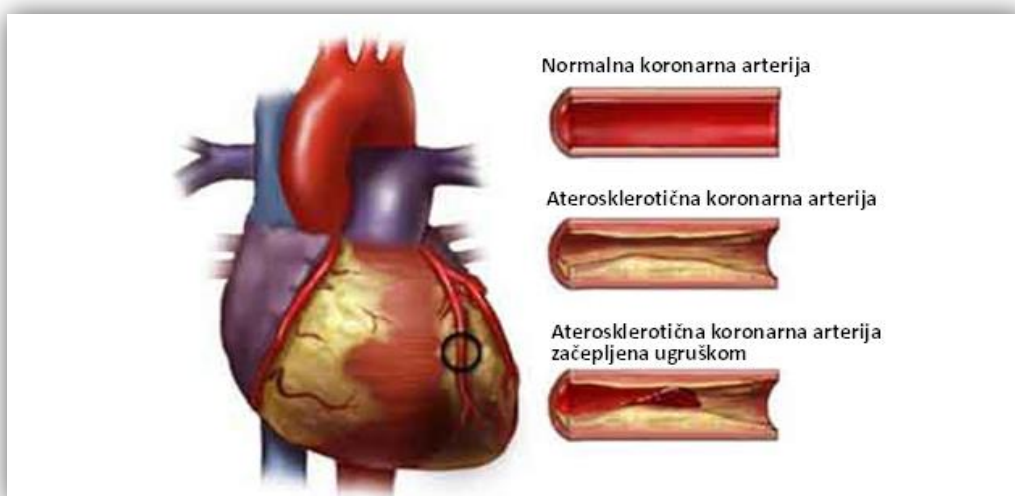
na različite načine može utjecati na parodontitis, a nedavna su istraživanja sugerirala da različite vrste stresa mogu biti povezane s povećanim rizikom za parodontnu bolest. Različite životne situacije koje uzrokuju stres te dovode time do promjene u ponašanju, primjerice: povećano pušenje ili zanemarivanje oralne higijene, načini su na koji stres može doprinijeti nastanku bolesti. Stres također može djelovati imunosupresivno. Navedeni razlozi u konačnici čine stres čimbenikom rizika za parodontnu bolest (3,23).

## 4. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

U posljednjim godinama pojavilo se novo područje istraživanja koje zauzima svoje mjesto u biomedicini, a naziva se parodontnom medicinom. Nakon početnih sumnji znanstvenika, koji su parodontne infekcije povezivali s kardiovaskularnom bolešću, nakon brojnih istraživanja uspješno se pronalaze epidemiološki i eksperimentalni dokazi, a također i mogući patogeni mehanizmi (19). Neka od istraživanja bit će spomenuta i sažeta u ovom poglavlju.

### 4.1. Ateroskleroza

Ateroskleroza je bolest srednje velikih i velikih arterija pri kojoj se na unutarnjoj površini arterijske stijenke nakupljaju naslage sastavljene od lipida, kompleksnih ugljikohidrata, produkata krvi, fibroznog tkiva i kalcija (24).



Slika 3. Ateroskleroza koronarnih arterija. Preuzeto (24).



Mnoga istraživanja govore u prilog da je kronična, slabo izražena upala, važan čimbeniku aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (2). Istraživanja ukazuju na činjenicu da aterosklerotske lezije uključuju upalnu komponentu (2,25). Stanična interakcija u aterogenezi slična je onoj kod kronično upalno-fibroproliferativnih bolesti, a aterosklerotska lezija predstavlja niz visoko specifičnih staničnih i molekularnih odgovora koji se zajednički mogu opisati najbolje kao upalna bolest (19). Istraživanja su dokazala da parodontna bolest predstavlja mješovitu infekciju parodontnih tkiva, a uzrokovana je primarno anaerobnim, gram negativnim bakterijama(19). Lipopolisaharidni (LPS), drugi antigeni bakterijskog podrijetla te ostali bakterijski nusprodukti iz usne šupljine ugrožavaju imunosni sustav i uzrokuju lokalni i sistemski odgovor domaćina na način da ulcerirani epitel parodontnoga džepa osigurava nesmetani ulaz navedenim antigenima (19). Važno je naglasiti da neke patogene vrste uključene u parodontne infekcije imaju sposobnost invadiranja (19,25,26), a to su *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i *Porphyromonas gingivalis* (19,26). Cirkulirajuće razine nekoliko citokina kao što su IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 i IL-8 identificirane su kao biomarkeri ishemične aterosklerotske bolesti (19,27). Pronađeni su i u ateromatoznim lezijama (19,25,28), a nastaju lokalno u parodontnim tkivima za vrijeme parodontitisa (2,19,25). Također postoje istraživanja u kojima se istraživala prisutnost oralnih bakterija u ateromatoznom plaku (25). Pronađena su pozitivna imunološka bojenja za *Porphyromonas Gingivalis* i *Streptococcus Sanguis* u nekoliko uzoraka tkiva karotide, bakterije su bile lokalizirane u plaku i limfohistocitnom infiltratu i bile su povezane sa stvaranjem ulkusa i tromba (19,29).

Slično je istraživanje, provedeno uz pomoć lančane reakcije polimerazom (PCR), pokazalo da je 30 % endarterektomiranih uzoraka karotide pozitivno na *B. forsythus*, *P. gingivalis*, *A. Actinomycetemcomintas* te *P. Intermedia* (19). Nakon provedenog istraživanja DeStefano i sur. 1993. pronašli su na prospektivnoj kohorti od 9.760 ispitanika gotovo 2,5 puta veći rizik od koronarne bolesti srca kod pacijenata koji imaju parodontnu bolest (19). Dakle, ta istraživanja upućuju na povezanost između parodontnih infekcija i patogeneze kardiovaskularnih bolesti (2,19,25), a postoje i istraživanja koja nisu potvrdila tu povezanost, ali upućuju na kompleksniju povezanost između parodontnih infekcija i patogeneze kardiovaskularnih bolesti (19). Danas, nakon mnogih provedenih istraživanja, sve više dokaza upućuje da parodontne infekcije imaju sistemske posljedice pa tako pacijenti s parodontitisom imaju više leukocita (19) i C-reaktivnog proteina od zdravih kontrola (2,19). Slade i sur. 2000. objavili su da ljudi s opsežnom parodontnom bolesti imaju otprilike za trećinu više vrijednosti CRP-a od ispitanika sa zdravim parodontom (19). Torgano i sur. 1999. pokazali su da ispitanici s brojnim dentalnim infekcijama imaju povišene vrijednosti von Willebrandova faktora, a što se koristi kao mjera za ozljede endotelocita (19).

Od novijih istraživanja iz 2016. godine dostupno je ono Zavoda za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Islamic Azad Sveučilišta (Isfahan, Iran). U istraživanju su sudjelovala 82 ispitanika koja su bila podvrgnuta angiografiji u Charman Heart Hospital u Isfahanu. Od njih 82, 59 ispitanika imalo je opstrukciju koronarnih arterija (CAO), a ostala 23 ispitanika nisu imala opstrukciju koronarnih arterija nakon provedene angiografije. Težina opstrukcije koronarnih arterija je

ocijenjena. Parodontološki parametri, uključujući dubinu džepova (PD), recesiju gingive (GR), kliničku razinu pričvrstka (CAL) te krvarenje pri sondiranju (BOP) zabilježeni su kod svih ispitanika. Također je zabilježen zubni status, tj. zubi s karijesnim lezijama, ekstrahirani zubi ili zubi koji nedostaju te oni s ispunima (DMF) (30).

Nakon provedenog istraživanja dobiveni su rezultati pokazali značajnu povezanost između varijabli GR, PD, CAL, BOP, karijesnih zuba (D), zuba koji nedostaju (M) i stupnja CAO, tj. opstrukcije koronarnih arterija. Nije bilo značajne razlike između varijable ispuna (F) i pojedinog stupnja CAO. Neovisni t-test je pokazao da su glavne varijable GR, PD, CAL, D, M i DMF kod ispitanika s CAO, tj. opstrukcijom koronarnih arterija, značajno više nego kod ispitanika bez CAO. Nije bilo značajne razlike što se tiče varijable zuba s ispunom (F) (30).

Rezultat tog istraživanja pokazao je povezanost između parodontnih bolesti i parametara s ozbiljnošću opstrukcije koronarnih arterija. Međutim, rezultat se ne smije tumačiti kao uzročno posljedična veza (30).

#### **4.2. Koronarna bolest srca**

Kardiovaskularne bolesti (CVD-s) vodeći su uzroci smrti u razvijenim zemljama u posljednjih nekoliko desetljeća (1). Što se tiče koronarnih bolesti srca, razlikujemo stabilnu koronarnu bolest (CAD, *Coronary artery disease*) te akutni koronarni sindrom (ACS, *Acute coronary syndrome*) koji označuje stanja ishemične bolesti srca

koja nastaju zbog naglog smanjenja protoka u koronarnim arterijama s razvojem teške ishemije zahvaćenog dijela miokarda (31). Akutni koronarni sindrom uključuje nestabilnu anginu pektoris, infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice i infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice u elektrokardiogramu. Danas je na temelju EKG nalaza prihvaćena podjela infarkta miokarda na: 1. infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice (STEMI, *ST-Elevation Myocardial Infraction*) i 2. infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice (NSTEMI, *Non ST-Elevation Myocardial Infraction*). STEMI je uzrokovan u pravilu naglom potpunom okluzijom koronarne arterije, a NSTEMI nastaje zbog prolazne okluzije, tj. stenoza visokog stupnja tzv. subtotalne okluzije (31).

Zajednički patofiziološki mehanizam ACS-a jest pucanje ili erozija pokrovne ploče aterosklerotskog plaka, što omogućuje kontakt subendotelnih adhezivnih proteina, glikoproteina i tkivnog faktora sa sastojcima krvi i aktivira koagulacijski proces u stvaranju tromba. Rezultat tih promjena je progresivno stvaranje tromba s djelomičnom, prolaznom ili potpunom okluzijom koronarne arterije što se klinički očituje kao nestabilna angina, infarkt miokarda bez ST elevacije ili infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice na elektrokardiogramu. Međusobno razlikovanje nestabilne angine od infarkta miokarda temelji se na laboratorijskoj potvrdi ili isključivanju miokardne nekroze, tj. povišenim serumskim vrijednostima srčanog troponina T ili I i/ili izoenzima MB kreatin-kinaze kod infarkta miokarda, a normalnim serumskim vrijednostima kod nestabilne angine (31). S obzirom da sva tri navedena stanja mogu uzrokovati iznenadnu srčanu smrt, bilo zbog električne nestabilnosti zahvaćenog

područja, bilo zbog gubitka funkcije većeg dijela miokarda, riječ je o sindromu koji se ubraja među najhitnija stanja u suvremenoj kardiologiji i medicini općenito (31).

Dosadašnja istraživanja i studije uglavnom su se koristile navedenom kliničkom podjelom koronarne bolesti srca, a u posljednje vrijeme razvili su se novi i precizniji indeksi koji se koriste u klasifikaciji koronarne bolesti srca kao npr. SYNTAX izračun rizika (*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery*) (32,33).

Danas postoji velik broj istraživanja i dokaza da parodontne infekcije imaju sistemske rizike i posljedice, pa tako mogu pridonijeti i razvoju koronarne bolesti srca. Ipak, parodontnu bolest ne možemo gledati kao na uzrok koronarne bolesti, nego kao na jedan od mogućih potencijalnih faktora rizika (30).

Beck i sur. 1996. godine upotrijebili su podatke o kohorti s 1.147 sistemski zdravih ispitanika na početku ispitivanja od kojih se u 207 tijekom osamnaestogodišnjeg praćenja razvila koronarna bolest srca (CHD), a rezultati koje su nakon istraživanja dobili pokazali su povezanost između jakog gubitka kosti i ukupne CHD, fatalne CHD i moždanog udara (19).

Od novijih istraživanja možemo spomenuti istraživanje Bokharia i sur. iz 2014. godine (34). Znanstvenici su odlučili procijeniti i ispitati moguću povezanost specifičnih kliničkih parodontnih parametara sa sistemskim biomarkerima koronarne bolesti srca i rizik za koronarnu bolest srca u pacijenata s parodontnom bolesti. U istraživanju je sudjelovalo 317 pacijenata, starijih od 30 godina, s angiografski dokazanom koronarnom bolesti i dokazanom parodontnom bolesti te bez drugih

sistemskih bolesti. Parodontni klinički parametri kao što su BOP, PD i CAL, zatim sistemske razine visoko osjetljivoga CRP-a, fibrinogena (FIB) i bijelih krvnih stanica (WBC), zabilježeni su i analizirani u svrhu identificiranja moguće povezanosti. Rezultati istraživanja pokazali su značajnu povezanost između parodontnih i sistemskih parametara, a najjača povezanost pokazala se između BOP-a i CRP-a, odnosno parodontnoga i sistemskoga upalnog markera. BOP je bio jedini parametar značajno povezan sa svakim sistemskim parametrom (CRP, FIB, WBC). Zaključno u koronarnoj bolesti srca (CHD) kod pacijenata s parodontnom bolesti, BOP je snažno povezan sa sistemskim razinama visoko osjetljivoga CRP-a, a ta povezanost ukazuje na potencijalno značenje težine lokalne parodontne upale za sistemske upalu (34).

## 5. RASPRAVA

Izvješće zajedničke radionice Europske federacije za parodontologiju (EFP) i Američke akademije za parodontologiju (AAP) na temu parodontitisa i sistemskih bolesti iz 2013. godine bavi se i povezanošću parodontitisa s aterosklerotskim kardiovaskularnim bolestima. Znanstvenici su željeli ispitati biološku prihvatljivost i epidemiologiju povezanosti parodontitisa i aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti (ACVD) (2).

Parodontitis je kronična multifaktorska upalna bolest uzrokovana mikroorganizmima i karakterizirana progresivnom destrukcijom zubnoga potpornog aparata što u konačnici vodi gubitku zuba i kao takva predstavlja veliki zdravstveni problem. Kako je danas poznato, parodontitis je infekcija primarno uzrokovana mikrobima, pa veliki broj bakterija koji može dosezati i broj od  $10^8$  u dubokim džepovima (16) može ući u krvotok. Posljedica toga je aktivacija upalne reakcije domaćina koja doprinosi nastanku ateroma, a koji zatim sazrijeva i oslobađa se u krvotok. Posljedica je stvaranje krvnog ugruška (tromba) koji vodi u koronarnu bolest srca (CHD) (2).

U longitudinalnim studijama koje procjenjuju učestalost kardiovaskularnih bolesti, statistički je značajno zabilježen povećan rizik za aterosklerotske kardiovaskularne bolesti kod pojedinaca s parodontitisom (2). Postoje i umjereni dokazi da parodontna terapija smanjuje sistemsku upalu, a kao dokaz je smanjenje CRP-a i poboljšanja kliničkih i surogat mjerenja endotelne funkcije. Međutim, utjecaja na lipide nije bilo. Ograničeni dokazi pokazuju poboljšanja u koagulaciji,

biomarkerima aktivacije endotelnih stanica, arterijskom krvnom tlaku i subkliničkoj aterosklerozi nakon parodontne terapije (2).

Dostupni dokazi su konzistentni i govore u prilog utjecaja parodontitisa na ACVD. Zaključeno je kako postoje jaki i konzistentni epidemiološki dokazi da parodontitis čini povećan rizik za buduće kardiovaskularne bolesti dok istraživanja *in vitro*, kliničke studije i studije na životinjama, podupiru tu povezanost i biološke mehanizme, a istraživanja provedena do danas nisu adekvatna za izvlačenje daljnjih zaključaka, što znači da su potrebna nova istraživanja o utjecaju parodontne terapije na prevenciju ACVD-a (2).

Reyes i suradnici s Odjela za Oralnu Biologiju Centra za Molekularnu mikrobiologiju Sveučilišta u Floridi (SAD) htjeli su izvršiti sistematičan pregled literature i iznijeti trenutačne znanstvene dokaze kako parodontne bakterije pridonose razvoju ateroskleroze. Pregledali su literaturu iz epidemioloških, kliničkih i eksperimentalnih studija koje se odnose na parodontne bakterije i aterosklozu. Prikupljeni podaci su svrstani u sedam potencijalnih dokaza da parodontne bakterije: 1. mogu se širiti iz usne šupljine i doseći sistemsko vaskularno tkivo, 2. mogu se naći u zahvaćenim tkivima, 3. žive u zahvaćenom dijelu, 4. invadiraju zahvaćene stanice *in vitro*, 5. uzrokuju aterosklozu u životinjskim modelima bolesti, 6. neinvazivni mutanti parodontnih bakterija uzrokuju značajno smanjenu patologiju *in vitro* i *in vivo*, 7. parodontni izolati s ljudskih ateroma mogu uzrokovati bolest u životinjskim modelima infekcije (25).

Značajan dokaz za tvrdnje od 1 do 6 je pronađen, ali dokaz za tvrdnju 7 još nije zadovoljen. Manjak je dokaza da parodontna bakterija izolirana iz ljudskog ateroma



može uzrokovati aterosklerozu u životinjskim modelima bolesti. Međutim, veliko je znanstveno postignuće koje dokazuje kako tvrdnje od 1 do 6 ukazuju da parodontni patogeni mogu doprinijeti nastanku ateroskleroze (25).

Svrha istraživanja znanstvenika Bing XY-a i suradnika 2015. godine bila je otkriti razine IL-8 i IL-10 u serumu i gingivalnoj cervikalnoj tekućini kod pacijenata s kroničnim parodontitisom (CP) i CHD, te ispitati povezanost između CP i CHD. U istraživanju je sudjelovalo 30 pacijenata s CHD i CP i oni su činili grupu A, zatim 25 pacijenata sa CP koji su smješteni u grupu B i naposljetku još 30 zdravih pacijenata smještenih u grupu C koji su činili kontrolu. U dokazivanju razina IL-8 i IL-10 korišten je imunoenzimski test visoke osjetljivosti i selektivnosti za određivanje prisutnosti i količine specifičnih molekula (ELISA). Parodontni indeksi uključivali su BOP i PD, te su bili značajno drugačiji unutar ispitivanih grupa grupe. U grupi A i B, razine IL-8 bile su značajno niže, dok razina IL-10 je bila značajno viša u usporedbi sa zdravim kontrolama u grupi C. Rezultati istraživanja ukazuju na moguću povezanost IL-8 i IL-10 u patogenezi parodontitisa i CHD, te također ukazuju na moguću povezanost CHD i CP (35).

Osim navedenih istraživanja u svijetu, imamo i istraživanje koje je provedeno na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog zavoda za parodontologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb iz 2015. godine. Svrha istraživanja bila je ispitati povezanost agresivnog i kroničnog parodontitisa s težinom koronarne arterijske bolesti koja je potvrđena koronarnom angiografijom. Klinički pregled također se sastojao od bilježenja parodontoloških indeksa te kliničkih i socijalno-demografskih parametara. Ispitanici su bili podijeljeni

u dvije skupine. Prvu skupinu činili su bolesnici s akutnim koronarnim sindromom (ACS) i stabilnom koronarnom arterijskom bolesti (CAD), a druga skupina bila je kontrolna skupina tj. činili su je ispitanici bez značajne koronarne bolesti. Unutar prve skupine bolesnika s ACS-om, kronični parodontitis bio je prisutan u 68,2 % ispitanika, a u ispitanika s CAD-om kronični parodontitis je bio prisutan u 54,5 %. Druga odnosno kontrolna skupina imala je najviše zdravih pacijenata bez parodontitisa, njih 72,6 %. Provedenim istraživanjem ukazano je kako skupina ispitanika sa stabilnim CAD-om ima najvišu srednju vrijednost dubine sondiranja, recesije gingive, razine kliničkog pričvrstka te krvarenja pri sondiranju.

Ovim istraživanjem uočena je povezanost parodontitisa s angiografski dokazanom koronarnom arterijskom bolesti (36).

## 6. ZAKLJUČAK

Danas je poznata činjenica da je parodontitis kronična multifaktorska upalna bolest koja je uzrokovana mikroorganizmima. Parodontna bolest karakterizirana je progresivnom destrukcijom zubnoga potpornog aparata. Ako se ne liječi, sa sigurnošću možemo reći da će bolest napredovati, a to u konačnici vodi gubitku zuba i kao takva predstavlja veliki zdravstveni problem. Rezultat provedenih istraživanja pokazao je povezanost između parodontnih bolesti s ozbiljnošću opstrukcije koronarnih arterija, ali je ukazano da se rezultat ne smije tumačiti kao uzročno posljedična veza, što parodontitis čini samo jednim u nizu čimbenika rizika za razvoj koronarne bolesti srca.

Nakon niza provedenih istraživanja kojima su znanstvenici željeli ispitati povezanost parodontne bolesti i kardiovaskularnih bolesti, trenutačno dostupni dokazi pokazuju da parodontna bolest ima utjecaj na aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Zaključeno je da postoje epidemiološki dokazi kako parodontitis čini povećan rizik za kardiovaskularne bolesti.

## 7. SAŽETAK

Veza između oralnog i sistemskog zdravlja već je dugo predmet istraživanja. U brojnim studijama je dokazano kako je osnovna parodontna bolest povezana s povećanim rizikom za bolesti kardiovaskularnoga sustava. Oralne infekcije i koronarna oboljenja su bolesti koje imaju zajedničku etiologiju u nekoliko dodirnih točaka. Najčešći oblik parodontne bolesti jesu kronični i agresivni parodontitis. Javlja se uglavnom kod starijih osoba, ali može se javiti i kod djece te adolescenata. Danas je poznato da je parodontna bolest primarno uzrokovana mikroorganizmima. Upalna reakcija oralnoga vezivnog tkiva koja je izazvana mikroorganizmima za posljedicu ima povećanu popustljivost endotela koji dopušta migraciju bakterija u perivaskularni prostor. Veza između lošega oralnog zdravlja i kardiovaskularnih bolesti ogleda se u tome što oralne infekcije mogu izazvati upalu koja može imati posljedice na kardiovaskularne bolesti. Može se danas sa sigurnošću reći da postoji veza parodontnih bolesti i odlaganja masnih naslaga na arterijske zidove što dovodi do pojave krvnih ugrušaka koji izazivaju aterosklerotsku bolest krvnih žila. Postoji mišljenje da bakterije kod parodontne bolesti ulaze u krvotok preko prostora oko zuba, bivaju inkorporirane u arterijski plak te pogoršavaju upalu. Pored mikroorganizama treba spomenuti i ostale zajedničke čimbenike rizika kao što su dob, spol, pušenje, konzumiranje alkohola i socioekonomski status, ali ne treba zaboraviti ni druge moguće čimbenike tih bolesti.

## **8.SUMMARY**

The relationship between oral and systemic health has been investigated for a long time. Numerous studies have proved that the periodontal disease is associated with an increased cardiovascular risk. Oral infections and coronary heart disease share their etiology in several aspects. The common two forms of periodontal diseases are chronic and aggressive periodontitis. It occurs mainly in older population, but can also appear in children and adolescents. It is now known that periodontal disease is caused by microorganisms. The inflammatory reaction of oral connective tissue caused by microorganisms results in increased endothelial permeability that allows the migration of bacteria in the perivascular space. The association of poor oral health with cardiovascular disease is reflected in the fact that oral infections can cause inflammation, which may have implications for cardiovascular disease. Today, it can be assumed with certainty that there is a link between periodontal disease and disposal of fatty deposits on arterial walls leading to the occurrence of blood clots that cause atherosclerotic vascular disease. It is considered that in periodontal disease bacteria enter the circulation through the area around the teeth; they are incorporated into the arterial plaques and they worsen the inflammation. In addition to microorganisms, shared risks such as age, gender, smoking, alcohol consumption and socioeconomic status should be mentioned, but we should not forget other possible risk factors of these diseases too.

## 9. LITERATURA

1. Mendis S, Puska P, Norrving B, World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011:vi, 155 p.
2. Tonetti MS, Van Dyke TE and on behalf of working group 1 of the joint EEP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40(14):S24-9.
3. Wolf HF, Rateitschak-Pluss EM, Raiteitschak KH. Parodontologija. 3. izdanje, Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009.
4. Kinane DF, Lindhe J. Kronični parodontitis. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija.* Zagreb: Nakladni Zavod Globus; 2004. 209-12.
5. Williams RC. Periodontal disease: the emergence of a new paradigm. *Compedium.* 1998;19:4-10.
6. Lang NP. Klassifizierung von Parodontalerkrankungen. *Parodontologie.* 2000;3:205-8.
7. Page RC, Schroeder HE. *Periodontics in man and other animals.* Basel: S Krager; 1982, pp 284-330.
8. The American Academy of Periodontology. *Proceedings of World Workshop in Clinical Periodontics.* Chicago: The American Academy of Periodontology. 1989:I/23-I/24.

- 9.1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Papers. Oak Brook, Illinois, October 30-November 2, 1999. *Ann Periodontol.* 1999;4:i, 1-112.
10. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4:32-7.
11. Kissa J, CheKissa J, Chemiali S, El Houari B, Amine K, Khilil N, et al. Aggressive and chronic periodontitis in a population of Moroccan school students. *J Clin Periodontol.* 2016;1600-51.
12. Norderyd O, Koch G, Papias A, Köhler AA, Helkimo AN, Brahm CO, et al. Oral health of individuals aged 3-80 years in Jönköping, Sweden during 40 years (1973-2013). II. Review of clinical and radiographic findings. *Swed Dent J.* 2015;39(2):69-86.
13. Wolf HF, Raiteitschak-Pluss EM, Raiteitschak KH. *Epidemiologija. Parodontologija.* 3. izdanje, Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009. 74-6.
14. Tonetti MS, Mombelli A. Agresivni parodontitis: Klasifikacija i klinički sindromi. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija.* Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. 216-8.
15. Ahuja A, Baiju CS, Ahuja V. Role of antibiotics in generalized aggressive periodontitis: A reviewed of clinical trails in humans. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16:317-23.
16. Socransky SS, Haffajee AD. Mikrobiologija parodontne bolesti. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija.* Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. 106-7.
17. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current conteps. *J Periodontal.* 1992;63(4):322-31.

18. Wolf HF, Rateitschak-Pluss EM, Raiteitschak KH. Patogeneza, reakcije i domaćinove obrambene mogućnosti. Parodontologija. 3. izdanje, Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009. 39-69.
19. Papapanou PN, Lindhe J. Epidemiologija bolesti parodonta: Parodontna infekcija i rizik od sistemske bolesti. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. 61-74.
20. Christensen LB, Petersen PE, Krstrup U, Kjoller M. Self-reported oral hygiene practices among adults in Denmark. Community Dent Health. 2003;20:229-35.
21. Bergstorm J. Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. Community Dent Oral Epidemiol. 1989;17:245-7.
22. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. Ann Periodontol. 2001;6:91-8.
23. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. Periodontol 2000. 2013;62:59-94.
24. Petrač D. Ishemična bolest srca: Ateroskleroza. In: Petrač i sur. Interna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 53-5.
25. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Rolda S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. J Periodontol. 2013;84(4):S30-50.
26. Lamont RJ, Chan A, Belton CM, Izutsu KT, Vasel D, Weinberg A. Porphyromonas gingivalis invasion of gingival epithelial cells. Infect Immun. 1995;63:3878-85.



27. Hansson GG. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
28. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J.* 1999;138:S534-6.
29. Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol.* 2005;76:731-6.
30. Ketabi M, Meybodi FR, Asgari MR. The association between periodontal disease parameters and severity of atherosclerosis. *Dent Res J.* 2016;13(3):250-5.
31. Petrač D. Ishemična bolest srca. Akutni koronarni sindrom. In: Petrač i sur. *Interna medicina.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009.56-9.
32. Buhlin K, Mantyla P, Paju S, et al. Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. *J Clin Periodontol.* 2011;38:1007-14.
33. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Intervention.* 2005;1:219-27.
34. Bokhari SAH, Khan AA, Butt AK, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN, et al. Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers. *J Clin Periodontol.* 2014;41:1048-1054.
35. Bing XY, Sun XJ, Shen GH, Xie H, Ma MY. Levels of IL-8, IL-10 in patients with chronic periodontitis and coronary heart disease. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2015;24(5):598-601.

36. Vražić D, Miovski Z, Strozzi M, Puhar I, Božić D, Plančak D, et al. Povezanost parodontne bolesti s angiografski dokazanom koronarnom arterijskom bolesti. *Acta stomatol Croat.* 2015;49(1):14-20.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Marko Oreč rođen je 3. lipnja 1990. u Imotskom. Osnovnu školu te Gimnaziju fra Dominika Mandića završio je u Širokom Brijegu. Godine 2009. upisao se na Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.